

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№3, 2016

Том XI



АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ



24-ЧАСОВОЙ
КОНТРОЛЬ АД^{1,2}



КАРДИОПРОТЕКЦИЯ^{5,7}



МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
НЕЙТРАЛЬНОСТЬ³



ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА^{5,6}



УМЕНЬШЕНИЕ
МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ⁸



БЕЗОПАСЕН
ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ⁹



УСИЛИВАЕТ
ЛЮБУЮ
АГ-ТЕРАПИЮ⁴

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав: Арифон® Ретард: одна таблетка содержит Индапамида 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу.
Показания к применению: Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуется. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокалиемия. **Особые указания:** **Нарушения функции печени:** При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. **Фоточувствительность:** В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Водно-электролитный баланс:** Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. **Содержание ионов калия в плазме крови:** Необходимо избегать риска развития гипокалиемии у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. **Содержание кальция в плазме крови:** Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. **Мочевая кислота:** У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. **Сахарный диабет:** следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. **Спортсмены:** Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Нежелательное сочетание лекарственных веществ: препараты лития. **Сочетание препаратов, требующее особого внимания:** Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (амидодарон, соталол, дофетилид, ибутирид), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тiorидазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие: бепридил, цизаприд, дифемидан, эритромицин (в/в), галофантрин, мизолитин, спарфлоксацин, спарфлоксацин, моксифлоксацин,

асемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (>3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, сердечные гликозиды. **Сочетание препаратов, требующее внимания:** калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). **Беременность:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиваться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты:** Часто: макулопапулезная сыпь. Нечасто: рвота, геморрагический васкулит. Редко: астеня, головная боль, парестезия, вертиго, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта. Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия. Неуточненной частоты: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT-интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства:** Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную. (* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.)

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19 (suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19:113-121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Degeaue J-P et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677-1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res Opin. 2007; 23:2929-2936. 5. Gaciong Z, Symonides B. Expert Opin. Pharmacother. 2010; 11:2579-2597. 6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. N Engl J Med. 2008; 358:1887-1898. 7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18:1465-1475. 8. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613-1622. EDIPSO 11 FL1013 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Негорода С.В., Сердце, 2007, Том 6 №3

Регистрационный номер П № 015249/01



Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01, www.servier.ru.

На правах рекламы

Кардиологический
Вестник
Kardiologicheskij
Vestnik

№ 3' 2016
Том XI

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Включен в перечень ВАК
и рекомендован для публикации
основных научных результатов
диссертаций на соискание ученой
степени доктора и кандидата наук.

Представлен в Российском
индексе научного цитирования.
Двухлетний импакт фактор
РИНЦ (2015 г.) - 0.867

Зарегистрирован
в Государственном комитете
Российской Федерации
по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371.
Периодичность издания –
4 раза в год
Тираж 5 тыс. экз.

Научное производственно-
практическое издание.
Согласно рекомендациям
Роскомнадзора выпуск
и распространение данного
производственно-практического
издания допускается
без размещения знака
информационной продукции.

Распространяется бесплатно в
медицинских учреждениях и на
образовательных мероприятиях
для всех заинтересованных лиц.
Рекомендуемая стоимость по
подписке 200 рублей.
Подписной индекс
«Пресса России»: 29573

Издатель ООО «ИнтерМедсервис»
e-mail: kardiovestnik@cardioweb.ru

Адрес редакции:
121552, Москва,
3-я Черепковская, 15 а
Тел.: +7 (495) 414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Editorial address:
121552, Russian Federation, Moscow,
3-rd Cherepkovskaya, 15 a.
phone: +7(495)414-67-71
e-mail: vestnik@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru

Адрес для подачи статей
vestnik@cardioweb.ru

Отпечатано:
«Комплект Сервис»
123376, г. Москва,

ул. Дружинниковская, д. 15
Полная или частичная
публикация материалов,
размещенных в журнале или
на сайте, допускается только
с письменного разрешения
редакции

Подписано в печать 06.09.2016 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е.И. Чазов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

EDITOR-IN-CHIEF

E.I. Chazov (Moscow, Russia)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

С.Н. Наконечников (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Ю.Е. Ефремова (Москва, Россия) *к.м.н.*

EXECUTIVE SECRETARY

S.N. Nakonetchnikov (Moscow, Russia)

Yu.E. Efremova (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф.Т. Агеев (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Акчурин (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

А.С. Галявич (Казань, Россия) *Член-корр. АН РТ, профессор, д.м.н.*

С.П. Голицын (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.И. Капелько (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.С. Карпов (Томск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Ю.А. Карпов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.В. Кухарчук (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

В.З. Ланкин (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

И.В. Медведева (Тюмень, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

Л.В. Розенштраух (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

А.Н. Самко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Б. Сергиенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.Н. Смирнов (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

Е.В. Ощепкова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.Н. Терещенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

С.К. Терновой (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

В.Н. Титов (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

В.А. Ткачук (Москва, Россия) *Академик РАН, профессор, д.б.н.*

И.Е. Чазова (Москва, Россия) *Член-корр. РАН, профессор, д.м.н.*

В.П. Ширинский (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

ASSOCIATE EDITORS

F.T. Ageev (Moscow, Russia)

R.S. Akchurin (Moscow, Russia)

A.S. Galyavich (Kazan, Russia)

S.P. Golitsyn (Moscow, Russia)

V.I. Kapelko (Moscow, Russia)

R.S. Karpov (Tomsk, Russia)

Yu.A. Karpov (Moscow, Russia)

V.V. Kuharchuk (Moscow, Russia)

V.Z. Lankin (Moscow, Russia)

I.V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

L.V. Rozenshtaukh (Moscow, Russia)

A.N. Samko (Moscow, Russia)

V.B. Sergienko (Moscow, Russia)

V.N. Smirnov (Moscow, Russia)

E.V. Oshchepkova (Moscow, Russia)

S.N. Tereshchenko (Moscow, Russia)

S.K. Ternovoy (Moscow, Russia)

V.N. Titov (Moscow, Russia)

V.A. Tkachuk (Moscow, Russia)

I.Ye. Chazova (Moscow, Russia)

V.P. Shirinskiy (Moscow, Russia)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван, Армения) *Академик НАН, профессор, д.м.н.*

В.А. Азизов (Баку, Азербайджан) *Профессор, д.м.н.*

О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

П.Я. Довгалецкий (Саратов, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Н. Закирова (Уфа, Россия) *Профессор, д.м.н.*

Р.Д. Курбанов (Ташкент, Узбекистан) *Профессор, д.м.н.*

В.П. Масенко (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Г. Мрочек (Минск, Белоруссия) *Академик НАН РБ, профессор, д.м.н.*

Ю.П. Никитин (Новосибирск, Россия) *Академик РАН, профессор, д.м.н.*

М.Ю. Огарков (Кемерово, Россия) *Профессор, д.м.н.*

О.Д. Остроумова (Москва, Россия) *Профессор, д.м.н.*

А.Ю. Постнов (Москва, Россия) *Д.м.н.*

А.Н. Рогоза (Москва, Россия) *Профессор, д.б.н.*

С.В. Шлык (Ростов-на-Дону, Россия) *Профессор, д.м.н.*

EDITORIAL BOARD

K.G. Adamyan (Yerevan, Armenia)

V.A. Azizov (Baku, Azerbaijan)

O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)

P.Ya. Dovgalevsky (Saratov, Russia)

A.N. Zakirova (Ufa, Russia)

R.D. Kurbanov (Tashkent, Uzbekistan)

V.P. Masenko (Moscow, Russia)

A.G. Mrotchek (Minsk, Belarus)

Yu.P. Nikitin (Novosibirsk, Russia)

M.Yu Ogarkov (Kemerovo, Russia)

O.D. Ostroumova (Moscow, Russia)

A.Yu. Postnov (Moscow, Russia)

A.N. Rogoza (Moscow, Russia)

S.V. Shlyk (Rostov-on-Don, Russia)

**О ЗАСЕДАНИИ ПРОФИЛЬНОЙ КОМИССИИ ПО КАРДИОЛОГИИ
ОТ 3 ИЮНЯ 2016 Г.**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*В.С. Шульженко, Л.И. Серебрякова, И.М. Студнева,
Ю.А. Пелогейкина, О.М. Веселова, А.С. Молокоедов,
М.В. Овчинников, М.Е. Палькеева, М.В. Сидорова, О.И. Писаренко*
СПОСОБНОСТЬ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА
НЕЙРОПЕПТИДА ГАЛАНИНА УМЕНЬШАТЬ ИШЕМИЧЕСКОЕ
И РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА КРЫСЫ

3

*Д.Б. Немик, Г.В. Матюшин, А.В. Протопопов,
А.В. Шульмин, С.А. Устюгов, Е.В. Самохвалов*
ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ
ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА
С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

12

*В.М. Парамонов, З.Х. Дадачева, Т.В. Мартынюк,
Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова*
РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ
У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В РЕЖИМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ МОНОТЕРАПИИ

22

*Т.А. Мулерова, М.Ю. Огарков, А.Ю. Янкин, Е.С. Филимонов,
О.В. Груздева, Д.П. Цыганкова, О.Л. Барбараш*
ВЛИЯНИЕ ЭТНИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА ПОРАЖЕНИЕ
ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ

28

*Ю.В. Данилушкин, Ю.Г. Матчин, Н.С. Шамрина,
Р.В. Атанесян, А.Б. Басинкевич, Д.С. Бубнов, Ф.Т. Агеев*
ОПЫТ АМБУЛАТОРНОГО ПРОВЕДЕНИЯ
ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА,
ПЕРЕВЕДЕННЫХ ИЗ СТАЦИОНАРОВ,
НЕ ИМЕЮЩИХ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ

40

*О.В. Сагайдак, Н.М. Данилов, Ю.Г. Матчин,
Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова*
СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ
ПО ДАННЫМ ВНУТРИСОСУДИСТОГО УЛЬТРАЗВУКА
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ
У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

50

*И.Л. Козловская, О.С. Булкина, Е.В. Лукошкова,
В.В. Ермишкин, В.В. Лопухова, Н.А. Чернова,
О.В. Иванова, Т.Е. Колмакова, А.Т. Шубина,
О.А. Фомичева, Е.В. Сорокин, К.А. Талицкий,
И.В. Старостин, В.В. Буза, Ф.Ф. Бязрова,
С.В. Емелина, К.Г. Рубинштейн, А.Н. Рогоза, Ю.А. Карпов*
ТЕМПЕРАТУРА ВОЗДУХА И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

60

*З.Х. Дадачева, В.М. Парамонов, А.А. Белевская, М.А. Саидова,
Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова*
ВЛИЯНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗОВЫХ РЕЖИМАХ
НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ СОПРЯЖЕНИЕ,
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ
И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ
С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

66

*Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков, К.М. Ваккосов,
О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш*
МНОГОСОСУДИСТОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ В СРАВНЕНИИ
С ПОЭТАПНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ВТОРОЙ ГЕНЕРАЦИИ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST:
РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

72

ОБЗОР

А.В. Максименко
ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС – ЗНАЧИМАЯ
СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ДВОЙНОГО ЗАЩИТНОГО СЛОЯ
СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНДИКАТОР
И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

86

В.П. Лупанов
СРАВНЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА
И МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ (ОБЗОР)

94

*Г.В. Кузнецова, А.В. Потехина, Т.И. Арефьева, Е.А. Ноева,
Е.А. Жарова, С.И. Проваторов*
ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АТОРВАСТАТИНОМ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

102

КАЛЕНДАРЬ ПРОВЕДЕНИЯ НАУЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

108

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

116

**ON THE SESSION OF THE CHIEF CARDIOLOGIST FROM SUBJECTS
OF RUSSIAN FEDERATION JUNE 3, 2016**

3

ORIGINAL ARTICLES

*V.S. Shulzhenko, L.I. Serebryakova, I.M. Studneva, Yu.A. Pelogeykina,
O.M. Veselova, A.S. Molokoedov, M.V. Ovchinnikov, M.E. Pal'keeva,
M.V. Sidorova, O.I. Pisarenko*

ABILITY OF N-TERMINAL FRAGMENT OF NEUROPEPTIDE
GALANIN TO ATTENUATE ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY
OF RAT HEART

12

*D. B. Nemik, G. V. Matyushin, A.V. Protopopov, A. V. Shulmin,
S.A. Ustyugov, E.V. Samokhvalov*
PREDICTORS OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS
IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
WITH ST-SEGMENT
ELEVATION IN ELDERLY

22

*V.M. Paramonov, Z.H. Dadacheva, T.V. Martynyuk,
Yu.G. Matchin, I.Ye. Chazova*
THE RESULTS OF OUTPATIENT CORONARY STENTING
IN PATIENTS DIRECTED FROM HOSPITALS WITHOUT THEIR
OWN CATHETERIZATION LABORATORIES

28

*T.A. Mulerova, M.Yu. Ogarkov, A.Yu. Yankin, E.S. Filimonov,
O.V. Gruzdeva, D.P. Tsygankova, O.L. Barbarach*
ETHNIC INFLUENCE FACTOR ON-ORGAN DAMAGE
IN HYPERTENSION IN THE POPULATION
OF MOUNTAIN SHORIA

40

*Y.V. Danilushkin, Y.G. Matchin, N.S. Shamrina, R.V. Atanesyan,
A.B. Basinkevich, D.S. Bubnov, F.T. Ageev*
THE EXPERIENCE OF OUTPATIENT
CORONARY STENTING
IN PATIENTS DIRECTED FROM HOSPITALS
WITHOUT THEIR
OWN CATHETERIZATION LABORATORIES

50

*O.V. Sagaydak, N.M. Danilov, Y.G. Matchin,
T.V. Martynyuk, I.E. Chazova*
PULMONARY ARTERIES STRUCTURAL CHANGES
VISUALIZED BY INTRAVASCULAR ULTRASOUND
DURING ACUTE VASOREACTIVITY TESTING IN PATIENTS
WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

60

*I.L. Kozlovskaya, O.S. Bulkina, E.V. Lukoshkova, V.V. Ermishkin,
V.V. Lopukhova, N.A. Chernova,
O.V. Ivanova, T.E. Kolmakova,
A.T. Shubina, O.A. Fomicheva, E.V. Sorokin, K.A. Talitskiy,
I.V. Starostin, V.V. Buza, F.F. Byazrova, S.V. Emelina, K.G. Rubinstein,
A.N. Rogoza, Y.A. Karpov*
AIR TEMPERATURE AND HEART RATE VARIABILITY
IN WITH STABLE CORONARY
HEART DISEASE

66

*Z.H. Dadacheva, V.M. Paramonov, A.A. Belevskaya, M.A. Saidova,
T.V. Martynyuk, I.Ye. Chazova*
EFFECT OF SILDENAFIL IN DIFFERENT DOSAGE REGIMEN
ON LEFT VENTRICULAR-ARTERIAL COUPLING
AND CARDIAC REMODELING IN PATIENTS
WITH IDIOPATHIC ARTERIAL
PULMONARY HYPERTENSION

72

*R.S. Tarasov, V.I. Ganyukov, K.M. Vakkosov,
O.L. Barbarash, L.S. Barbarash*
MULTIVESSEL STENTING VERSUS STAGED
REVASCULARIZATION WITH SECOND GENERATION
DRUG ELUTING STENTS
IN ST-ELEVATION MYOCARDIAL
INFARCTION PATIENTS: RESULTS OF RANDOMIZED TRIAL

86

REVIEW

A.V. Maksimenko
ENDOTHELIAL GLYCOCALYX IS SIGNIFICANT
CONSTITUTIVE PART OF DOUBLE PROTECTIVE
LAYER INTO VASCULAR WALL:
DIAGNOSTIC INDEX AND THERAPEUTIC TARGET

94

V.P. Lupanov
COMPARISON OF PROGNOSTIC INDICATORS
IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE
WITH MYOCARDIAL REVASCULARIZATION
AND MEDICAL TREATMENT (REVIEW)

102

*G.V. Kuznetsova, A.V. Potekhina, T.I. Arefieva, E.A. Noeva,
E.A. Zharova, S.I. Provatorov*
HIGH-INTENSIVE TREATMENT WITH ATORVASTATIN I
N PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

108

INFORMATION, SCHEDULE OF SCIENTIFIC ACTIVITIES

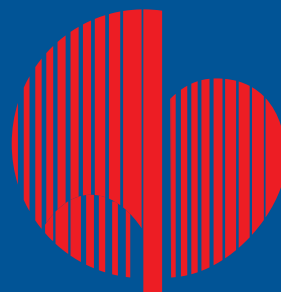
110

INSTRUCTION FOR AUTHORS

118

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ

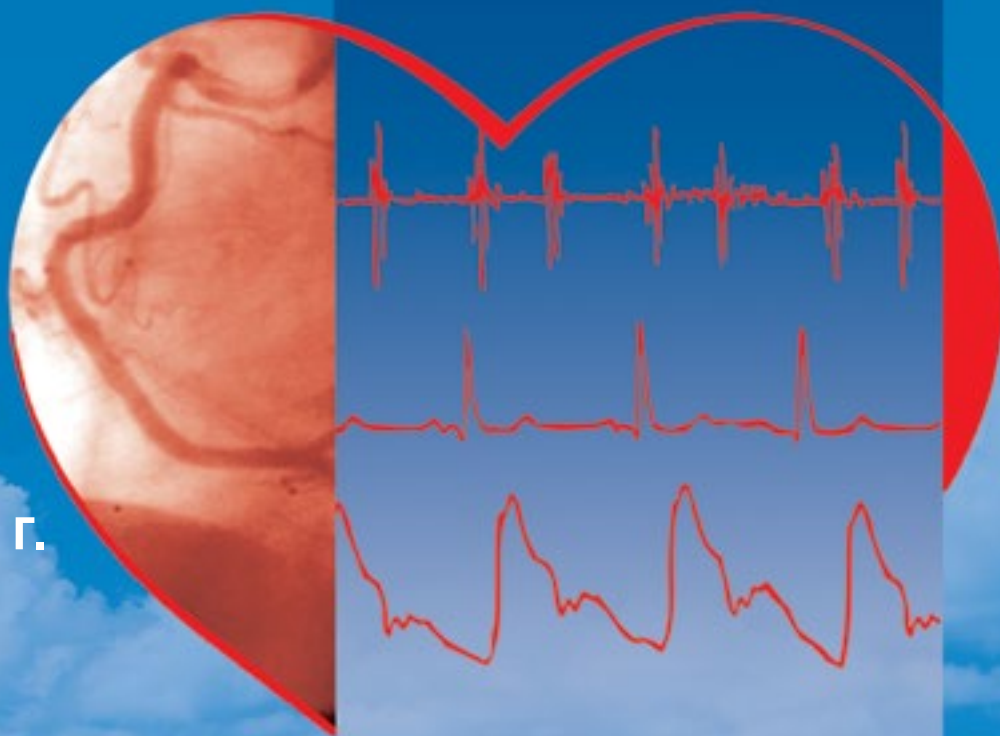


Достижения современной кардиологии

Всероссийская
научно-практическая конференция
(57 ежегодная сессия РКНПК)

Приём тезисов
до 15 апреля 2017 г.
на сайте
www.cardioweb.ru

31 мая - 1 июня 2017 г.
г. Москва



Место проведения: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress@cardioweb.ru

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru



О ЗАСЕДАНИИ ПРОФИЛЬНОЙ КОМИССИИ ПО КАРДИОЛОГИИ ОТ 3 ИЮНЯ 2016 Г.

ON THE SESSION OF THE CHIEF CARDIOLOGIST FROM SUBJECTS OF RUSSIAN FEDERATION JUNE 3, 2016

Заседание Профильной комиссии Минздрава России по специальности «Кардиология» состоялось 3 июня 2016 г. на базе ФГБУ «РКНПК» Минздрава России под руководством главного внештатного специалиста кардиолога Чазовой И.Е. В работе заседания приняли участие директор Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России Какорина Е.П., главные внештатные специалисты кардиологи федеральных округов и субъектов РФ, руководители региональных сосудистых центров, ведущие специалисты кардиологи ФГБУ «РКНПК» Минздрава России.

На заседании обсуждались итоги реализации территориальных программ по снижению смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в 2015 году в субъектах РФ и планы по снижению смертности от ИБС на 2016 год.

С докладами выступили:

1. Чазова И.Е. - главный специалист-кардиолог Минздрава России, проф., член-корр. РАН «Итоги реализации Программы по снижению смертности от ИБС в субъектах РФ в 2015 году. Планы по снижению смертности от ИБС в 2016 году»

2. Какорина Е.П. - директор Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Минздрава России, д.м.н., профессор «Порядок кодирования причин смерти от сердечно-сосудистых заболеваний»

3. Наумов С.А. - главный специалист-кардиолог Пермского края, к.м.н. «Подходы к кодированию основных причин смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях на примере Пермского края».

4. Ощепкова Е.В. - руководитель Отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «РКНПК» д.м.н., профес-

сор «Информация о возможности применения экспресс-теста на основе БСЖК для ранней диагностики ОКС на догоспитальном этапе»

5. Олейников В.Э. - главный специалист-кардиолог Пензенской области д.м.н., профессор, **Дупляков Д.В.** - главный специалист-кардиолог Самарской области д.м.н., профессор «Информация по исследованию Фортелизина при ОКС с подъемом сегмента ST».

6. Драненко Н.Ю. - главный специалист-кардиолог Крымского федерального округа «Пути решения высокой смертности от ИБС в Крымском федеральном округе».

В докладе Чазовой И.Е. были подведены итоги выполнения территориальных планов субъектов РФ по снижению смертности от ИБС, включая инфаркт миокарда в 2015 году, представлен детальный анализ их выполнения по показателям смертности от ИБС, инфаркта миокарда (ИМ) и данных Мониторинга Минздрава РФ. По данным Росстата в 2015 году по сравнению с 2014 годом отмечена положительная динамика смертности населения РФ от болезней системы кровообращения (БСК): коэффициент смертности от БСК снизился с 659,5 (на 100 тыс. населения) в 2014 г. до 635,3 (на 100 тыс. населения) в 2015 г., снижение составило 3,7%.

В 2015 г. число умерших от ИБС снизилось на 12638 случаев по сравнению с 2014 годом. При положительной динамике смертности от ИБС в целом по России (коэффициент смертности в 2015 г. составил 335,1 на 100 тыс. населения, что на 2,7% меньше, чем в 2014 г.) выявлены различия в этих показателях в федеральных округах (ФО) (Таб. 1). В 5-и ФО зарегистрировалось снижение смертности от ИБС (Центральный,

Таблица 1. Уровень смертности населения от ИБС в Федеральных округах РФ в 2015 г.

Федеральные округа	Уровень смертности в 2015 г.	2015 к 2014 г.		Смертность в ФО к среднероссийскому уровню	
		Увеличение %	Снижение %	Превышение	Ниже
РФ	335,1		2,7		
Крымский	722,9		-2,7	2,2	-
Северо-Западный	410,4	+0,8	-	1,2	-
Центральный	357,3		-7,0	1,1	-
Приволжский	324,6		-		1,03
Южный	321,1		-0,7		1,04
Сибирский	311,8		-4,3		1,1
Уральский	308,4	+4,7	-		1,1
Дальневосточный	299,4	-	-7,3		1,1
Северо-Кавказский	202,4	+0,1	-		1,7

Таблица 2. Субъекты РФ с высоким уровнем смертности населения от ИБС

Субъект РФ	Коэффициенты смертности	Превышение уровня
РФ	335,1	
Республика Крым	779,8	в 2,3 раза
Псковская область	718,4	2,1
Пензенская область	633,5	1,9
Орловская область	615,3	1,8
Белгородская область	570,8	1,7
Новгородская область	555,1	1,7
Калужская область	492,3	1,5
Архангельская область	478,8	1,4
Вологодская область	466,1	1,4
г. Севастополь	452,3	1,3

Крымский, Южный, Сибирский, Дальневосточный), в 3-х ФО - рост смертности (Северо-Западный, Уральский и Северо-Кавказский). В 2015 г. сохраняется высокий уровень смертности от ИБС, превышающий среднероссийский в Крымском (722,9), Северо-Западном (410,4) и Центральном (357,3) ФО.

В 38 регионах регистрируется превышение общероссийского уровня смертности от ИБС. Озабоченность вызывают 10 субъектов РФ, в которых уровень смертности от ИБС, превышает в 1,3-2,3 раза общероссийский показатель, равный 335,1 на 100 тыс. населения. Данные представлены в таб. 2.

Особое внимание в докладе Чазовой И.Е. было уделено показателям смертности от инфаркта миокарда, как наиболее тяжелому заболеванию. Было подчеркнуто, что смертность от инфаркта миокарда (ИМ) (острый коронарный синдром) в большой степени зависит от организации и качества оказания медицинской помощи этим больным. В 2015 г. уменьшилось число умерших от ИМ на 2446 случаев, уровень смертности от ИМ в целом по РФ составил 43,1 случая на 100 тыс. населения, этот показатель ниже, чем в 2014 г. Превышение уровня смертности наблюдалось в 41 регионе (таб. 3), а в 44 регионах - уровень смертности ниже среднероссийского.

Особое внимание докладчиком было обращено на повышение смертности от ИМ в 21 субъекте РФ в 2015 году, рост от этого заболевания продолжается и в 2016 году: в Удмуртской и Чувашской Республиках на 0,95% на 21,2% соответствен-

Таблица 3. Субъекты РФ с высоким уровнем смертности населения от инфаркта миокарда в 2015 г. в сравнении с 2014 г. Уровень смертности в целом по РФ – 43,1 на 100 тыс. населения

Превышение уровня смертности	
в 2,1	Магаданская область
в 2,0	Волгоградская и Ульяновская области
в 1,9	Тверская и Томская области
в 1,7	Костромская область
в 1,6	Ненецкий автономный округ
в 1,5	Астраханская область
в 1,4	г. Санкт-Петербург и Новгородская область
в 1,3	Рязанская, Псковская, Орловская области, Хабаровский край

но, в Ставропольском крае на 3,8%, в Томской обл. на 32%, в Курской на 28,3%, Липецкой на 23,1%, Тверской на 15,3%, Кемеровской на 13,9%, Ивановской на 13,7%, Белгородской на 12,8%, Пензенской на 9,0%, Тамбовской на 8,5%, Нижегородской на 8,4%, Орловской на 6,5%, Кировской на 5,7%, Тульской на 4,6%, Ростовской на 4,4%, Самарской на 3,2%, Вологодской на 2,7%, Псковской на 2,2% областях, в Ненецком автономном округе на 25%.

В докладе были изложены материалы анализа Мониторинга Минздрава РФ по оказанию медицинской помощи больным с ОКС в 2015 г. Тромболитическая терапия (ТЛТ) выполнялась в среднем по РФ у 22,7 % больных ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпсST) (целевой показатель – 25%). Вместе с тем, выполнение ТЛТ в разных регионах значительно отличалось: от крайне низких значений - 4-6% до высоких -56%. Одним из важнейших лечебных мероприятий у больных с ОКС является проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) с установкой стента в инфаркт связанную артерию. По данным Мониторинга Минздрава РФ в среднем по РФ ЧКВ при ОКСпсST выполнялись у 36,7% больных (целевое значение – 35%) с большим разбросом этого показателя в регионах от 0 до 75%. Наибольшее количество ЧКВ выполнено в г. Москве (68,1%) и г. Санкт – Петербурге (59,7%).

Докладчик подчеркнул острую необходимость выполнения реперфузионных мероприятий у больных ОКС с исполь-

Таблица 4. Субъекты РФ с низкими показателями проведения реперфузионной терапии у больных с ОКС (данные Мониторинга МЗ в 2015 г.)

	ТЛТ (%)	ЧКВ при ОКСпсST (%)	ЧКВ при ОКСбпST (%)
Брянская обл.	15,2	16,9	1,7
Ненецкий а.о.	14,3	0	0
Р. Дагестан	25,5	0,12	0
Р. Северная Осетия-Алания	15,6	12,4	2,61
Ульяновская обл.	4,4	10,4	14,5
Р. Хакасия	23,6	1,2	6,7
Еврейская а.о.	8,6	0	0
Чукотский а.о.	4,3	0	н.д.
Р. Крым	29,7	0,3	2,6

зованием или ТЛТ при ОКСпсСТ особенно в отдаленных районах нашей страны, в которых невозможно в быстрые сроки доставить больных в региональный сосудистый центр или ЧКВ – этот метод является предпочтительным. В совокупности, используя тот или иной указанный метод лечения (возможен и фармакоинвазивный подход) реперфузионная терапия должна быть проведена не менее, чем у 80% больных с ОКС. В таблице 4 представлены субъекты с низкими показателями проведения реперфузионной терапии в 2015 г.

В докладе были представлены показатели летальности при ОКС по данным Мониторинга Минздрава РФ. Летальность больных ОКС в среднем по РФ составила 6,4%, в разных регионах колебания этого показателя были от низких значений (2,3%) до очень высоких (25%). Важным показателем в Мониторинге является число умерших больных от ОКС в первые сутки пребывания в стационаре, свидетельствующий, во - первых, о позднем поступлении и соответственно более тяжелом состоянии больного, во вторых, по-видимому, не достаточно оказанной им эффективной медицинской помощи. Летальность в первые сутки в среднем по РФ составила 33,7%, с разбросом этого показателя от 10 до 99%!

Чазовой И.Е. был отмечен низкий процент больных, перенесших ОКС (46,6%), состоящих на диспансерном учете у врачей, а в отдельных регионах этот показатель был равен 6-20%. при целевом показателе – 80%. Эффективность лечения больных АГ, оцениваемая по достижению целевого АД, в среднем по РФ составила 60,3%, с разбросом этого показателя в разных регионах от 31 до 100% (целевой показатель – 80%). При-

Рис 1. Смертность от ИБС и ИМ в РФ за январь-март 2016 г.

Число умерших от ИБС в РФ в январе-марте 2016 г. по сравнению с аналогичным периодом 2015 г.



Число умерших от ИМ в РФ в январе-марте 2016 г. по сравнению с аналогичным периодом 2015 г.



Таблица 5. Субъекты РФ, в которых регистрируется увеличение умерших лиц от ИБС в январе-марте 2016 г. в сопоставлении с аналогичным периодом 2015 г. (Δ)

Центральный федеральный округ		Северо-Западный федеральный округ	
Московская обл.	272	г. Санкт-Петербург	337
Рязанская обл.	182	Вологодская обл.	53
Воронежская обл.	118	Псковская обл.	8
Ивановская обл.	107	Ненецкий а.о.	5
Владимирская обл.	43	Калининградская обл.	4
Северо-Кавказский федеральный округ		Дальневосточный федеральный округ	
Чеченская Республика	40	Сахалинская обл.	57
Ставропольский край	5	Амурская обл.	17
Южный федеральный округ		Уральский федеральный округ	
Ростовская обл.	91	Тюменская обл.	27
Республика Калмыкия	27	Ханты-мансийский авт. окр.-Югра	23
Республика Адыгея	22	Челябинская обл.	4
Крымский федеральный округ		Сибирский федеральный округ	
г. Севастополь	16	Республика Алтай	7

веденные данные свидетельствуют о неудовлетворительной первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, проводимой в ряде регионов, что является причиной развития первичных и повторных инфарктов миокарда, сердечной недостаточности, аритмии сердца и др.

Далее в докладе были освещены вопросы по борьбе с ИБС, включая ИМ, в 2016 г. рабочей группой главного кардиолога (И.Е.Чазовой) были проанализированы и утверждены региональные планы по снижению смертности от ИБС в субъектах РФ в 2016 году. Докладчик информировала о том, что целевые значения по мероприятиям Программы на предстоящий год были существенно повышены с целью добиваться лучших результатов по снижению смертности от ИБС, инфаркта миокарда в нашей стране. Было подчеркнуто, что основная задача, стоящая перед кардиологами нашей страны в 2016 году - дальнейшее снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инфаркт миокарда). Были представлены первые результаты по смертности от ИБС и ИМ за период январь-март 2016 г., отметив, что в целом по стране наблюдается снижение смертности населения от указанных заболеваний (рис 1).

Было обращено внимание на то, что в Уральском и Крымском ФО регистрируется рост смертности от инфаркта миокарда за этот период 2016 г. Были представлены субъекты, в которых в январе-марте 2016 г. регистрировался рост смертности от ИБС (Таблица 5).

Чазова И.Е. подытожила изложенные материалы, сказав о том, что уроки, извлеченные из реализации Программы по снижению смертности от ИБС в 2015 году, диктуют необходимость усиления мер по борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2016 году, в числе которых:

- создание в субъектах РФ сосудистых центров и первичных сосудистых отделений (в отдаленных районах субъекта) для оказания современной и эффективной кардиологической помощи больным с ОКС, в которых они отсутствуют
- создание в каждом субъекте эффективной функционирующей маршрутизации (доставки) больных с ОКС в первичные сосудистые отделения, региональные сосудистые центры, особенно из отдаленных районов субъектов
- выполнение реперфузионной терапии у максимального числа больных с ОКС, включая тромболитизис при подъеме сегмента ST, в том числе на догоспитальном этапе, а также чрескожных коронарных вмешательств
- разработка логистического маршрута больных, перенесших ОКС, с указанием конкретных медицинских организаций, в которых они должны наблюдаться и осуществление со стороны главного кардиолога субъекта РФ контроль за его реализацией
- улучшение организации и качества диспансерного наблюдения и лечения больных АГ, ИБС, так как имеет место недостаточно эффективное их лечение как по назначаемым препаратам, например, гиполипидемической терапии, так и по достижению целей лечения
- постоянное в различных формах информирование населения о симптомах ОКС и незамедлительного обращения за медицинской помощью при их возникновении
- главным кардиологам субъектов РФ необходимо осуществлять контроль за ведением Мониторинга МЗ РФ в части показателей, характеризующих оказание медицинской помощи больным с ИБС и ИМ

- необходимо донести до каждой медицинской организации, фельдшерского пункта в субъекте, созданный специалистами общества по неотложной кардиологии алгоритм оказания медицинской помощи больным с ОКС (Минздрав РФ разослал во все органы управления здравоохранения субъектов)

- требует решения проблема в статистической оценке смертности от БСК (часто имеет место неправильное кодирование и несоблюдение правил МКБ-10 по выбору первоначальной причины смерти).

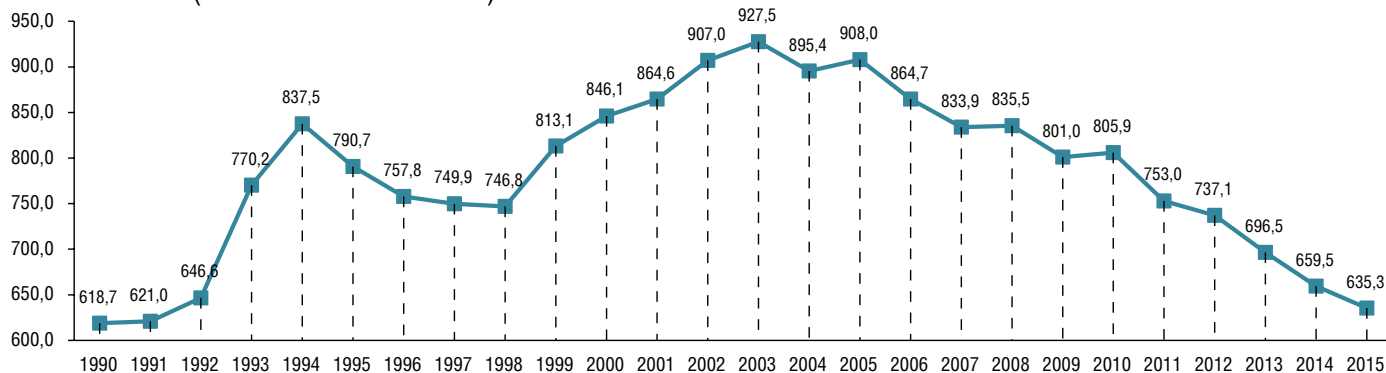
В заключение главный кардиолог Минздрава РФ выразила большую благодарность главным кардиологам ФО, а также всем сотрудникам РКНПК, которые проводили проверку организации и качестве оказания медицинской помощи больным с ССЗ в Псковской, Новгородской, Тверской, Костромской, Рязанской, Ивановской, Пензенской, Ульяновской областях, в Пермском крае, а также в Республике Северная Осетия – Алания.

Какорина Е.П. представила данные по смертности от БСК в РФ (рис. 2)

Был сделан акцент на том, что среди основных причин смерти населения в возрасте 65 лет и старше в России и странах Евросоюза БСК занимают второе место после инфекционных и паразитарных болезней. При анализе структуры смертности населения РФ и ряда зарубежных стран смертность от БСК достаточно высокая и составляет 48,7%, а в структуре смертности населения Российской Федерации от БСК в 2015 году составила 53,2%. Доля острого инфаркта миокарда (в т.ч. повторного) среди причин смерти от БСК в России составляет только 6,9%, а смертность от ИБС значительно выше

Рисунок 2. Смертность от болезней системы кровообращения в РФ.

Динамика смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации, 1990-2014 гг. (на 100 тыс. населения)



Стандартизированные показатели основных причин смерти на 100 тыс. населения Российской Федерации и стран Европейского региона

СМЕРТНОСТЬ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

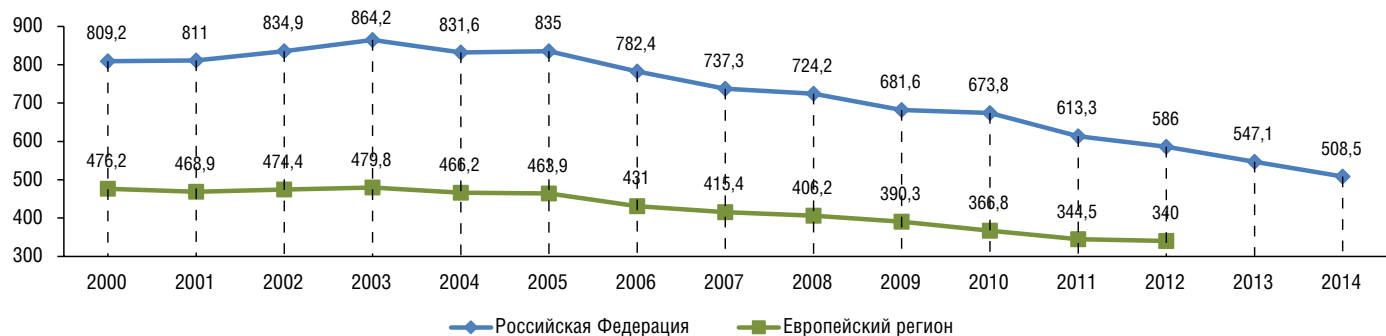
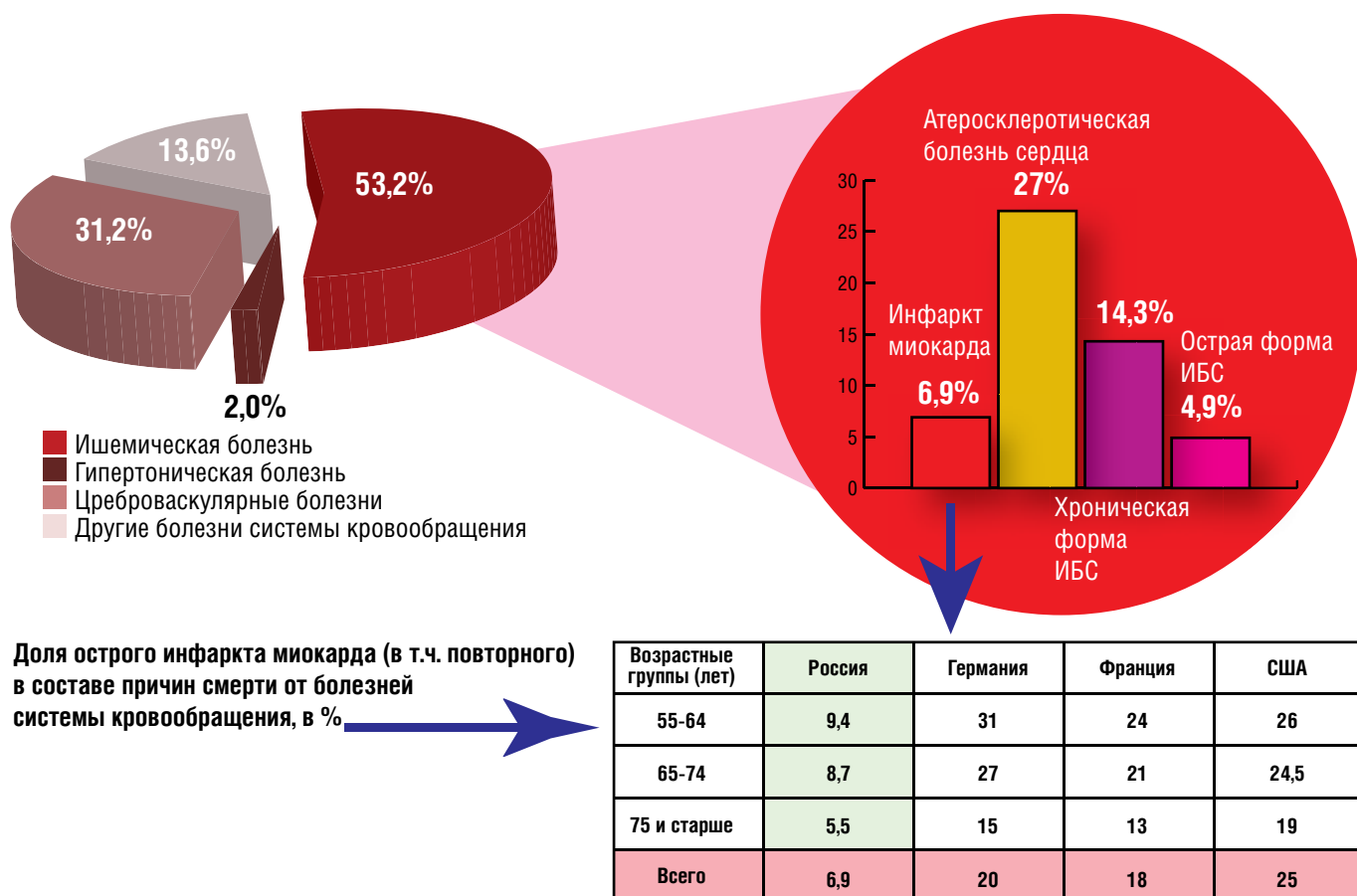


Рисунок 3. Структура смертности населения РФ от болезней системы кровообращения, 2015 год.



(Рис. 3). Эти факты, по-видимому, могут говорить о том, что значительная часть больных от ИМ умирает вне медицинской организации, а умершие с диагностированной post morbus ИБС - не достаточно верифицировано и могут включать случаи с другим заболеванием.

Какорина Е.П. изложила принципы кодирования причин смерти. Статистика смертности основана на концепции «первоначальной причины смерти» (одобрена на Международной конференции по Шестому пересмотру в Париже в 1948 году). Первоначальная причина смерти – это:

- болезнь или травма, вызвавшая цепь событий, непосредственно приведших к смерти
- обстоятельства несчастного случая или акта насилия, которые вызвали смертельную травму

От соблюдения единых правил сбора, обработки медико-статистических данных, их кодирования, а в случаях смерти – выбора первоначальной причины смерти в соответствии с правилами МКБ-10, зависит достоверность получаемых данных, что позволяет принимать адекватные управленческие решения по улучшению организации медицинской помощи и здравоохранения в целом, корректировке медицинских организаций и кадров, а также проводить профилактические программы, направленные на снижение заболеваемости и смертности населения нашей страны.

Особое внимание в докладе было уделено правилам выбора «первоначальной причины смерти». По рекомендациям ВОЗ, на долю случаев смерти с неточно обозначенными причинами должно приходиться менее 5% случаев. В мире уровень смертности от старости составляет 7-8 на 100 тыс. человек. В соответствии с правилом А модификации выбранной при-

чины смерти термин «Старость» относится к неточно обозначенным состояниям. Данное состояние не может быть выбрано в качестве первоначальной причины смерти при наличии любого состояния, классифицированного в других рубриках (МКБ-10, том 2, стр. 46-47). Критериями использования кода R54 «Старость» в качестве первоначальной причины смерти являются: возраст старше 80 лет, отсутствие в медицинской документации указаний на хронические заболевания, травмы и их последствия, способные вызвать смерть, отсутствие подозрений на насильственную смерть.

Докладчиком было обращено внимание на то, что в ряде регионов при регистрируемом снижении смертности от БСК, увеличивается смертность от неточно обозначенных состояний, т.е. с целью добиться снижения смертности от БСК, умершие лица кодируются как «старость» или неточно «обозначенные состояния», что недопустимо.

В качестве первоначальной причины смерти нельзя выбирать состояние из класса симптомов (18 класс МКБ-10): R00-R53, R55-R94). При выборе «первоначальной причины смерти» необходимо использовать рубрику «Болезни системы кровообращения» (I00 – I99), «Ишемические болезни сердца» (I20-I25), при этом стенокардия (I20) – не может быть выбрана в качестве первоначальной причины смерти. Термины: ИБС, ОКС в качестве диагноза также использовать нельзя. Рубрика I22 «Повторный инфаркт миокарда» (распространенный, рецидивирующий, реинфаркт) предназначена для кодирования инфаркта миокарда любой локализации, происшедшего в течение 4-х недель (28 дней) от начала предыдущего инфаркта. Если оказание медицинской помощи произошло позже 28 дней от начала острого инфаркта миокарда, то не-

обходимо регистрировать этот случай как «постинфарктный кардиосклероз», код I25.8.

Важным является тот факт, что при сочетании острого или повторного инфаркта миокарда со злокачественным новообразованием, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, системными и некоторыми другими тяжелыми заболеваниями инфаркт миокарда является их осложнениями (МКБ-10, т. 2, стр. 75). Данные сочетания должны быть правильно отражены в заключительном посмертном диагнозе, при этом промежуток времени сохраняется – не позднее 28 дней от начала возникновения инфаркта миокарда. В качестве первоначальной причины смерти нельзя использовать «Легочную эмболию» (I26), которая как правило, развивается как осложнение других заболеваний; «Неуточненную кардиомиопатию» (при этом проведение патологоанатомического вскрытия обязательно); «Остановку сердца» (I46.9); «Внезапную сердечную смерть» (I46.1) (для уточнения причины смерти в обязательном порядке необходимо проведение патологоанатомического или судебно-медицинского вскрытия); «Сердечную недостаточность» (I50) (данный диагноз не должен включаться в Свидетельство, ни в качестве первоначальной, ни в качестве непосредственной причины смерти); «Неточно обозначенные болезни сердца» (I51) (причина смерти должна быть уточнена при патологоанатомическом вскрытии). Диагноз «Кардиомиопатия» (I42) должен быть подтвержден в специализированной медицинской организации с обязательным указанием конкретной формы заболевания, предусмотренной МКБ-10, например, дилатационная кардиомиопатия, алкогольная кардиомиопатия и др.

Доклад **Наумова С.А.** был посвящен анализу проблем кодирования основных причин смерти при ССЗ на примере Пермского Края. Докладчик представил основные нормативные документы, используемые при кодировании причин смерти. Среди них: Методические рекомендации «Порядок оформления «Медицинских свидетельств о смерти в случаях смерти от некоторых болезней системы кровообращения» / ЦНИИОИЗ, 2013; Письма Минздрава России: «Об особенностях кодирования некоторых заболеваний класса IX МКБ-10» (26.04.2011 г. № 14-9/10/2-4150; «Применение принципов кодирования некоторых заболеваний класса IX болезней системы кровообращения по МКБ-10» (14.03.2013 г. № 13-7/10/2-1691); «О кодировании состояний «Деменция» и «Старость» в качестве первоначальной причины смерти» (05.10.2015 г. № 13-2/1112); Клинические рекомендации «Формулировка патологоанатомического диагноза при ишемической болезни сердца (класс IX «болезни системы кровообращения» МКБ-10), утверждены на VIII Пленуме РОП (2015 г.).

Анализ кодирования причин смерти в регионе выявил основные проблемы при кодировке причин смерти, среди них следующие:

1. имеет место «конфликт интересов» между профилями медицинской помощи с целью снижения смертности по отдельным нозологиям «статистическими методами»

2. несмотря на наличие рекомендаций и официальных разъяснений сохраняются разные подходы к выбору первоначальной причины смерти в разных медицинских организациях, в патологоанатомической службе и в скорой медицинской службе

3. сохраняются трудности в формировании заключительного клинического диагноза при направлении умершего пациента на вскрытие и при сопоставлении с патологоанатомиче-

ским диагнозом

4. имеет место высокая доля выдачи свидетельств о смерти без проведения вскрытий (в Пермском Крае – 36,1%)

5. уменьшение количества вскрытий, проводимых судебно-медицинскими экспертами, в связи с дефицитом патологоанатомов (в Пермском Крае в удаленных территориях – до 80%).

При вскрытии:

- часто отсутствует первичная медицинская документация и существуют трудности по её получению (через органы УВД);

- часто отсутствует при экспертизе лечащий врач или представитель медицинской организации (удаленность и др.);

- неопределенность статуса электронной медицинской карты (ЭМК) пациента при экспертизе как первичного медицинского документа;

- в ЭМК имеется неполная информация о заболеваниях пациента.

6. Вызывает споры вопрос, какая именно форма тяжелого хронического заболевания, не относящаяся к БСК, может быть первоначальной причиной смерти (тяжесть, стадия, наличие и характер осложнений, длительность).

7. Нередко возникают конкретные вопросы по отнесению причины смерти к неуточненным и неточно обозначенным состояниям.

8. Применение правил установления первоначальной причины смерти часто входит в противоречие с системой оплаты медицинской помощи по клинко-статистической группе и необходимостью соблюдения профильности госпитализаций со строгим контролем за этим со стороны Фонда обязательного медицинского страхования и страховой медицинской компании. Например, если первоначальной причиной смерти (основным заболеванием) определить тяжелое хроническое заболевание (сахарный диабет или онко-болезни), а пациент умер от острой сосудистой катастрофы (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) в инфарктном/инсультном отделении, то медицинская помощь может быть оплачена по более низкому тарифу, или могут быть применены финансовые санкции из-за расхождения диагнозов.

В заключение своего доклада Наумов С.А. предложил возможные пути решения указанных проблем:

1. соблюдение в медицинских организациях правил кодирования первоначальной причины смерти согласно МКБ-10, рекомендациям Минздрава России

2. при проведении судебно-медицинских экспертиз обеспечение:

- доступа к первичной медицинской документации, в том числе с помощью электронной медицинской карты больного (ЭМК)

- наличия полных данных о заболеваниях в ЭМК

- присутствия при экспертизе лечащего врача или представителя медицинской организации

- повышение квалификации судебно-медицинских экспертов

- экспертам особое внимание обращать на определение первоначальной причины смерти при сочетании БСК с тяжелыми фоновыми хроническими заболеваниями (сахарный диабет, бронхиальная астма (ХОБЛ), системными заболеваниями соединительной ткани, церебральными заболеваниями типа болезни Альцгеймера).

В докладе **Ощепковой Е.В.** были представлены результаты анализа применения теста для ранней диагностики ИМ на основе определения белка, связывающего жирные кислоты

(БСЖК). Докладчик представила материалы заседания Наблюдательного совета автономной некоммерческой организации «Агентство стратегических инициатив по продвижению новых проектов» и писем Минздрава России, в которых было поручение главному кардиологу Минздрава РФ рассмотреть вопрос о возможности применения БСЖК для диагностики ИМ. Разработчиками данного теста были представлены опубликованные материалы по его применению в медицинских организациях ряда регионов. В ФГБУ «РКНПК» была создана согласительная комиссия, состав которой был одобрен Минздравом РФ, по выработке рекомендаций по применению экспресс-теста на основе БСЖК для ранней диагностики ИМ. В состав согласительной комиссии вошли: Чазова И.Е. – член-корр. РАН, директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Руда М.Я. – профессор, руководитель Отдела неотложной кардиологии ФГБУ «РКНПК», Шахнович Р.М. – д.м.н., ведущий научный сотрудник Отдела неотложной кардиологии ФГБУ «РКНПК», Аверков О.В. – профессор, заведующий отделением ГКБ №15, Явелов И.С. – д.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории клинической кардиологии ФГБУ «Научно – клинический центр физико – химической медицины» ФМБА, Затейщиков Д.А. – профессор, заведующий первичным сосудистым отделением ГБУЗ «ГКБ №51 ДЗМ», Терещенко С.Н. – профессор, заместитель генерального директора по научной работе, директор НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК», Багненко С.Ф. – академик РАН, ректор ГБОУ ВПУ ПСПб ГМУ им. акад. И.П.Павлова, Кочетов А.Г. – профессор кафедры госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, зам. директора по научной работе НИИ экспериментальной кардиологии ФГБУ «РКНПК», Комаров А.Л. – д.м.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории атеротромбоза Отдела ангиологии и Ощепкова Е.В. – профессор, руководитель Отдела Регистров сердечно-сосудистых заболеваний и Отдела координации и мониторинга научных программ ФГБУ «РКНПК».

Белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), является одним из маркеров повреждения миокарда. Диагностическая значимость данного маркера при ИМ являлась предметом изучения во многих исследованиях, выполненных в течение последних 10-15 лет. Руководителями проекта по продвижению теста БСЖК позиционируется, что он является более ранним маркером инфаркта миокарда, чем тропонин, не уступающим и, возможно, превосходящим его в плане чувствительности и специфичности. По мнению разработчиков, дополнительными аргументами для широкого внедрения данного теста является обеспечение производства в РФ, что позволит снизить затраты в рамках программы импортозамещения и возможность использования его на догоспитальном этапе для раннего определения тактики ведения больных с подозрением на ОКС.

На основании детального анализа отечественных (многие исследования выполнены не корректно) и зарубежных литературных данных по применению теста БСЖК, согласительной комиссией было сделано заключение, что существенных преимуществ этот тест по чувствительности и специфичности в сравнении с общепринятым «золотым стандартом» в диагностике ИМ – сердечными тропонинами, особенно высокочувствительными, продемонстрировано не было. Определение БСЖК для стратификации риска у больных с ОКС на догоспитальном этапе не соответствует современным отечественным и международным рекомендациям. Внедрение данного теста для диагностики на догоспитальном этапе не обосновано, не-

сет дополнительные расходы, и может нанести прямой вред из-за задержки в госпитализации или необоснованных ее отказов больных ОКС в случае отрицательных результатов теста. На стационарном этапе применение этого теста в современных условиях не дает дополнительной диагностически важной информации для больного с ОКС.

После выступления Ощепковой Е.В. профессор Руда М.Я. сделал сообщение о том, что несмотря на отрицательное заключение согласительной комиссией, в обществе «Неотложной кардиологии» открыта дискуссия по данному вопросу.

Олейников В.Э. в своем докладе представил информацию по исследованию тромболитика Фортелизина® при ОКС с подъемом сегмента ST. Фортелизин® представляет собой инновационную молекулу неиммуногенной стафилокиназы, полученной с помощью генно-инженерной технологии, состоящей из 138 аминокислот. Исследование препарата Фортелизин® проводилось в различных медицинских организациях РФ под названием «Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности однократного болюсного введения препарата Фортелизин® (производства ООО «СупраГен») и препарата Метализе® (производства «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ») у пациентов с острым инфарктом миокарда» (ФРИДОМ1). Цель исследования – оценка эффективности и безопасности однократного болюсного введения 15 мг препарата Фортелизин в сравнении с препаратом Метализе у больных ИМnST в первые 12 часов от начала заболевания. Набор пациентов в исследование завершен, база данных закрыта, проводится статистическая обработка результатов исследования независимым экспертом. Результаты исследования будут доложены на следующем заседании Профильной комиссии по кардиологии, которая будет проходить в рамках IX Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии 2016» 24-25 ноября 2016 г.

Драненко Н.Ю. – главный специалист-кардиолог Крымского ФО выступила с докладом на тему «Пути решения высокой смертности от ИБС в Крымском ФО».

Докладчик представила подробный план мероприятий по снижению смертности от ИБС в 2016 году, включающий комплекс мер, направленных на совершенствование первичной профилактики ИБС; вторичную профилактику осложнений ИБС и повышение эффективности и качества оказания медицинской помощи больным с ОКС. Была подчеркнута необходимость улучшения системы статистического учета больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также решения проблемы небольшого количества и качества патологоанатомических вскрытий. Среди мероприятий запланировано повышение уровня знаний врачей о формулировке и кодировании окончательного диагноза, выборе первоначальной причины смерти, правилах оформления и выдачи свидетельств о смерти.

В планах на 2016 г. запланирован ряд мероприятий по первичной профилактике ИБС, включающий:

1. формирование здорового образа жизни посредством проведения активной информационно - просветительской кампании среди населения (ТВ, радио, наружная реклама, публикации в печати, интернет-сайты, массовые мероприятия с измерением АД в местах скопления людей, раздача буклетов о важности выявления и контроля факторов риска ССЗ, проведение тематических лекций, организация волонтерского движения)

2. развитие инфраструктуры системы профилактики ССЗ (ИБС) на уровне первичного звена здравоохранения

3. проведение активной профилактической работы в поликлиниках, стационарах и санаториях «не кардиологического» профиля.

Докладчиком были освещены планируемые мероприятия по вторичной профилактике ИБС, среди которых:

1. улучшение организации и качества диспансерного наблюдения пациентов с АГ, ИБС, включая пациентов, перенесших ОКС

2. активизация работы школ – здоровья для пациентов с ИБС и АГ

3. информирование больных и их родственников о симптомах ОКС и алгоритме действий больных и членов семьи при развитии неотложных состояний

4. организация выездных бригад врачей в регионы с высокими показателями смертности от ИБС с целью повышения доступности и качества оказания медицинской помощи больным с ССЗ.

Драненко Н.Ю. в своем докладе особое внимание уделила вопросу совершенствования оказания медицинской помощи больным ОКС. Запланированы следующие мероприятия:

1. увеличение числа выездов бригад скорой медицинской помощи с временем «доезда» до пациента не более 20 минут; обеспечение условий для госпитализации больных с ОКС в профильные отделения (запуск регионального сосудистого центра и первичных сосудистых отделений), обеспечивающих оказание медицинской помощи в круглосуточном режиме

2. увеличение частоты применения тромболитической терапии, в том числе на догоспитальном этапе

3. увеличение объемов выполнения ЧКВ у больных с ОКС и хронической ИБС

4. развитие и совершенствование системы медицинской реабилитации больных ИБС, перенесших ОКС.

Предусмотрены организационно-методические мероприятия, включающие:

1. создание при Минздраве Республики Крым и Департаменте здравоохранения г. Севастополя рабочей группы для совершенствования мероприятий по снижению смертности от ИБС

2. обновление и систематизация нормативно-правовых актов, регулирующих оказание медицинской помощи больным с ССЗ, в Республике Крым и г.Севастополе.

3. модернизация «Дорожных карт» в соответствии с критериями результативности и целевыми показателями, установленными в План.

4. создание регистров больных с АГ и ИБС

5. повышение профессионального уровня и квалификации врачей (семинары, лекции, конференции, клинические разборы и др.)

6. постоянный мониторинг ответственными лицами случаев смерти от ИБС.

В заключительном слове заседания Профильной комиссии главный специалист-кардиолог Минздрава России Чазова И.Е. поблагодарила всех присутствующих за активную работу по снижению смертности от ИБС и поручила главным кардиологам субъектов и ФО:

- провести работу с врачами, патологоанатомами и судебно-экспертами по вопросам правильного кодирования причин смерти;

- осуществлять постоянный контроль за вводом показателей в Мониторинг Минздрава России.

В заключение заседания профильной комиссией было принято решение по следующим вопросам:

- внести предложение в Минздрав РФ исключить вновь введенные в 2016 г. в Мониторинг Минздрава России показатели оценки лечения ОКС методом ЧКВ («дверь-баллон», «количество больных с кардиогенным шоком», «степень риска по шкале GRACE» и др.), как затрудняющие ведение Мониторинга и в силу отсутствия официальной отчетности по этим показателям

- одобрить решение согласительной комиссии о нецелесообразности использования теста БСЖК для диагностики ОКС (ИМ) на догоспитальном и госпитальном этапах (2-е воздержались)

- одобрить доклад главного кардиолога Крымского ФО **Драненко Н.Ю.**

Следующее заседание профильной комиссии по специальности «Кардиология» планируется провести 24 или 25 ноября 2016 г. в рамках IX Всероссийского форума «Вопросы неотложной кардиологии 2016».

В числе рассматриваемых вопросов будут:

1. заслушивание информации о многоцентровом исследовании отечественного препарата Фортелизина

2. обсуждение вопросов о внесении корректив в стандарт оснащения Отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, установленный Порядком оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (приказ Минздрава России № 918) в части его оснащения аппаратами внутриаортальной баллонной контрпульсации

3. анализ смертности от ИБС, ИМ за текущий период времени (по данным Росстата) и оценка оказания медицинской помощи больным с этими заболеваниями по данным Мониторинга Минздрава РФ.

**Материал подготовили д.м.н. проф. Ощепкова Е.В.,
к.м.н. Коносова И.Д., к.м.н. Ефремова Ю.Е.**

СПОСОБНОСТЬ N-КОНЦЕВОГО ФРАГМЕНТА НЕЙРОПЕПТИДА ГАЛАНИНА УМЕНЬШАТЬ ИШЕМИЧЕСКОЕ И РЕПЕРФУЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ СЕРДЦА КРЫСЫ

В.С. Шульженко, Л.И. Серебрякова, И.М. Студнева, Ю.А. Пелогейкина, О.М. Веселова, А.С. Молокоедов, М.В. Овчинников, М.Е. Палькеева, М.В. Сидорова, О.И. Писаренко

Институт экспериментальной кардиологии
ФГБУ «РКНПК» Минздрава России

ABILITY OF N-TERMINAL FRAGMENT OF NEUROPEPTIDE GALANIN TO ATTENUATE ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY OF RAT HEART

V.S. Shulzenko, L.I. Serebryakova, I.M. Studneva, Yu.A. Pelogeykina, O.M. Veselova, A.S. Molokoedov, M.V. Ovchinnikov, M.E. Pal'keeva, M.V. Sidorova, O.I. Pisarenko

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить действие экзогенного пептида галанин (2–11) (Гал) на моделях ишемии и реперфузии сердца *ex vivo* и *in vivo* у крыс.

Материалы и методы: изолированное работающее сердце крыс, перфузируемое раствором Кребса—Хензелейта (РКХ) с 11 мМ глюкозой, подвергали глобальной нормотермической ишемии и реперфузии. Гал вводили перед ишемией или после нее в течение 5-мин инфузии. У наркотизированных крыс создавали региональную ишемию окклюзией коронарной артерии, затем восстанавливали коронарный кровоток. Гал вводили внутривенно (в/в) болюсом после периода региональной ишемии. Показателями защиты сердца служили восстановление функции и метаболизма сердца, ограничение размеров инфаркта миокарда (ИМ) и снижение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в плазме крови.

Результаты: восстановление функции изолированного сердца было более эффективным при инфузии Гал после ишемии, чем до ишемии и сопровождалось значительным улучшением энергетического состояния реперфузированного миокарда. Совместная инфузия Гал с ингибитором гликолиза 2-дезоксиглюкозой или с РКХ со сниженной до 5,5 мМ глюкозой, улучшали восстановление функции сердца по сравнению с показателями в отсутствии пептида. В/в введение Гал крысам в дозах 0,7 и 1,3 мкмоль/кг незначительно изменяло гемодинамические показатели, но уменьшало размеры ИМ в среднем на 25% и снижало активность ЛДГ и МВ-КК к концу реперфузии по сравнению с контролем.

Заключение: N-концевой фрагмент пептида галанина (2–11) уменьшает повреждения сердца крысы, вызванные ишемией и реперфузией. Механизмы его действия обусловлены запуском внутриклеточной сигнализации при связывании с рецепторами GalR2 и GalR3 и включают увеличение утилизации глюкозы ишемизированным сердцем.

Ключевые слова: галанин, ишемия и реперфузия сердца, энергетический обмен, внутриклеточная сигнализация

SUMMARY

Aim: this study was designed to explore action of exogenous peptide galanin (2-11) (Gal) using *ex vivo* and *in vivo* rat models of myocardial ischemia and reperfusion.

Materials and methods: isolated working rat heart perfused with Krebs-Henseleit solution (KHS) supplied with 11 mM glucose was subjected to global normothermic ischemia and reperfusion. Gal was infused for 5 min prior or after global ischemia. Regional myocardial ischemia in narcotized rats was induced by coronary artery occlusion and accompanied by recovery of coronary flow. Gal was administered intravenously (i/v) after period of regional ischemia. Recovery of cardiac function and metabolism, limitation of myocardial infarction (MI) and a decrease in the activity of lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase MB fraction (CK-MB) in the blood plasma were used as indices of cardioprotection.

Results: cardiac function recovery of a rat heart was more efficient when Gal was infused not before but after global ischemia. It was combined with substantial improvement of the energy state of reperfused heart. Coinfusion of Gal with the inhibitor of glycolysis 2-dexoglucose or with KHS containing 5.5 mM glucose enhanced recovery of cardiac function at reperfusion comparing with the indices observed in the absence of the peptide. I/v Gal administration at doses of 0.7 or 1.3 mol/kg body wt. slightly affect hemodynamic indices in rats but significantly reduced a size of MI (an average of 25%) and decreased LDH and CK-MB activities in blood plasma at the end of reperfusion as compared with control.

Conclusions: N-terminal fragment of peptide galanin (2-11) reduces myocardial injuries induced by ischemia and reperfusion. Mechanisms of its beneficial action are associated with triggering intracellular signaling activated by binding of the peptide with GalR2 and GalR3 receptors and involve enhancement of glucose utilization in postischemic heart.

Key words: galanin, myocardial ischemia and reperfusion, energy metabolism, intracellular signaling.

Сведения об авторах

Шульженко Валентин Сергеевич	старший научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-55
Серебрякова Лариса Ивановна	к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-57
Студнева Ирина Михайловна	к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-37
Веселова Оксана Михайловна	к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-37
Молокоедов Александр Сергеевич	к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-63-93
Овчинников Михаил Владимирович	к.х.н., ведущий научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (499) 149-03-11
Палькеева Марина Евгеньевна	к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-16
Сидорова Мария Владимировна	к.х.н., руководитель лаборатории синтеза пептидов НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (499) 149-03-11
Писаренко Олег Иванович	д.б.н., руководитель лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, (495) 414-67-64
Ответственный за связь с редакцией: Пелогейкина Юлия Александровна	мл. науч. сотр. лаборатории метаболизма сердца НИИ ЭК ФГБУ «РКНПК» Минздрава России; 121552 г. Москва, ул.3-я Черепковская, д.15а, тел: (495)414-67-37, 8(916)918-62-49, E-mail: NewEra@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Плейотропный гормон галанин – нейропептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков (30 остатков у человека табл. 1) был обнаружен в 1983 году Tatemoto и соавт. [1]. Галанин в больших количествах синтезируется в головном мозге (гипоталамусе), спинном мозге и в меньшей степени в кишечнике. Галанин и его биологически активные фрагменты регулируют целый ряд жизненно важных процессов – запоминания, потребления пищи, засыпания, алкогольной зависимости, невропатической боли, выработки других гормонов, метаболизма, ионного гомеостаза и осмоса. Этот пептид широко распространен в центральной и периферической нервной системе, а также в других тканях [2] и сосуществует с несколькими нейротрансмиттерами – ацетилхолином, серотонином, дофамином, кальцитонин-ген-связанным пептидом и вазоинтестинальным полипептидом [3]. Галанин участвует в центральной регуляции сердечно-сосудистой системы. Введение экзогенного пептида в определенные отделы мозга способно оказывать гипотензивный эффект, снижая симпатический вазомоторный тонус, и вызывать тахикардию у крыс [4,5]. Галанин

снижает резистентность к инсулину и улучшает поглощение глюкозы в диабетическом сердце [6]. Механизм, с помощью которого галанин регулирует чувствительность к инсулину, до сих пор не известен. Полагают, что влияние галанина на гомеостаз глюкозы в сердце связано с его способностью увеличивать экспрессию переносчика глюкозы GLUT4 и его транслокацию к плазматической мембране [7]. Выделяющийся из сердечных симпатических нейронов сердца галанин ингибирует холинергическую нейротрансмиссию и стимулирует регенерацию аксонов в сердце при ишемии [8]. При гипоксии отмечено положительное инотропное действие галанина, связанное с улучшением сократимости папиллярной мышцы сердца морской свинки [9]. Эти данные позволяют предположить участие галанина в различных механизмах защиты сердца от ишемического и реперфузионного повреждения. Однако до настоящего времени они остаются неизученными.

В периферических органах и тканях галанин действует не только через нейрональные механизмы, но и активируя рецепторы. В настоящее время клонированы и фармакологически охарактеризованы три субтипа его рецепторов: GalR1, GalR2 и GalR3. GalR1 и GalR2 главным образом распространены в ги-

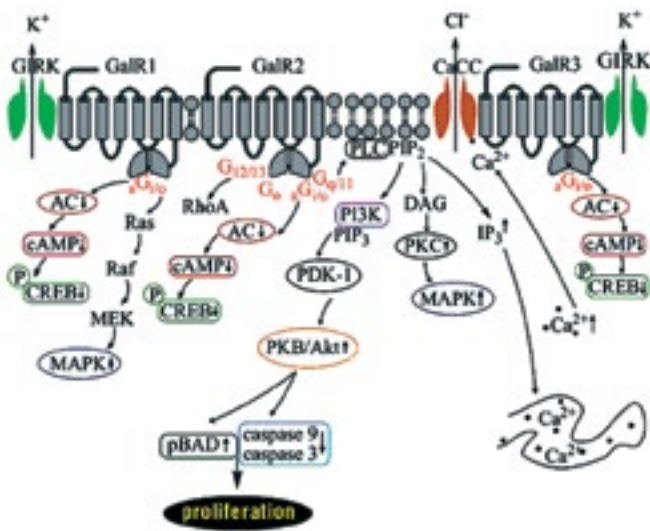
Таблица 1. Структура пептида галанина у человека и животных различных видов и агониста рецептора GalR2 AR-M1896

Структура пептидов	Объект
GWTLNSAGYLLGPHAVGNHRFSFKNGLTLS	Человек
GWTLNSAGYLLGPHAIDNHRFSFKHGLT-NH ₂	Крыса, мышь
GWTLNSAGYLLGPHAIDSHRFSFKHYGLA-NH ₂	Свинья
GWTLNSAGYLLGPHALDNHRFSFKHGLA-NH ₂	Бык
WTLNSAGYLL-NH ₂	AR-M1896

поталамусе, гиппокампе, стволе головного мозга, в периферической нервной системе и других органах. GalR3 – основном в периферической нервной системе и других тканях. В сердце существуют все субтипы рецепторов галанина [10]. За связывание с рецепторами отвечает N-концевой фрагмент пептида, первые 15 аминокислотных остатков которого консервативно сохраняются у большинства видов (табл. 1). C-терминальный фрагмент (17–29) варьирует у животных и человека и имеет слабую аффинность по отношению к рецепторам [11].

Все три субтипа рецепторов галанина сопряжены с $G_{i/o}$ белком и ингибируют аденилатциклазу (рис. 1), что приводит к ингибированию белка, связывающего цАМФ-зависимый элемент (CREB). Сигнализация через рецептор GalR2 и $G_{q/11}$ белок активирует фосфолипазу C (PLC) и протеинкиназу C (PKC). Нижние пути сигнализации активируют митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) и протеинкиназу B (PKB/Akt), вызывая ингибирование каспаз. Активация PLC, увеличивая гидролиз фосфатидилинозитола-4,5-дифосфата (PIP2), способствует выходу ионов Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума и открытию Ca^{2+} -зависимого хлоридного канала [12]. Вероятно, что запуск галанином сигнализации через рецептор GalR2 может снижать гибель кардиомиоцитов при ишемии и реперфузии сердца. Количество лигандов, обладающих высокой селективностью по отношению к рецептору GalR2 значительно ограничено. Одним из них является N-концевой фрагмент галанина (2–11) AR-M1896, практически не активирующий GalR1 [13], и обладающий гораздо меньшим сродством к рецептору GalR3 [14]. Этот пептид был выбран нами для изучения кардиопротекторного действия галанина.

Рисунок 1. Пути внутриклеточной сигнализации, активируемые рецепторами галанина GALR1-3



AC – аденилатциклаза; (p)BAD – (фосфорилированный) Bcl-2 регулятор апоптоза; CaCC – Ca^{2+} -зависимый хлоридный канал; cAMP – циклический АМФ; (p)CREB – (фосфорилированный) цАМФ-зависимый элемент; DAG – диацилглицерин; GIRK – G-белок-связанный входящий калиевый канал; IP3 – инозитолтрифосфат; MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа; MEK – MAPK/ERK киназа; PDK-1 – фосфоинозитол-зависимая протеинкиназа-1; PIP2 – фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; PIP3 – фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKB – протеинкиназа B; PLC – фосфолипаза C; RhoA – Ras гомолог гена A. [12]

Цель настоящей работы состояла в оценке действия галанина (2–11) на моделях ишемии и реперфузии сердца крыс ex vivo и in vivo. В качестве показателей защиты сердца использовали восстановление функции сердца, ограничение размеров инфаркта миокарда, улучшение метаболического состояния реперфузированного сердца и уменьшение повреждения мембран кардиомиоцитов.

Материалы и методы

Получение галанина 2-11. Галанин (2-11) (Гал) H-WTLNSAGYLL-NH₂, (молекулярная масса - 1136) был синтезирован твердофазным методом на Rink-полимере, представляющем сополимер стирола и 1% дивинилбензола с 4-(2',4'-диметоксифенил-Фмос-аминометил)-феноксиметильной якорной группировкой (Nova BioChem, Швейцария), предназначенной для синтеза амидов пептидов. Синтез проводили автоматическим методом во Фмос-технике на пептидном синтезаторе Tribute-UV (Protein Technologies, Inc., USA), исходя из 1,15 г (0,83 ммоль) Rink-амид-полимера, содержащего 0,71 ммоль/г аминогрупп. Использовался стандартный протокол синтезатора для однократной конденсации 3-кратного избытка Фмос-аминокислоты (по отношению к содержанию аминогрупп в полимере) методом урониевых солей. Синтетический цикл состоял из отщепления N^α-Фмос-группы в течение 30 сек с помощью раствора 10% 4-метилпиперидина и 2% 1,8-диазацикло[5,4,0]ундец-7-ена в N,N-диметилацетамиде (DMA) (необходимое количество повторов под контролем полноты отщепления по UV-мониторингу); конденсации 2.5 ммоль присоединяемой 9-флуоренилметоксикарбонил(Фмос)-аминокислоты в присутствии 2.5 ммоль N,N,N',N'-тетраметил-О-(бензотриазол-1-ил)уруния тетрафторбората (TBTU) и 10 мл 0.4 М раствора N-метилморфолина (NMM) в DMA в течение 1 ч и необходимых промывок пептидполимера. Отщепление пептида от полимера с одновременным отщеплением защитных групп происходило в одну стадию путем обработки смесью трифторуксусной кислоты с добавками в течение 1,5 ч. Затем полимер отфильтровывали, промывали 2x2 мл деблокирующей смеси, фильтрат концентрировали в вакууме, пептид осаждали сухим холодным эфиром. Осадок отфильтровывали, промывали на фильтре дихлорметаном (2x5 мл), эфиром (3x5 мл), сушили в вакуум-эксикаторе. Сырой продукт (0.72 г), содержащий 72% основного вещества по данным ВЭЖХ, очищали методом препаративной ВЭЖХ. После лиофилизации был получен пептид с 98%-й чистотой по данным ВЭЖХ. Структура синтетического Гал была подтверждена корректными масс-спектром и спектром 1H-ядерного магнитного резонанса.

Модель глобальной ишемии и реперфузии изолированного сердца крысы. Для исключения эффектов пептида, обусловленных нейрогуморальным влиянием, часть экспериментов выполнена на изолированном перфузируемом сердце крысы. У наркотизированных уретаном (1,25 мг на г массы тела внутрибрюшинно) крыс-самцов Вистар (340–350 г) извлекали сердце (средний вес 1,8 г) и отмывали ретроградно раствором Кребса (РК) с 11 мМ глюкозой, насыщенным карбогеном (95% O₂ + 5% CO₂) pH 7,4±0,1 при 37°C. После этого сердца перфузировали антеградно по Нийли при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт. ст. и среднем перфузионном давлении в аорте 60 мм рт. ст. [15]. Давление в аорте и левом желудочке регистрировали при помощи тен-

зомерических датчиков Gould Statham P50 и монитора SP 1405, а также в течение опыта регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Характеристикой сократительной функции левого желудочка служил показатель интенсивности сократительной функции (ИСФ, произведение частоты сокращений сердца на развиваемое давление, т.е. разность между систолическим и минимальным диастолическим давлением). Насосную функцию левого желудочка оценивали по величине минутного (сумма коронарного потока и аортального объема) и ударного (отношение минутного объема к частоте сокращений сердца) объемов. Исследовалось также восстановление коронарной функции – коронарное сопротивление.

После перфузии сердца по Нийли в течение 15–20 мин регистрировали показатели функции сердца и коронарных сосудов (исходное состояние). Затем в первой серии опытов осуществляли 5-минутную инфузию РК по Лангендорфу с 11 мМ глюкозы с постоянной скоростью 4 мл/мин и подвергали сердца глобальной нормотермической (37°C) ишемии в течение 35 мин. За ишемией следовала 5-минутная ретроградная инфузия РК со скоростью 4 мл/мин и реперфузия по Нийли в течение 25 мин. Влияние Гал на восстановление показателей функции сердца было изучено при его введении в течение 5-мин ретроградной инфузии РК с 11 мМ глюкозы со скоростью 4 мл/мин до (ГалИ) или после (ГалР) периода глобальной ишемии для концентраций 40, 80, 160, 240 или 280 мкМ. В контроле инфузию РК проводили без Гал.

Во второй серии опытов с длительностью ишемии 25 мин 160 мкМ Гал вводили в течение 5-мин ретроградной инфузии в составе РК со стандартной концентрацией глюкозы (11 мМ) со скоростью 4 мл/мин после периода глобальной ишемии. Отдельную серию опытов выполняли со сниженным содержанием глюкозы в составе РК (5,5 мМ). Также была выполнена серия опытов со стандартной концентрацией глюкозы 11 мМ и 5 мМ 2-дезоксиглюкозы (ДОГ).

Метаболическое состояние изолированного сердца. Сердце замораживали охлажденными в жидком азоте щипцами Волленбергера в исходном состоянии или в конце реперфузии. Ткань гомогенизировали в холодной 6% HClO₄ (10 мл/г ткани) в гомогенизаторе Ultra-Turrax T-25 (IKA-Labortechnik, Германия). Белки осаждали центрифугированием (центрифуга Sorvall RT1, Thermo Fisher Scientific, США) при 2800xg в течение 10 минут при 4°C. Супернатанты нейтрализовали 5 М K₂CO₃ до pH 7,4. Осадок KClO₄ отделяли центрифугированием в тех же условиях. Безбелковые экстракты хранили при –20°C до определения метаболитов. Сухой вес гомогенизированной ткани определяли после высушивания образцов в течение суток при 110°C. АТФ и фосфокреатин (ФКр) в тканевых экстрактах определяли спектрофотометрически, используя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, гексокиназу и креатинкиназу [16]. Содержание АДФ и АМФ в тканевых экстрактах определяли с помощью миокиназы, пируваткиназы и лактатдегидрогеназы [17]. Для определения креатина (Кр) использовали сопряженные реакции с креатинкиназой, пируваткиназой и лактатдегидрогеназой [18]. Лактат определяли с помощью лактатдегидрогеназы [19]. Содержание метаболитов выражали в мкмоль/г сухого веса.

Модель региональной ишемии и реперфузии у крыс in vivo. У наркотизированных 20% уретаном (1200 мг/кг веса внутривенно) самцов крыс Вистар массой 300–350 г в условиях торакотомии осуществляли искусственную вентиляцию легких комнатным воздухом с помощью аппарата KTR-5

(Hugo Sacks Electronik). Яремную вену катетеризировали для окрашивания сердца 1% раствором Эванса в конце опыта. Сонную артерию катетеризировали для регистрации артериального давления. После присоединения артериального катетера к тензомерическому датчику регистрировали систолическое артериальное давление (САД) и ЧСС на полиграфе Biograph-4 (Санкт-Петербургский госуниверситет аэрокосмического приборостроения). Запись на компьютер выполнена с помощью аналого-цифрового преобразователя USB 6210 (National Instruments, США) и программы в системе LabView 7 (National Instruments, США).

После окончания препарирования животного следовал 30-мин период стабилизации гемодинамических показателей (исходное состояние), затем окклюзия передней нисходящей коронарной артерии (ПНА) в течение 40 мин, продолжительность последующей реперфузии составляла 60 мин. В экспериментальной серии после периода региональной ишемии вводили галанин в дозах 0,4; 0,7; 1,3; 2,0 или 2,7 мкмоль/кг веса (группы Гал 0,4; Гал 0,7; Гал 1,3; Гал 2,0 или Гал 2,7) одновременно с началом реперфузии внутривенно болюсом; в контрольной серии опытов – такой же объем физиологического раствора (0,5 мл). В отдельной серии опытов было изучено влияние растворителя галанина – 10% раствора диметилсульфоксида (ДМСО) – на размеры ИМ. В дополнительных исследованиях изучено влияние введения галанина на параметры гемодинамики у ложнопериорированных животных. В конце опыта для идентификации зоны риска (ЗР) и интактной области миокарда реокклюзировали ПНА и в яремную вену вводили болюсно 2% раствор Эванса (2 мл). Затем вырезали сердце и выделяли левый желудочек (ЛЖ) для определения последующего определения размеров ИМ.

Определение размеров инфаркта миокарда. Замороженный ЛЖ разрезали перпендикулярно длинной оси сердца на 4–5 срезов толщиной около 1,5–2 мм, которые затем инкубировали 10 мин в 1% растворе 2,3,5-трифенилтетразолий хлорида в 0,1 М калий фосфатном буфере (pH 7,4 при 37°C). Полученные образцы сканировали, площади ИМ и ЗР определяли методом компьютерной планиметрии, используя программу Imagecal. После этого срезы взвешивали для определения массы ЛЖ. В каждой группе рассчитывали отношения зоны риска/вес левого желудочка (ЗР/ЛЖ) и инфаркт миокарда/зона риска (ИМ/ЗР) в % [20].

Оценка повреждения клеточных мембран. Повреждение мембран кардиомиоцитов оценивали по увеличению активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) в плазме крови. Около 0,5 мл крови собирали в гепаринизированные пробирки из венозного катетера в исходном состоянии (перед окклюзией ПНА) и после часа реперфузии. Активность ферментов в плазме определяли на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Япония) при =340 нм, используя наборы фирмы BioSystems.

Статистика. Использован пакет программ SigmaPlot 11.2 (SysStat, США). Значения выражены как среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения (M ± m). При сравнении нескольких групп с контролем использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. Статистически значимые отличия считали при p<0,05.

Результаты исследования

Глобальная ишемия и реперфузия изолированного сердца крысы. Дозозависимое влияние галанина в диапазоне концентраций от 40 до 280 мкМ в РК с 11мМ глюкозой на восстановление показателей функции сердца было изучено при введении пептида как до, так и после 35-мин глобальной ишемии. В качестве примера на рис. 2 приведено восстановление минутного объема в конце реперфузии. Во всем диапазоне концентраций восстановление МО при инфузии пептида после ишемии было более эффективным, чем при инфузии до ишемии. Увеличение концентрации пептида в РК от 40 до 160 мкМ восстанавливало МО до 55 ± 3 и $43 \pm 3\%$ в группе ГалР и ГалИ, соответственно, по сравнению с $30 \pm 2\%$ в контроле. При дальнейшем увеличении концентрации галанина до 280 мкМ улучшение восстановления МО в обеих группах было менее выраженным, – обе кривые выходили на плато. Исходя из этого, остальные опыты были выполнены с концентрацией пептида 160 мкМ. Из сопоставления данных, приведенных в табл. 2 следует, что восстановление большинства показателей функции сердца в конце реперфузии было более эффективным при использовании пептида после ишемии. Основные показатели функции – коронарный поток, интенсивность сердечной функции (ИСФ) и ударный объем (УО) в группе ГалР восстанавливались до 84 ± 2 , 64 ± 3 и $64 \pm 3\%$ от значений в исходном состоянии соответственно, в то время как в группе ГалИ – до 80 ± 2 , 55 ± 2 и $52 \pm 2\%$ соответственно, а в контроле составляли 76 ± 2 , 46 ± 2 и $38 \pm 2\%$ соответственно. К окончанию реперфузии в группе ГалР диастолическое давление и коронарное сопротивление было достоверно ниже, чем в группе ГалИ, в большей степени приближаясь к значениям в исходном состоянии.

Изменения в метаболическом состоянии реперфузированного сердца под действием галанина, введенного после ишемии, в сопоставлении с содержанием метаболитов в исходном состоянии представлены в табл. 3. Глобальная ишемия и последующая реперфузия значительно ухудшали энергетическое состояние сердца в контроле. Содержание АТФ и Σ АН в этом случае было снижено до 30 и 55% от исходных значений. Это отвечало снижению энергетического заряда (ЭЗ) в карди-

омиоцитов до 67% от исходного значения. Содержание ФКр к концу реперфузии было снижено в 2 раза, а Σ Кр до 86% по сравнению с исходными значениями. Сниженное энергетическое состояние реперфузированного сердца сочеталось с накоплением лактата в миокардиальной ткани, содержание которого превышало исходное значение почти в 5 раз.

Инфузия 160 мкМ Гал после глобальной ишемии достоверно улучшала сохранение АТФ и Σ АН к окончанию реперфузии в 2 и 1,5 раза по сравнению с контролем соответственно и увеличивала ЭЗ кардиомиоцитов до 83% от исходного значения. Под действием Гал содержание ФКр и Σ Кр в ткани реперфузированного сердца также возрастало и к окончанию реперфузии достоверно не отличалось от значений в исходном состоянии. Кроме того, было отмечено снижение содержания лактата в ткани сердца (в 3,4 раза) по сравнению с контролем до значения, достоверно не отличавшегося от исходного.

Улучшение энергетического состояния реперфузированного сердца под влиянием Гал указывало на усиление в нем утилизации глюкозы. Для подтверждения такой возможности была выполнена серия опытов с длительностью ишемии 25 мин. Снижение концентрации глюкозы в РК до 5,5 мМ при 5-мин инфузии после глобальной ишемии ухудшало восстановление показателей функции сердца по сравнению с использованием 11 мМ глюкозы. Так к окончанию реперфузии восстановление МО составляло 39 ± 3 и $50 \pm 3\%$, а восстановление показателя интенсивности СФ – 52 ± 3 и $60 \pm 3\%$ от исходных значений при использовании сниженной и нормальной концентрации глюкозы в РК соответственно (рис. 2Б). Совместная инфузия РК со 160 мкМ галанином и 5 мМ глюкозой достоверно увеличивала (до 61 ± 6 и $68 \pm 4\%$) восстановление МО и интенсивности СФ по сравнению с инфузией РК без пептида. Такое улучшение сочеталось со снижением диастолического давления к окончанию реперфузии до 4 ± 1 мм рт.ст. при инфузии РК со 160 мкМ Гал и 5,5 мМ глюкозы по сравнению с 8 ± 1 мм рт.ст. при инфузии РК без пептида.

Инфузия РК с 11 мМ глюкозой и 5 мМ ДОГ после глобальной ишемии значительно снижала восстановление МО (до $29 \pm 3\%$) и интенсивности СФ (до $46 \pm 3\%$) в конце реперфузии по сравнению с контролем (50 ± 3 и $60 \pm 3\%$ от исходных значений соответственно) (рис. 2В). Под действием инфузии с 5

Таблица 2. Влияние инфузии 160 мкМ Гал до (ГалИ) и после (ГалР) 35-мин. ишемии на восстановление показателей функции сердца в конце реперфузии

Параметр	Исходное состояние n=18	Реперфузия		
		Контроль n=6	ГалИ n=6	ГалР n=6
Коронарный поток, мл/мин	17 ± 2	13 ± 1 а	14 ± 1	15 ± 2
Коронарное сопротивление, мм рт.ст./мл	$3,61 \pm 0,03$	$4,46 \pm 0,07$ а	$4,27 \pm 0,06$ а	$4,07 \pm 0,07$ а
Систолическое давление, мм рт.ст.	98 ± 1	69 ± 1 а	74 ± 1 аб	80 ± 2 абв
Диастолическое давление, мм рт.ст.	-3 ± 1	10 ± 1 а	7 ± 1 а	5 ± 1 аб
Развиваемое давление, мм рт.ст.	101 ± 1	59 ± 2 а	67 ± 1 аб	75 ± 2 абв
Частота сокращений сердца, уд/мин	301 ± 2	238 ± 3 а	249 ± 2 аб	261 ± 4 абв
Интенсивность СФ, мм рт.ст./мин	30507 ± 420	14186 ± 525 а	16686 ± 519 аб	19592 ± 847 абв
Аортальный объём, мл/мин	26 ± 3	0 ± 1 а	5 ± 1 аб	9 ± 1 абв
Минутный объём, мл	43 ± 2	13 ± 1 а	18 ± 1 аб	24 ± 1 абв
Ударный объём, мкл	143 ± 1	54 ± 4 а	74 ± 3 аб	92 ± 4 абв

Данные представлены $M \pm t$. Достоверно отличается ($p < 0,05$) от: а – исхода, б – контроля, в – ГалИ.

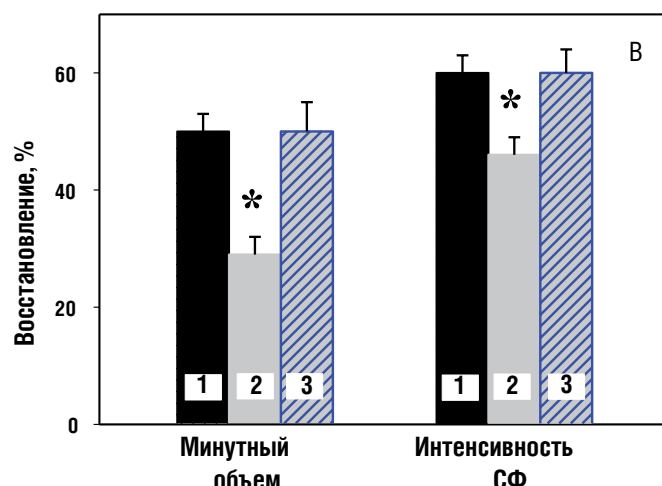
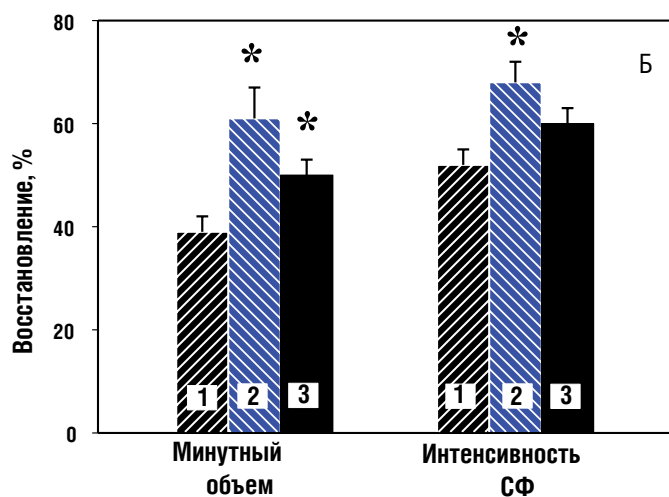
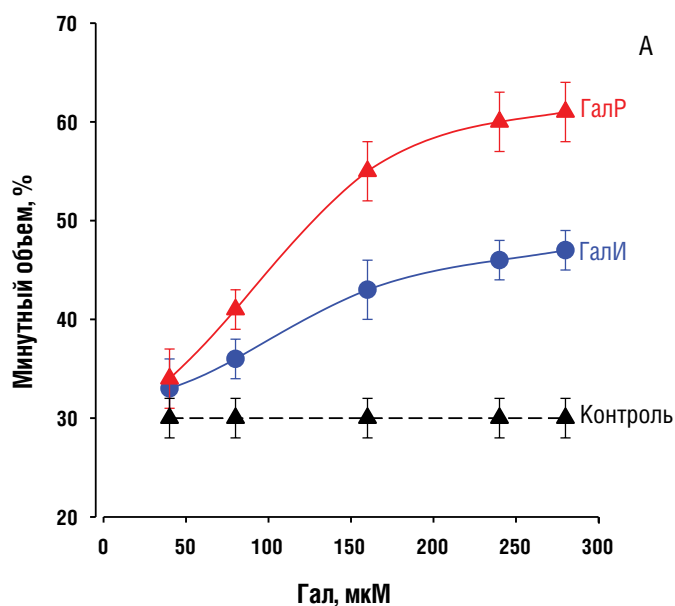
Таблица 3. Влияние инфузии 160 мкМ Гал после ишемии на энергетическое состояние сердца крысы в конце реперфузии

Метаболический показатель	Исходное состояние n=6	Реперфузия	
		Контроль n=6	ГалР n=6
АТФ, мкмоль/г сух веса	23,29 ± 1,67	7,12 ± 0,84 ^a	13,24 ± 1,57 ^{аб}
ΣАН, мкмоль/г сух веса	28,52 ± 1,28	15,67 ± 0,73 ^a	22,71 ± 1,27 ^{аб}
ЭЗ	0,89 ± 0,01	0,60 ± 0,03 ^a	0,74 ± 0,04 ^{аб}
ФКр, мкмоль/г сух веса	27,91 ± 1,68	14,49 ± 1,53 ^a	23,66 ± 1,84 ^б
ΣКр, мкмоль/г сух веса	66,38 ± 2,22	57,57 ± 1,92 ^a	69,27 ± 2,12 ^б
Лактат, мкмоль/г сух веса	1,66 ± 0,19	7,91 ± 1,85 ^a	2,30 ± 0,23 ^б

Данные представлены $M \pm m$. $\Sigma AN = AT\Phi + AD\Phi + AM\Phi$. Энергетический заряд (ЭЗ) = $(AT\Phi + AD\Phi/2)/\Sigma AN$. $\Sigma Kp = \Phi Kp + Kp$. Достоверно отличается ($p < 0,05$) от: а – исхода, б – контроля.

мМ ДОГ происходило достоверное снижение восстановления коронарного потока (до $75 \pm 2\%$) и увеличение диастолического давления (до 10 ± 1 мм рт.ст.) по сравнению с контролем ($83 \pm 2\%$ и 6 ± 1 мм рт.ст. соответственно). Совместная инфузия 5 мМ ДОГ и 160 мкМ Гал в РК после глобальной ишемии восстанавливала МО, интенсивность СФ, коронарный поток и диастолическое давление до значений, наблюдавшихся без 5 мМ ДОГ.

Рисунок 2.



А – Влияние различных концентраций Гал в РК на восстановление минутного объема (в % от исходного значения) в изолированном перфузируемом сердце крысы к 30-й минуте реперфузии. ГалИ – инфузия Гал перед 35-мин. глобальной ишемией, ГалР – инфузия Гал после 35-мин. глобальной ишемии.

Б – Влияние инфузии Гал после 25-мин. глобальной ишемии на восстановление минутного объема и интенсивности СФ (в % от исходного значения) в изолированном перфузируемом сердце крысы к окончанию реперфузии. 1 – контроль с 5,5 мМ глюкозой в РК; 2 – инфузия 160 мкМ Гал в РК с 5,5 мМ глюкозой; 3 – контроль с 11 мМ глюкозой в РК. * – достоверно ($p < 0,05$) отличается от 1.

В – Влияние инфузии Гал и ДОГ после 25-мин. глобальной ишемии на восстановление минутного объема и интенсивности СФ (в % от исходного значения) в изолированном перфузируемом сердце крысы к окончанию реперфузии. 1 – контроль с 11 мМ глюкозой в РК; 2 – инфузия 5 мМ ДОГ в РК с 11 мМ глюкозой; 3 – совместная инфузия 160 мкМ Гал и 5 мМ ДОГ в РК с 11 мМ глюкозой. * – Достоверно ($p < 0,05$) отличается от 1 и 3.

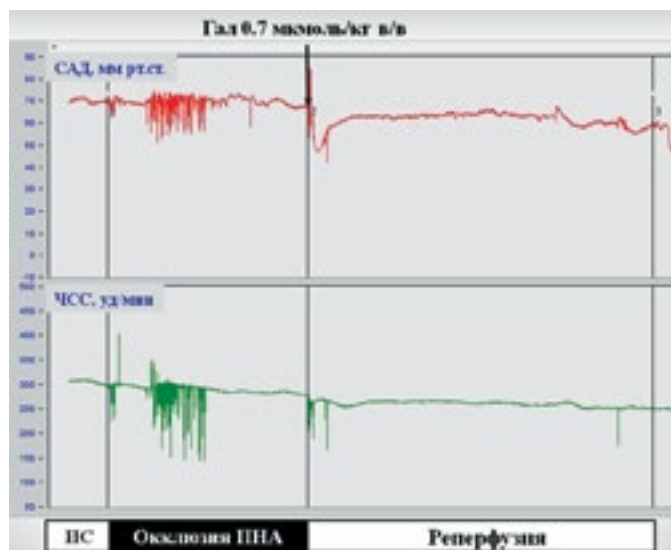
Эти результаты подтверждают способность Гал усиливать гликолитический поток и утилизацию глюкозы в реперфузированном сердце в условиях снижения ее концентрации в РК и в присутствии ингибитора гликолиза ДОГ.

Региональная ишемия и реперфузия сердец крыс in vivo.

В исходном состоянии среднее САД было практически одинаковым во всех группах и составляло 83 ± 4 мм рт. ст., ЧСС – 331 ± 11 мин⁻¹. В контроле введение физиологического рас-

творя не приводило к изменению САД и ЧСС при последующей региональной ишемии и реперфузии. Введение галанина в дозах 0,4; 0,7 и 1,3 мкмоль/кг после региональной ишемии снижало САД в среднем на 23±4% от исходного уровня ко второй минуте реперфузии, а к окончанию реперфузии САД восстанавливалось до исходного значения. В группах Гал 0,4 и Гал 0,7 происходило незначительное снижение ЧСС в среднем на 7±1% от исходного уровня на первой минуте реперфузии и практически полное восстановление этого параметра к окончанию реперфузии. В качестве примера на рис.3 показаны изменения САД и ЧСС в ходе опыта при введении галанина в дозе 0,7 мкмоль/кг. Сходные изменения параметров гемодинамики наблюдались при введении этих доз галанина ложнооперированным животным. В группе Гал 1,3 наблюдали снижение ЧСС до 73±6 % от исходного уровня на первой минуте реперфузии и ее последующее восстановление до исходного уровня к окончанию реперфузии. Введение галанина в дозах 2,0 или 2,7 мкмоль/кг вызывало в первые секунды выраженную брадикардию до 200 и 100 уд/мин соответственно, резкое падение САД на 50 и 80% соответственно с последующим усилением брадикардии.

Рисунок 3. Влияние внутривенного введения Гал (0,7 мкмоль/кг веса) болюсом после региональной ишемии у наркотизированных крыс in vivo на изменение САД и ЧСС.



ИС – исходное состояние. ПНА – передняя нисходящая коронарная артерия

Гистохимический анализ срезов ЛЖ после реперфузии не выявил достоверных различий в ЗР между контролем и группами ДМСО, Гал 0,4, Гал 0,7, Гал 1,3 (табл. 4). Введение растворителя галанина ДМСО, а также галанина в дозе 0,4 мкмоль/кг не влияло на размер ИМ по сравнению с контролем. При введении галанина в дозах 0,7 и 1,3 мкмоль/кг размеры ИМ были достоверно ниже, чем в контроле в среднем на 25%.

Из данных, приведенных в табл. 5, видно, что развитие ИМ в контроле сопровождалось значительным увеличением активности маркеров некроза (ЛДГ и МВ-КК) в конце реперфузии по сравнению с исходным состоянием. Введение галанина в дозе 0,4 мкмоль/кг не влияло на активность обоих ферментов по сравнению с контролем. Для группы Гал 0,7 отмечено достоверное снижение активности ЛДГ и МВ-КК к концу реперфузии по сравнению с контролем. При введении галанина

Таблица 4. Влияние внутривенного введения Гал болюсом после региональной ишемии миокарда на размеры ЗР и ИМ у наркотизированных крыс in vivo

Серия опытов	ЗР/ЛЖ, %	ИМ/ЗР, %
Контроль, n=12	38,6 ± 1,6	40,5 ± 2,1
ДМСО, n=6	41,4 ± 1,4	39,2 ± 2,1
Гал 0,4 мкмоль/кг, n=6	39,9 ± 1,6	39,9 ± 3,7
Гал 0,7 мкмоль/кг, n=9	38,6 ± 2,3	31,9 ± 2,6 ^a
Гал 1,3 мкмоль/кг, n=9	38,2 ± 2,6	28,9 ± 2,6 ^a

Данные представлены $M \pm m$. ^a – достоверно отличается ($p < 0,05$) от контроля.

Таблица 5. Влияние внутривенного введения Гал болюсом после региональной ишемии миокарда на активность маркеров некроза в плазме крови наркотизированных крыс in vivo

	МВ-КК, МЕ/л	ЛДГ, МЕ/л
Исходное состояние	274,3 ± 27,3	91,7 ± 20,5
Конец реперфузии		
Контроль, n=12	2173,4 ± 71,0 ^a	1521,4 ± 134,4 ^a
Гал 0,4 мкмоль/кг, n=6	1948,2 ± 157,2 ^a	1456,0 ± 167,7 ^a
Гал 0,7 мкмоль/кг, n=9	1504,0 ± 131,6 ^{ab}	1027,4 ± 72,3 ^{ab}
Гал 1,3 мкмоль/кг, n=9	1734,7 ± 205,5 ^{ab}	1180,4 ± 152,6 ^a

Данные представлены $M \pm m$. Достоверно отличается ($p < 0,05$) от: ^a – исходного состояния, ^b – контроля.

в дозе 1,3 мкмоль/кг к концу реперфузии достоверно снижалась только активность МВ-КК, в то время как активность ЛДГ уменьшалась недостоверно.

Полученные данные указывают на возможность уменьшения ишемического и реперфузионного повреждения на модели региональной ишемии и реперфузии миокарда in vivo при незначительных изменениях гемодинамических показателей.

Обсуждение результатов

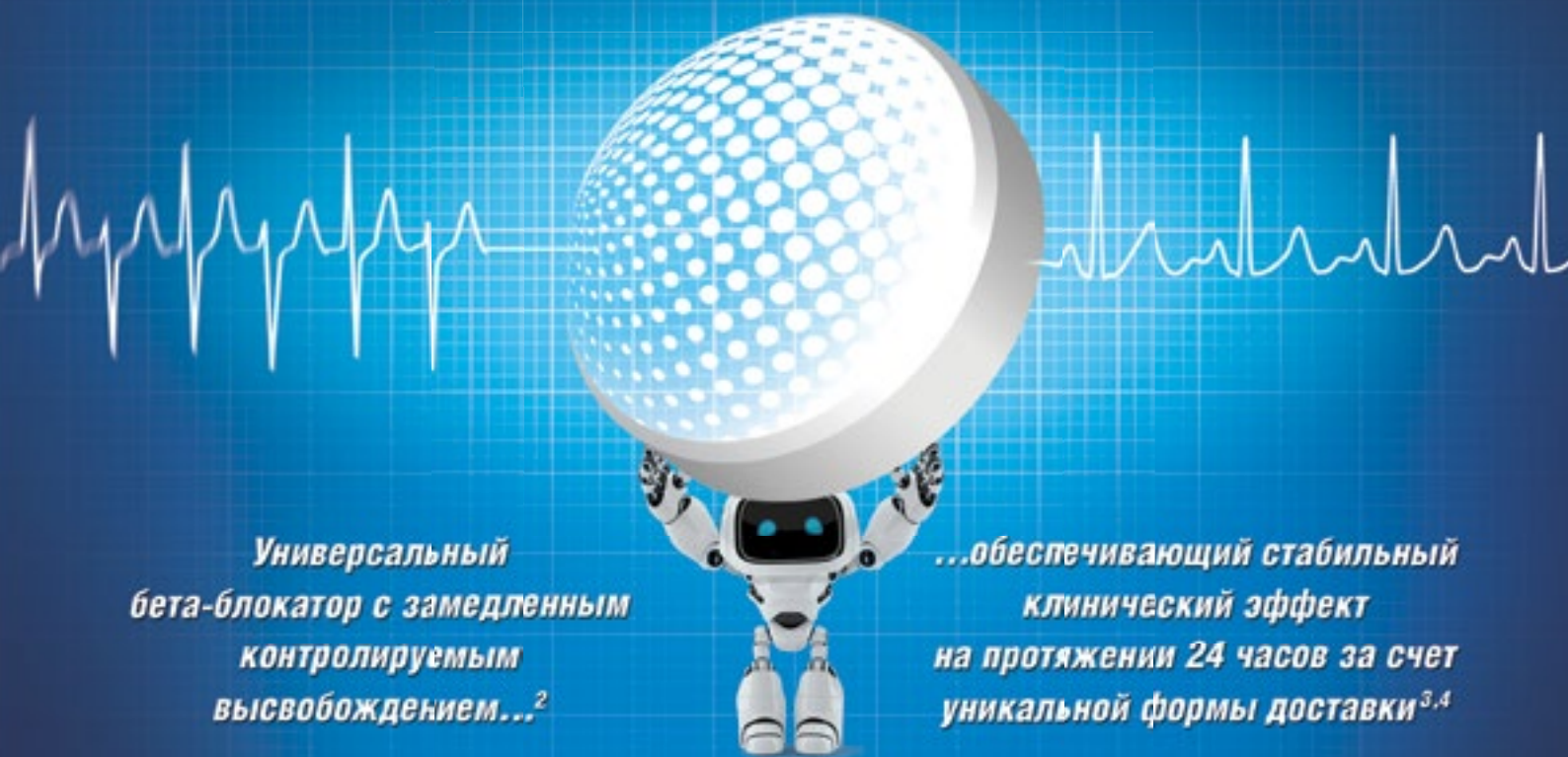
Впервые показано, что N-концевой фрагмент пептида галанин (2-11) AR-M1896 уменьшает повреждения сердца крысы, вызванные ишемией и реперфузией на моделях ex vivo и in vivo. Полученные результаты позволяют сделать некоторые предположения о механизмах влияния галанина на ишемизированное сердце.

Так, наиболее эффективное восстановление функции изолированного сердца при реперфузии происходило при введении пептида AR-M1896 после глобальной ишемии, а не перед ишемией. Оно сопровождалось значительным улучшением энергетического состояния реперфузированного миокарда – сохранением АТФ и Δ АН, восстановлением ФКр, снижением потерь Σ Кр и уменьшением содержания лактата по сравнению с контролем. Существенно, что совместное введение галанина с ДОГ или с РК, содержащим сниженную концентрацию глюкозы, улучшало восстановление функции сердца по сравнению с этими воздействиями в отсутствие пептида. Эти данные свидетельствуют о прямом действии галанина (2-11) на сердце в условиях ишемии и реперфузии. Одновременно они предполагают увеличение захвата и метаболизма глюко-

БЕТАЛОК®30К
β₁ метопролола сукцинат



Беталок®30К – бли30К сердцу врача и пациента!¹



**Универсальный
бета-блокатор с замедленным
контролируемым
высвобождением...²**

**...обеспечивающий стабильный
клинический эффект
на протяжении 24 часов за счет
уникальной формы доставки^{3,4}**

ЛИТЕРАТУРА: 1. Russian Pharma Awards. Препарат выбора при терапии артериальной гипертензии из группы бета-блокаторов. [Электронный ресурс]. 22.06.2016. URL: <http://awards.doktorarabote.ru/nominations-2015.html>. 2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. 22.06.2016. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Беталок® 30К (таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой, 25 мг, 50 мг, 100 мг) с учетом изменений 1,2. Регистрационное удостоверение П №013890/01 от 05.09.2007. 4. Kronig B. Hertz Kreislauf. 1990; 22: 224-6

БЕТАЛОК® 30К КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. Регистрационный номер: П №013890/01. Торговое название: Беталок® 30К. Международное непатентованное название: метопролол. Лекарственная форма: таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Стенокардия. Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка (в качестве вспомогательной терапии к основному лечению хронической сердечной недостаточности). Снижение смертности и частоты повторного инфаркта после острой фазы инфаркта миокарда. Нарушения сердечного ритма, включая наджелудочковую тахикардию, снижение частоты сокращения желудочков при фибрилляции предсердий и желудочковых extrasystoles. Функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией. Профилактика приступов мигрени. Противопоказания. Атриовентрикулярная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, постоянная или интермиттирующая терапия инотропными препаратами, действующими на бета-адренорецепторы, клинически значимая синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, тяжелые нарушения периферического кровообращения, в том числе и при угрозе гангрены, артериальная гипотензия. Беталок 30К противопоказан пациентам с подозрением на острый инфаркт миокарда при ЧСС менее 45 ударов в минуту, интервалом PQ более 0,24 секунд или систолическим артериальным давлением менее 100 мм рт.ст. Известная повышенная чувствительность к метопрололу и его компонентам или к другим бета-адреноблокаторам. Пациентам, получающим бета-адреноблокаторы, противопоказано внутривенное введение блокаторов «медленных» кальциевых каналов типа верапамила. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: атриовентрикулярная блокада I степени, стенокардия Принцметала, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, метаболический ацидоз, совместное назначение с сердечными гликозидами. Побочное действие. Беталок 30К хорошо переносится пациентами, побочные эффекты в основном являются легкими и обратимыми. Для оценки частоты случаев применяли следующие критерии: очень часто (>10%), часто (1-9,9%), нечасто (0,1-0,9%), редко (0,01-0,09%) и очень редко (<0,01%). Сердечно-сосудистая система. Часто: брадикардия, ортостатическая гипотензия (очень редко сопровождающаяся обмороком), похолодание конечностей, ощущение сердцебиения; Нечасто: временное усиление симптомов сердечной недостаточности, AV блокада I степени; кардиогенный шок у пациентов с острым инфарктом миокарда, отеки, боли в области сердца; Редко: другие нарушения проводимости, аритмии; Очень редко: гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми нарушениями периферического кровообращения. Центральная нервная система. Очень часто: повышенная утомляемость; Часто: головокружение, головная боль; Нечасто: парестезии, судороги, депрессия, снижение концентрации внимания, сонливость или бессонница, ночные кошмары; Редко: повышенная нервная возбудимость, тревожность; Очень редко: амнезия/нарушения памяти, подавленность, галлюцинации. Желудочно-кишечный тракт. Часто: тошнота, боли в области живота, диарея, запор; Нечасто: рвота; Редко: сухость слизистой оболочки полости рта. Печень. Редко: нарушения функции печени; Очень редко: гепатит. Кожные покровы. Нечасто: кожная сыпь (по типу псориазоподобной крапивницы), повышенное потоотделение; Редко: выпадение волос; Очень редко: фотосенсибилизация, обострение псориаза. Органы дыхания. Часто: одышка при физической нагрузке; Нечасто: бронхоспазм; Редко: ринит. Органы чувств. Редко: нарушения зрения, сухость и/или раздражение глаз, конъюнктивит; Очень редко: звон в ушах, нарушения вкусовых ощущений. Со стороны скелетно-мышечной системы. Очень редко: артралгия. Обмен веществ. Нечасто: увеличение массы тела. Кровь. Очень редко: тромбоцитопения. Прочие. Редко: импотенция/сексуальная дисфункция. Дата утверждения – 09.10.2012.

Информация предоставлена для медицинских работников. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по применению. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в ООО АстраЗенека Фармасытикалс: 125284, г. Москва, ул. Беговая 3, стр. 1. Тел. +7 (495) 799 56 99, Факс +7 (495) 799 56 98, www.astrazeneca.ru ВЕТ-993718.011-27.06.2016

AstraZeneca

зы – основного энергетического субстрата реперфузируемого сердца под действием пептида.

Влияние галанина на метаболизм глюкозы было обнаружено некоторыми авторами ранее. Показано, что повышенная экспрессия рецепторов галанина у крыс характерна для тканей с физиологически значимой регуляцией утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину – скелетной мышцы, сердца, жировой ткани и клеток панкреатических островков [6]. Содержание в плазме галанина и галанин-иммунореактивных клеток в панкреатических островках у крыс с диабетом значительно ниже, чем у недиабетических животных [21]. Секретция галанина положительно коррелирует с уровнем глюкозы в крови, который в свою очередь тесно связан с чувствительностью к инсулину у здоровых волонтеров и пациентов с диабетом 2 типа [22]. Введение антагониста галанина M35 здоровым и диабетическим крысам снижает чувствительность к инсулину, уменьшает концентрацию переносчика глюкозы GLUT4 [6] и снижает экспрессию мРНК GLUT4 в мембране миоцитов и адипоцитов [23, 24]. Таким образом, гормон галанин является регулятором транспорта глюкозы и чувствительности к инсулину в норме, при диабете 2 типа и метаболическом синдроме. В дополнение к этому результаты настоящей работы демонстрируют его принципиальное значение для функционального и метаболического восстановления изолированного сердца крысы после ишемии и снижения ишемического и реперфузионного повреждения сердца у крыс *in vivo*.

Как известно, изоформа GLUT4 является наиболее важным представителем семейства белков-переносчиков глюкозы в сердце, отвечая за транспорт глюкозы в кардиомиоциты. Увеличение плотности GLUT4 в сарколемме усиливает поглощение глюкозы и обеспечивает поддержку ее гомеостаза в крови [25]. Снижение содержания переносчика GLUT4 в скелетных мышцах и сердце происходит одновременно с развитием тяжелой сердечной недостаточности и ишемической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом и ИБС [26, 27]. Из этого следует, что нарушение утилизации глюкозы в сердце является метаболическим индикатором патофизиологического прогрессирования сердечной недостаточности. Увеличение экспрессии переносчика GLUT4 и его транслокация к сарколемме может компенсировать нарушения энергетического обмена в клетках. Запуск этого механизма критически важен в условиях ишемии и ранней реперфузии для обеспечения продукции АТФ в реакциях анаэробной и аэробной утилизации глюкозы [28].

Влияние N-концевого фрагмента галанина AR-M1896 на транспорт и метаболизм глюкозы в кардиомиоциты ишемизированного сердца к настоящему времени не изучено. Сигнальный путь инсулина, способствующий захвату глюкозы кардиомиоцитами, запускается активацией нескольких внутриклеточных белков, включающих PKB/Akt и PKC. Обе протеинкиназы играют ключевую роль в транслокации GLUT4, благодаря фосфорилированию белка AS160 – фактору обмена гуаниловых нуклеотидов малых ГТФаз семейства Rab [29, 30]. Имеются доказательства того, что AS160 регулирует внутриклеточный транспорт везикул, а Rab10 отвечает за слияние везикул, содержащих GLUT4, с мембраной клетки [23]. Можно предположить, что транслокация GLUT4, индуцируемая пептидом AR-M1896, осуществляется несколькими дискретными путями. Первый включает связывание пептида с рецептором GalR2 и активацию Gq/11 белка, что приводит к стимуляции PKC (рис. 1). Второй – связывание пептида с рецептором

GalR2 и/или GalR3 с активацией Gi/o белка, что вызывает снижение активности цАМФ-зависимого транскрипционного фактора CREB, в результате чего происходит фосфорилирование AS160 – субстрата PKB/Akt [10]. Не исключено, что PKC и AS160 представляют собой узлы сигнальных путей, с помощью которых галанин способен влиять на энергетический обмен и чувствительность к инсулину.

Отметим, что помимо влияния на утилизацию глюкозы, фрагмент галанина AR-M1896 способен инициировать и другие механизмы защиты. Так, сигнализация AR-M1896 через рецептор GalR2 и Gq/11 белок и последующая активация PLC инициирует гидролиз PIP2 в инозитолтрифосфат (IP3) и диацилглицерол (DAG). IP3 запускает PI3-киназный каскад, мишенью которого является PKB/Akt. Активированная Akt регулирует выживание кардиомиоцитов, ингибируя активность каспазы 9 и каспазы 3, предотвращая апоптоз. Сигнал-проводящая цепь от DAG активирует PKC и митоген-активируемые протеинкиназные (MAPK) каскады, некоторые из которых (такие как семейство ERK белков) связаны с клеточным выживанием и стимуляцией пролиферации [31]. Очевидно, что механизмы внутриклеточной защиты сердца от ишемического и реперфузионного стресса, которые использует галанин и его биоактивные фрагменты при фармакологическом посткондиционировании, могут быть важным предметом для дальнейшего изучения.

Заключение

Экзогенный фрагмент пептида галанин (2-11) AR-M1896 оказывает защитное действие на сердце крысы при моделировании ишемического и реперфузионного повреждения. Этот эффект может быть обусловлен связыванием пептида с рецепторами GalR2 и GalR3, инициирующим сигнальные каскады в ишемизированных кардиомиоцитах, результатом которых является снижение необратимых повреждений и улучшение энергетического состояния сердца. Вероятно, создание синтетических лигандов рецепторов галанина и изучение их фармакологических свойств может привести к разработке новых лекарственных средств для терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. Tatemoto K., Rökaeus Å., Jornvall H. et al. Galanin – a novel biologically active peptide from porcine intestine. *FEBS Lett* 1983; 164: 124–128.
2. Seta Y., Kataoka S., Toyono T. et al. Expression of galanin and the galanin receptor in rat taste buds. *Arch Histol Cytol* 2006; 69: 273–280.
3. Melander T., Hokfelt T., Rökaeus Å. et al. Coexistence of galanin-like immunoreactivity with catecholamines, 5-hydroxytryptamine, GABA and neuropeptides in the rat CNS. *J Neurosci* 1986; 6: 3640–3654.
4. Diaz-Cabiale Z., Parrado C., Vela C. et al. Role of galanin and galanin(1–15) on central cardiovascular control. *Neuropeptides* 2005; 39: 185–190.
5. Abbott S., Pilowsky P. Galanin microinjection into rostral ventrolateral medulla of the rat is hypotensive and attenuates sympathetic chemoreflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296(4): R1019–R1026.
6. Fang P., Sun J., Wang X. et al. Galanin participates in the functional regulation of the diabetic heart. *Life Sciences* 2013; 92: 628–632.
7. He B., Shi M., Zhang L. et al. Beneficial effect of galanin on insulin sensitivity in muscle of type 2 diabetic rats. *Physiol Behav* 2011; 103(3–4): 284–289.
8. Alston E.N., Parrish D.C., Hasan W. et al. Cardiac ischemia–reperfusion regulates sympathetic neuropeptide expression through gp130-dependent and independent mechanisms. *Neuropeptides* 2011; 45(1): 33–42.
9. Kocic I. The influence of the neuropeptide galanin on the contractility and the effective refractory period of guinea-pig heart papillary muscle under normoxic and hypoxic conditions. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50(12): 1361–1364.
10. Lang R., Gundlach A.L., Kofler B. The galanin peptide family: Receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacology & Therapeutics* 2007; 115: 177–207.
11. Branchek T.A., Smith K.E., Gerald C. et al. Galanin receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* 2000; 21: 109–117.
12. Runesson J. Galanin receptor ligands. Licentiate thesis. Stockholm University 2009.
13. Liu H.X., Brumovsky P., Schmidt R. et al. Receptor subtype-specific pronociceptive and analgesic actions of galanin in the spinal cord: Selective actions via GalR1 and GalR2 receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9960–9964.
14. Lu X., Lundström L., Bartfai T. Galanin (2–11) binds to GalR3 in trans-fected cell lines: Limitations for pharmacological definition of receptor subtypes. *Neuropeptides* 2005; 39: 165–167.
15. Писаренко О.И., Студнева И.М., Шульженко В.С. др. Механизмы снижения повреждений ишемизированного сердца с помощью модифицированной реперфузии. *Биомедицинская химия* 2007; 53(3): 313–321. / Pisarenko O.I., Studneva I.M., Shul'zhenko V.S. dr. *Mehanizmy snizhenija povrezhdenij ishemizirovannogo serdca s pomoshh'ju modifitsirovannoj reperfuzii. Biomedicinskaja himija* 2007; 53(3): 313–321.
16. Lamprecht W., Stein P., Heinz F. et al. Creatine Phosphate. *Methods of enzymatic analysis*. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 4. P. 1777–1781.
17. Jaworek D., Gruber W., Bergmeyer H.U. Adenosine-5'-diphosphate and Adenosine-5'-monophosphate. *Methods of enzymatic analysis*. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 4. P. 2127–2131.
18. Bernt E., Bergmeyer H.U., Mollering H. Creatine. *Methods of enzymatic analysis*. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 4. P. 1772–1776.
19. Gutman I., Wahlenfeld A.W.L. L-(+)-Lactate. *Methods of enzymatic analysis*. Ed. Bergmeyer H.U. 2nd ed. N.Y.: Academic Press, 1974. V. 3. P. 1464–1467.
20. Kitakaze M., Takashima S., Funaya H. et al. Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size. *Am J Physiol* 1997; 272: H2071–H2078.
21. Adegate E., Ponery A.S. Large reduction in the number of galanin immunoreactive cells in pancreatic islets of diabetic rats. *Neuroendocrinology* 2001; 13: 706–710.
22. Legalkis I.N., Mantzouridis T., Mountokalakis T. Positive correlation of galanin with glucose in healthy volunteers during an oral glucose tolerance test. *Horm Metab Res* 2007; 39: 53–55.
23. Leto D., Saltiel A.R. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012; 13: 383–396.
24. Guo L., Shi M., Zhang L. et al. Galanin antagonist increases insulin resistance by reducing glucose transporter 4 effect in adipocytes of rats. *Gen Comp Endocrinol* 2011; 173: 159–163.
25. Geiger P.C., Han D.H., Wright D.C. et al. How muscle insulin sensitivity is regulated: testing of a hypothesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291(6): E1258–E1263.
26. Adachi H., Ohno T., Oguri M. et al. Effect of insulin sensitivity on severity of heart failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(Suppl. 1): S258–S262.
27. Doehner W., Gathercole D., Ciccoira M. et al. Reduced glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle predicts insulin resistance in non-diabetic chronic heart failure patients independently of body composition. *Int J Cardiol* 2010; 138(1): 19–24.
28. Tian R., Abel E.D. Responses of GLUT4-deficient hearts to ischemia underscore the importance of glycolysis. *Circulation* 2001; 103(24): 2961–2966.
29. Luiken J.J.F.P., Ouwens D.M., Habets D.D.J. et al. Permissive action of protein kinase C- ζ in insulin-induced CD36- and GLUT4 translocation in cardiac myocytes. *J Endocrinol* 2009; 201(2): 199–209.
30. Thong F.S., Bilan P.J., Klip A. The Rab GTPase-activating protein AS160 integrates Akt, protein kinase C, and AMP-activated protein kinase signals regulating GLUT4 traffic. *Diabetes* 2007; 56(2): 414–423.
31. Garrington T., Johnson G. Organization and regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 211–218.

ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST В СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Д.Б. Немик^{1,2}, Г.В. Матюшин¹, А.В. Протопопов^{1,2}, А.В. Шульмин¹, С.А. Устюгов^{1,2}, Е.В. Самохвалов²

¹ КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно – Ясенецкого Минздравсоцразвития России, Красноярск

² КГБУЗ “Краевая клиническая больница”, Красноярск, Россия

PREDICTORS OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION IN ELDERLY

D. B. Nemik^{1,2}, G. V. Matyushin¹, A.V. Protopopov^{1,2}, A. V. Shulmin¹, S.A. Ustyugov^{1,2}, E.V. Samokhvalov²

1 Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Russia, Krasnoyarsk

2 Regional clinical hospital, Russia, Krasnoyarsk

РЕЗЮМЕ

Старческий возраст вносит существенный вклад в летальность при ИМпСТ в реальной практике, являясь важным независимым предиктором худшего госпитального прогноза.

Цель: выявить предикторы неблагоприятного госпитального прогноза при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет.

Материалы и методы: в собственном одноцентровом ретроспективном исследовании проанализированы исходы госпитального этапа лечения 103 пациентов старше 75 лет из группы первичного чрескожного коронарного вмешательства и 55 пациентов из группы фармакоинвазивной стратегии (ФИС). Исключены пациенты с временем “первичный медицинский контакт (ПМК) – баллон” менее 60 минут и “симптом - ПМК” более 6 часов. Большинство пациентов находилось во временном интервале “ПМК - баллон” около 120 минут. Проведена рандомизация по ключевым характеристикам. Проведен многофакторный анализ, оценивающий ключевые факторы летальности.

Результаты: показано отсутствие различий в летальности при ПЧКВ и ФИС. При этом ТЛТ оценена высокоэффективной в данной группе больных (успех в 60,3% случаев). Частое развитие левожелудочковой дисфункции и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма привели к высоким показателям летальности в обеих группах - 17,5% при ПЧКВ и 16,7% при ФИС ($p = 0,616$).

При проведении многофакторного анализа наиболее важным факторам риска в данной возрастной популяции больных относится женский и наличие ФП/ТП, которые являются независимыми предикторами высокой летальности. Развитие жизнеугрожающих нарушений ритма (частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия) и проводимости (AV блокады II и III градации) также резко увеличивает летальность в данной группе больных.

Заключение: женский пол и наличие ФП/ТП должны учитываться при стратификации риска и при выборе лечебной стратегии у пациентов старше 75 лет.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, фармако-инвазивная стратегия, старческий.

SUMMARY

Advanced age contributes significantly to mortality in STEMI in clinical practice, as an important independent predictor of worse in-hospital prognosis.

Aim: to identify predictors of adverse in-hospital prognosis in acute myocardial infarction with ST-segment elevation in patients over 75 years of age.

Materials and methods: in our own single-centre retrospective study analyzed in-hospital outcomes of the treatment in patients older than 75 years in two groups: 103 patient treated with primary percutaneous coronary intervention, and 55 patients treated with pharmaco-invasive management strategy (FAST-PCI). Excluded patients with time “first medical contact (FMC) – balloon” less than 60 minutes and “symptom - FMC” more than 6 hours. The majority of patients were in a time interval “FMC - balloon” of about 120 minutes. Conducted the randomization on the key characteristics. Conducted multivariate analysis assessing the key factors of mortality.

Results: shown no differences in mortality in PPCI and FAST-PCI. While TLT assessed to be highly effective in this group of patients (the success in 60,3% of cases). Frequent development of left ventricular dysfunction and life-threatening cardiac arrhythmias have led to a high mortality rate in both groups of 17.5% at PPCI and 16.7% in FAST-PCI ($p = 0,616$).

When conducting multivariate analysis the most important risk factors in this age population is female patients and the presence of AF, which are independent predictors of high mortality. The development of life-threatening arrhythmias (frequent ventricular extrasystoles, paroxysmal ventricular tachycardia) and conduction (AV block II and III gradations) also dramatically increases mortality in this group of patients.

Conclusion: female sex and presence of AF should be considered in risk stratification and selection of therapeutic strategy in patients older than 75 years.

Key words: Thrombolytic therapy, acute myocardial infarction with ST-segment elevation, percutaneous coronary intervention, pharmaco-invasive strategy, elderly.

Сведения об авторах

Матюшин Геннадий Васильевич	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский Государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ. Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1; тел. 8 (391) 2926157; e-mail: matyushin1@yandex.ru
Протопопов Алексей Владимирович	доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, ГБОУ ВПО Красноярский Государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ. Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1; тел. 8 (391) 2201602; e-mail: aprotopov@yandex.ru
Шульмин Андрей Владимирович	доктор медицинских наук, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения с курсом социальной работы, ГБОУ ВПО Красноярский Государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ. Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1; тел. 8 (391) 220-13-96; e-mail: gydwin@bk.ru
Устюгов Сергей Александрович	кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиологии №3 КГБУЗ ККБ. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а; тел. 8 (391) 220-15-76; e-mail: ustugov@yandex.ru
Самохвалов Евгений Владимирович	заведующий отделением кардиологии №4 КГБУЗ ККБ. 8 (391) 228-09-47; e-mail: evs1966@bk.ru
Ответственный за связь с редакцией: Немик Дмитрий Борисович	ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ГБОУ ВПО Красноярский Государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ. Адрес: 660022, Красноярск, ул. П. Железняка, д. 1; тел. 8 (391) 2850785; e-mail: drnemik@yandex.ru

Данные о лечении инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов старческого возраста ограничены. Популяция пациентов старше 75 лет в клинических исследованиях представлена недостаточно [32]. В большинстве крупных исследований лечения ИМнСТ больные в возрасте старше 75 лет исключались заранее [16]. Тем не менее, лечение инфаркта миокарда у пациентов старческого возраста представляет собой сложную задачу. Современные рекомендации определяют первичное чрескожное коронарное вмешательство (пЧКВ), как методику выбора у пожилых больных. Вместе с тем, в ряде случаев приходится прибегать к фармакоинвазивной стратегии (ФИС), эффективность и безопасность которой у пожилых больных изучена недостаточно [7, 10-11, 22].

ИМ является одной из ведущих причин смерти пожилых пациентов, а возраст старше 75 лет является независимым фактором риска смерти при ИМнСТ. Повышенный риск диктует необходимость более агрессивных подходов к лечению в данной группе. Несмотря на это, в реальной клинической практике отмечается недостаточное использование реперфузионной терапии у пожилых больных [2]. Примерно 50% пациентов в возрасте старше 80 лет не получают реперфузионной терапии [13-14].

Выбор оптимальной реперфузионной терапии для конкретного пациента зависит от времени возникновения симптомов, предполагаемого времени до открытия инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) и других факторов [10-11, 22].

Активное внедрение реперфузионных методик позволило увеличить частоту применения реперфузионных методов в старшей возрастной группе. Так по оценкам Tisminetzky и соавт. (данные 11 крупных центров ЧКВ в США за 10 лет, с 1999 по 2009 год), количество пожилых больных не подвергающихся интервенционным методикам снизилось с 69,4 до 13,5 %. [5].

Цель работы: выявить предикторы госпитальной летальности при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов старше 75 лет.

Материалы и методы

Мы проанализировали результаты лечения 816 пациентов с ИМнСТ в первые 6 часов от начала симптоматики поступивших в Краевую Клиническую больницу г. Красноярска с 2010 по 2012 год. Всем больным была проведена реперфузионная терапия (пЧКВ или ФИС). Из общего числа больных 158 пациентов оказались старше 75 лет (19,3%). Это послужило основой проведенного ретроспективного исследования. Группы больных были рандомизированы в зависимости от выбранной реперфузионной терапии и ключевых временных интервалов ("симптом – первичный медицинский контакт", "первичный медицинский контакт - игла").

При равных временных интервалах от первичного медицинского контакта до транспортировки в центр ЧКВ врач СМП самостоятельно принимал решение о методе реперфузионной терапии. Соответственно, в равно степени имелась возможность транспортировки пациента для проведения пЧКВ или начала ТЛТ с последующим ЧКВ. По нашим данным, предпочтение в данной возрастной группе чаще отдавалось пЧКВ.

Так, в группе пЧКВ достоверно чаще встречались пациенты старческого возраста в сравнении с ФИС (65,2 % и 34,8%, $p = 0,005$). ФИС - представляла собой проведенный догоспитальный тромболизис с последующей транспортировкой напрямую в центр ЧКВ [30].

После рандомизации пациентов группа пЧКВ включила 103 пациента старше 75 лет, а группа ФИС 55 пациентов (всего 158 пациентов) (рис.1).

Критерии включения:

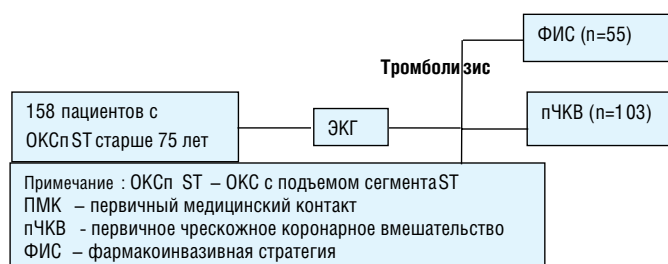
1. Наличие ИМпСТ, подтвержденного клиническими, лабораторными и инструментальными методами;
2. Давность симптомов ИМпСТ менее 6 часов до первого медицинского контакта;
3. Для группы пЧКВ отсутствие проведенной тромболитической терапии (ТЛТ) в пределах 1 месяца до включения в исследование;
4. Для группы ФИС проведение догоспитальной ТЛТ с последующим ЧКВ в течение 24 часов от момента введения тромболитика;
5. Возраст старше 18 лет;
6. Информированное согласие пациента.

Критерии исключения:

1. Проведенное ЧКВ в течение 60 минут от первичного медицинского контакта с пациентом (согласно действующим рекомендациям ESC и АНА/ACC) [27,28];
2. Возраст младше 18 лет;
3. Несоответствие диагноза третьему универсальному определению ИМ [26];
4. Давность ИМпСТ более 6 часов;
5. Отсутствие анализируемых показателей в медицинской документации;
6. Беременные и кормящие грудью женщины.
7. Отсутствие информированного согласия пациента.

ИМ диагностировался в соответствии с критериями третьего универсального определения от 2012 года [26].

Рисунок 1. Дизайн исследования



Лечение пациентов на догоспитальном и госпитальном этапах полностью соответствовало рекомендованным стандартам лечения пациентов ИМпСТ. Нагрузочная доза клопидогреля при пЧКВ составила - 600 мг, при ФИС - 300 мг. Все пациенты находились на двойной антитромбоцитарной терапии. Антикоагулянтная терапия включала догоспитальное введение гепарина (не более 4000 ЕД), с последующим болюсным введением в рентгеноперационной весозависимой дозы и переходом на низкомолекулярные гепарины в течение следующих 5-7 дней. Медикаментозная терапия не отличалась в обеих группах.

Догоспитальный тромболизис проводился производным тканевого активатора плазминогена (тенектеплаза) в виде однократного внутривенного болюса.

Коронароангиография была проведена всем больным и в большинстве случаев (95% в обеих группах) проводилась радиальным доступом.

КАГ проводилась с помощью ангиографических установок «General Electricinnova 3000» (GE Medical Systems, США), «Philips Integris» (Philips, Нидерланды). Для визуализации коронарных артерий и при проведении КАГ и ЧКВ применялись неонные рентгенконтрастные вещества: Визипак-320 фирмы

"Nycomed" (Норвегия), Ультравист-370 компании "Schering AG" (Германия).

Первичной конечной точкой являлась госпитальная летальность в группах. Вторичная конечная точка - частота рецидива ИМ, фибрилляции желудочков, отека легких, кардиогенного шока. Безопасность реперфузионных подходов оценивалась по частоте геморрагических осложнений (большие и малые кровотечения по критериям TIMI). Проведена оценка эффективности ТЛТ, характера и тяжести поражения коронарного русла.

Также проведен многофакторный анализ влияния ключевых факторов на летальный исход.

Проведено одноцентровое наблюдательное ретроспективное исследование лечения ИМпСТ у больных старческого возраста в реальной клинической практике.

Статистический анализ

При оценке и сравнении количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, использовался *t*-критерий (критерий Стьюдента) для независимых выборок. Для количественных характеристик, имеющих ненормальное распределение, применялся критерий Манна—Уитни. В качестве уровня статистической значимости использовалась величина $P < 0,05$. Проведен многофакторный анализ и статистическая обработка результатов с помощью пакетов прикладных программ SPSS Statistics версия 20,0 (IBM, США).

Клиническая характеристика больных

Целью проведенной рандомизации больных было нивелировать влияние таких факторов, как выбор реперфузионной стратегии лечения (пЧКВ или ФИС), а также временных характеристик. Клиническая характеристика больных в зависимости от выбранной реперфузионной стратегии представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 158)

Факторы риска	пЧКВ (n=103)	ФИС (n=55)	P
Женщины	66,0%	70,9%	$p = 0,531$
Мужчины	34,0%	29,1%	$p = 0,531$
Индекс массы тела (более 30)	26,0%	21,1%	$p = 0,665$
Гипертоническая болезнь	89,2%	91,7%	$p = 0,735$
Перенесенный ранее инфаркт миокарда	31,2%	20,8%	$p = 0,335$
Перенесенное ранее ОНМК	7,8%	4,2%	$p = 0,546$
Сахарный диабет	28,8%	26,7%	$p = 0,821$
ХОБЛ	19%	17,9%	$p = 0,309$
ЧТКА, КШ (в анамнезе)	22%	15%	$p = 0,549$
Курение	34 %	36,8%	$p = 0,732$
Фибрилляция/трепетание предсердий (ФП/ТП) (в анамнезе)	17,4%	20,8%	$p = 0,725$

Гендерных различий между группами отмечено не было. В обеих группах преобладали женщины пЧКВ – 66,0%, ФИС

– 70,9% ($p = 0,531$). Сопутствующие заболевания были найдены у большинства больных. Чаще встречалась артериальная гипертензия. Достоверных различий по исходным характеристикам не было.

В анализируемых группах медиана времени от симптомов до первичного медицинского контакта в группе пЧКВ составила $70,0 \pm 15,4$ минут, а при ФИС – $61,5 \pm 10,6$ минут ($p = 0,106$). Время от двери приемного покоя до КАГ при пЧКВ $55,5 \pm 13,5$ и $49,0 \pm 14,2$ минуты при ФИС. Время от ПМК до КАГ составило 110,0 минут при пЧКВ и 109,5 при ФИС. Сокращение времени до реперфузии при ФИС составило 109 минут (табл. 2).

Таблица 2. Временные интервалы (медиана, $n = 158$)

Временной интервал	пЧКВ ($n=103$)	ФИС ($n=55$)	Р
“симптом - ПМК”	70	61,5	$p = 0,106$
“дверь приемного покоя – игла”	55,5	49	$p=0,810$
“симптом - игла”	180	170	$p=0,618$
“симптом – реперфузия”	190	81	$p=0,026$
“ПМК - игла”	110	109,5	$p=0,618$

Летальность между группами составила 17,5% - при пЧКВ и 16,7% - при ФИС ($p = 0,616$). Общая летальность составила 17,2%.

Анализ госпитального прогноза представлен в таблице 3. Острая сердечная недостаточность (ОСН) 3 и 4 градации по Killip развилась в 8,2% случаях. Фибрилляция желудочков развивалась у 7,6 % (табл. 3).

Проведена оценка частоты геморрагических осложнений. Так частота больших (включая фатальные) кровотечений составила 1,9%, малых кровотечений 3,2%.

Таблица 3. Частота развития осложнений ($n = 158$)

Показатель	Частота ($n=158$)
ОНМК (по ишемическому типу)	1,3%
Рецидив ИМ	1,3%
ФЖ	7,6%
Отек легких	2,5%
Кардиогенный шок	5,7%
Малые кровотечения	3,2%
Большие кровотечения	1,9%
Суммарная частота	46,8%

После проведенного анализа был проведен многофакторный анализ по влиянию на летальный исход.

Гендерные различия внесли наиболее существенный вклад в госпитальный прогноз. Так летальность среди мужчин (51 пациент) составила - 3,9%, в тоже время летальность среди женщин (107 пациентов) была - 23,6% ($p = 0,002$). Был проведен субанализ между гендерными группами. Исходные характеристики отличались по частоте СД (у мужчин - 5,6%, у женщин – 21,2%, $p = 0,05$), а также по частоте курения (у мужчин - 31,6%, у женщин – 5,8%, $p = 0,004$) и наличия ХОБЛ (у мужчин - 26,3%, у женщин – 7,7%, $p = 0,037$). Временные интервалы, а также ангиографическая картина были сопоставимы. Тем не менее, частота фибрилляции желудочков (0 - у мужчин и 11,2% у женщин, $p = 0,013$) и кардиогенного шока (0

- у мужчин и 8,4% у женщин, $p = 0,033$) определили высокую летальность среди женщин.

Мы выявили, что женский пол явился основным независимым предиктором госпитальной летальности в старческом возрасте.

Вторым влияющим на исход признаком явилось также наличие ФП/ТП на момент поступления. Среди умерших 44,4% имели ФП/ТП, в то время как в группе с синусовым ритмом летальность составила - 14,8% ($p = 0,033$).

Многофакторный анализ показал влияние осложнений госпитального периода на непосредственный риск летального исхода. Выявлено влияние частоты жизнеугрожающих нарушений ритма (частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия) и проводимости (AV блокады II и III градации). Даже наличие одного из указанных осложнений увеличивало летальность до 26,0% ($p = 0,006$). Причем такое влияние характеризовало только женскую популяцию. Вероятность летального исхода у женщин с нарушениями ритма и проводимости составила - 36,5%, у мужчин - 11,1% ($p = 0,002$).

В столь тяжелой группе больных частое развитие левожелудочковой дисфункции и жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма привели к высоким показателям летальности. Тем не менее, именно женский пол и наличие ФП/ТП определили группы с максимальным риском неблагоприятного прогноза.

Обсуждение

Наше исследование демонстрирует актуальность лечения пациентов старшей возрастной группы. Высокие показатели летальности, даже при проведении реперфузионной терапии подтверждают важную роль оптимизации лечебной стратегии у данной категории больных. Поиск предикторов неблагоприятных событий является ключевым фактором для оптимизации.

Согласно регистрам GRACE и TETAMI больным в возрасте ≥ 75 лет чаще проводится консервативная терапия (ОШ 2,63; $p < 0,0001$) [15].

Тем не менее, современные рекомендации по лечению ИМnST ESC 2012 года и АНА/ACC 2013 года регламентируют не менять реперфузионный подход в зависимости от возраста [27,28]. В реальной практике большинство пациентов старше 75 лет не получают оптимального лечения в пределах рекомендуемого “золотого часа” (ангиография в течение 60 минут от медицинского контакта) [29]. В этой ситуации необходимо рассмотреть возможность проведения ТЛТ и ФИС, особенно в случае предполагаемой задержки от первого медицинского контакта до ангиографии более 120 минут.

Анализ рутинной практики в нашем исследовании показал, что в группе пациентов старше 75 лет предпочтение отдается стратегии пЧКВ, при этом результаты ФИС сопоставимы и не влияют на летальность при равных временных интервалах.

Тем не менее, литературные данные о применении ТЛТ у пациентов старше 75 лет противоречивы.

Так, по данным ряда исследований применения ТЛТ (GUSTO I, TIMI 9B, GUSTO III, COBALT, ASSENT-2, InTIME-II, ASSENT-3, GUSTO V, HERO-2, INJECT, ISIS-3) было выявлено увеличение смертности, внутричерепных кровоизлияний, фатальных инсультов в возрастной группе старше 75 лет с увеличением относительного риска на 4,37, 2,83 и 2,92 соответственно ($p < 0,001$) [17].

В крупнейшем к настоящему времени исследовании ТЛТ при ИМпСТ ExTRACT-TIMI 25 (2 532 пациента были в возрасте ≥ 75 лет) было показано, что фибринолитические препараты могут безопасно применяться у пожилых больных при использовании оптимальных схем антикоагулянтной терапии [8,18].

Инвазивная стратегия лечения больных изучена значительно шире. Проведение пЧКВ в сравнении с терапией без реперфузии увеличивает выживаемость пациентов старше 75 лет (44,2% и 86% через 1 месяц; 34,6% и 81,2% через 12 месяцев, соответственно; $p < 0,01$) [2].

По данным норвежских исследователей, госпитальная летальность в старческом возрасте (600 больных) увеличилась до 17%, а в группе до 80 лет (4525 больных) составила всего - 4%. Применение инвазивного лечения снижало летальность до 13% и 3,4% соответственно (ОР 2,61 ДИ 95% 1,94 – 3,52). 3-летняя кумулятивная выживаемость составила 52% (58% в группе инвазивного лечения) и 89% у пациентов до 80 лет (ОР 4,07 ДИ 95% 3,43 – 4,84) [6,9].

Результаты ФИС (тромболизис с последующим ЧКВ в течение 24 часов) у пациентов старше 75 лет наименее изучены [30].

В исследовании SeniorPAMI 480 больных ИМпСТ в возрасте старше 70 лет, были рандомизированы в группы лечения ЧКВ или фибринолитиками. По данным анализа включенных пациентов, отмечено достоверное снижение смертности при пЧКВ, в сравнении с использованием полной дозы фибринолитика (11,3% в группе ЧКВ и 13% в группе тромболитической терапии, $p=0,57$). При этом вторичная конечная точка (смерть, повторный инфаркт миокарда, инсульт) оказалась в пользу пЧКВ (11,6% в группе ЧКВ и 18% в группе тромболитической терапии; $p < 0,05$) [19].

Исследование TRIANA (подгруппа больных старше 80 лет, всего 131 пациент) не выявило различий в исходах в зависимости от типа реперфузионной терапии (пЧКВ или ТЛТ). Исследование показало значительное преимущество первичного ЧКВ по сравнению с фибринолизом только в отношении частоты возникновения вторичной конечной точки — рецидива ишемии (0,8% и 9,7%, соответственно; $p < 0,001$) [20 - 21].

В исследовании STREAM 13,5% исследуемых составили пациенты старше 75 лет (255 пациентов) [31]. Первичная конечная точка (смерть от любой причины, кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность и повторный ИМ) составила 26,9% в группе ФИС и 29,2% в группе пЧКВ. Эти данные в 2 раза превышали аналогичные результаты у пациентов моложе 75 лет (~15%). Сопоставимые результаты лечения пЧКВ и ФИС, были достигнуты на фоне увеличения частоты фатальных кровотечений при введении полной дозы тромболитика [3].

Позднее Solhpour и соавт., изучили результаты лечения 214 пациентов (120 пациентов ФИС и 94 группа пЧКВ). При проведении ТЛТ использовалась половинная доза ретеплазы. 30 - дневная летальность при ФИС составила 4,2% и 18,1% при пЧКВ ($p < 0,01$). Частота инсультов, повторных инфарктов и крупных кровотечений была схожей при ФИС и пЧКВ (4% и 2% соответственно; различие не достоверно). При ФИС отмечено снижение 30 дневной смертности, окклюзии ИЗА, частоты кардиогенного шока, без увеличения частоты геморрагических осложнений [4, 12, 16].

Однако несмотря на литературные данные в реальной клинической практике сохраняется низкая частота применения тромболизиса у пожилых. В нашем исследовании при ФИС она составила 29,5%. При этом анализируемые данные по-

казывают, что эффективность тромболизиса не снижается в старшей возрастной группе. По нашим данным успех ТЛТ составил 60,3%. Что позволило сократить время до реперфузии в ИЗА при ФИС на 89 минут в сравнении с пЧКВ. Этот временной интервал имел высокую прогностическую ценность в ряде исследований [23 - 24].

Стоит обратить внимание на ряд особенностей изучения данной группы больных. У лиц старческого возраста отмечается уменьшение влияния традиционных факторов риска. Так, частота сахарного диабета (в нашем исследовании 27,5%) по литературным данным увеличивается с возрастом до 75 лет, затем отмечается снижение. Такая же тенденция наблюдается и в отношении курения (в нашем исследовании 35,4% курящих), процент курящих пациентов увеличивается до 65 лет с последующим 10-кратным уменьшением к 74 годам [25].

К наиболее важным факторам риска в данной возрастной популяции больных мы относим: женский пол среди пациентов с ИМпСТ (в нашем исследовании 68,6%) и наличие ФП/ТП, которые являются независимыми предикторами высокой летальности [14].

В связи с этим наличие таких факторов должно учитываться при стратификации риска и при выборе лечебной стратегии у пациентов старше 75 лет.

Выводы

1. Старческий возраст вносит существенный вклад в летальность при ИМпСТ в реальной практике, являясь важным независимым предиктором госпитальной летальности в общей группе больных.
2. Тромболизис столь же эффективен в старческой группе больных, как и в популяции более молодых пациентов.
3. Проведение тромболизиса с последующим ЧКВ в срок до 120 минут сопоставимо с пЧКВ по влиянию на ранний госпитальный прогноз.
4. Женский пол и наличие ФП/ТП у пациентов старческого возраста с ИМпСТ являются наиболее неблагоприятными прогностическими факторами на госпитальном этапе.
5. Развитие жизнеугрожающих нарушений ритма (частая желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная желудочковая тахикардия) и проводимости (AV блокады II и III градации) резко увеличивает летальность в данной группе больных.

Список литературы

1. Alkhusail A, Kohli S, Mitchel A. et al. Prognosis of primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc.* 2015. Vol. 27 (2). P. 85 – 90.
2. Qureshi AE, Jafri NA, Noeman A. et al. Streptokinase for acute myocardial infarction in the elderly. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2014. Vol. 26 (4). P. 535-538.
3. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P. et al. Fibrinolysis or Primary PCI in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2013. Vol. 368 (15). 1379-1387.
4. Bhatt NS, Solhpour A, Balan P et al. Comparison of in-hospital outcomes with low-dose fibrinolytic therapy followed by urgent percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2013. Vol. 111. P. 1576 - 1579.
5. Tisminetzky M, Erskine N, Chen HY et al. Changing Trends in, and Characteristics Associated with, Not Undergoing Cardiac Catheterization in Elderly Adults Hospitalized with

- ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Geriatr Soc.* 2015. Vol. 63 (5). P. 925-931.
6. Kvakkestad KM, Abdelnoor M, Claussen PA et al. Long-term survival in octogenarians and older patients with ST-elevation myocardial infarction in the era of primary angioplasty: A prospective cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016 Jun;5(3):243-252.
 7. Rynkowska-Kidawa M, Zielinska M, Chizynski K, Kidawa MI. In-hospital outcomes and mortality in octogenarians after percutaneous coronary intervention. *Kardiol Pol.* 2015;73(6):396-403.
 8. Viana-Tejedor AI, Loughlin G2, Fernandez-Aviles F2, Bueno H2. *Vasc Health Risk Manag. Temporal trends in the use of reperfusion therapy and outcomes in elderly patients with first ST elevation myocardial infarction.* *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2015; 4(5):461-467.
 9. Claussen PA, Abdelnoor M, Kvakkestad KM et al. Prevalence of risk factors at presentation and early mortality in patients aged 80 years or older with ST segment elevation myocardial infarction. 2014. Vol. 9 (10). P. 683-689.
 10. Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2008. Vol. 117. – P. 296-329.
 11. Kushner FG, Hand M, Smith SCJ. 2009 Focused updates: ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction (updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2009. Vol. 54. P. 41 - 2205.
 12. Solhpour A, Chang KW, Balan PI et al. Comparison of outcomes for patients >75 years of age treated with pre-hospital reduced-dose fibrinolysis followed by percutaneous coronary intervention versus percutaneous coronary intervention alone for treatment of ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2014. Vol. 113. P. 60-63.
 13. Medina, H.M., Cannon, C.P., Fonarow, G.C. et al. Reperfusion strategies and quality of care in 5339 patients age 80 years or older presenting with ST-elevation myocardial infarction: analysis from get with the guidelines-coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2012. Vol. 35. P. 632—640.
 14. Heer T, Schiele R, Schneider S et al. Gender differences in acute myocardial infarction in the era of reperfusion (the MITRA registry). *Am J Cardiol.* 2002. Vol. 89. P. 511-517.
 15. Cohen M, Gian Franco G, Frans M. et al. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-segment elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI registry and randomized trial. *Circulation.* 2003. Vol. 108. P. 14 –21.
 16. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, part II. ST-segment–elevation myocardial infarction. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology in Collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 2570-2589.
 17. Ahmed S, Antman EM, Murphy SA et al. Poor outcomes after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction: impact of age (a meta-analysis of a decade of trials). *J Thromb Thrombolysis.* 2006. Vol. 21(2). P. 119-129.
 18. Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006. Vol. 354. P. 1477-1488.
 19. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004. Vol. 147. P. 253 - 259.
 20. Bueno H, Betriu A, Heras M et al. Primary angioplasty vs. fibrinolysis in very old patients with acute myocardial infarction: TRIANA (Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio en Ancianos) randomized trial and pooled analysis with previous studies. *Eur Heart J.* 2011. Vol. 32. P. 51 – 60.
 21. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006. Vol. 27. P. 779-788.
 22. Fokkema ML, Wieringa WG, van der Horst IC et al. Quantitative analysis of the impact of total ischemic time on myocardial perfusion and clinical outcome in patients with ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011. Vol. 108. P. 1536 - 1541.
 23. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013. Vol. 368. P. 1379 - 1387.
 24. Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, Smalling RW. Total ischemic time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011. Vol. 4. P. 599 - 604.
 25. Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW et al. Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. 2007. Vol. 115. P. 2549-2569.
 26. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Glob Heart.* 2012. Vol. 7(4). P. 275-295.
 27. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012. Vol. 33(20). P. 2569-2619.
 28. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013. Vol. 127(4). P. 362-425.
 29. Козлов С. В., Горбенко П. И., Фокина Е. Г., Архипов М. А. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов старческого возраста (старше 80 лет) с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Международный журнал интервенционной кардиологии 2009; 19:37-38. / Kozlov S. V., Gorbenko P. I., Fokina E. G., Arhipov M. A. Chreskoznyh koronarnye vmeshatel'stva u pacientov starcheskogo vozrasta (starshe 80 let) s infarktom miokarda s pod'emom segmenta ST. Mezhdunarodnyj zhurnal intervencionnoj kardiologii 2009; 19:37-38.*
 30. Садьков Т. Т., Самко А. Н., Староверов И. И. и соавт. Сочетание тромболитической терапии и чрескожных коронарных вмешательств в лечении острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз и дислипидемии 2012; 4 (9):78-79. / Sadykov T. T., Samko A. N., Staroverov I. I. i soavt. Sochetanie tromboliticheskoj terapii i chreskoznyh koronarnyh vmeshatel'stv v lechenii ostrogo infarkta miokarda s pod'emom segmenta ST. Ateroskleroz i dislipidemii 2012; 4 (9):78-79.*
 31. Сулимов В.Ф. Тромболитизм или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013; 6 (9):640-649. / Sulimov V.F. Trombolizis ili pervichnoe chreskoznoe koronarnoe vmeshatel'stvo pri infarkte miokarda s pod'emom ST-segmenta? Issledovanie STREAM. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii 2013; 6 (9):640-649.*
 32. Zuhdi AS, Ahmad WA, Zaki RA et al. *Singapore Med J.* 2015 Oct 16. doi: 10.11622/smedj.2015145. [Epub ahead of print] The elderly in acute coronary syndrome: the Malaysian National Cardiovascular Database-Acute Coronary Syndrome (NCVD-ACS) Registry.

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В РЕЖИМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ МОНОТЕРАПИИ

В.М. Парамонов, З.Х. Дадачева, Т.В. Мартынюк, Ю.Г. Матчин, И.Е. Чазова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

THE RESULTS OF OUTPATIENT CORONARY STENTING IN PATIENTS DIRECTED FROM HOSPITALS WITHOUT THEIR OWN CATHETERIZATION LABORATORIES

V.M. Paramonov, Z.H. Dadacheva, T.V. Martynyuk, Yu.G. Matchin, I.Ye. Chazova
Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить динамику клинико-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и переносимость терапии силденафилом длительностью более 12 месяцев у больных идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ).

Материалы и методы: в исследование было включено 19 больных ИЛГ с отрицательной острой фармакологической пробой, функциональным классом II-III (ВОЗ). Всем пациентам назначалась терапия силденафилом в суточной дозе 60 мг. В дальнейшем пациенты наблюдались в течение 14±2 мес. Проводилось 5 визитов: в рамках исходного визита и пятого визита всем пациентам проводилось комплексное обследование, включая катетеризацию правых отделов сердца. На визите 3 помимо стандартного теста 6 минутной ходьбы с определением степени одышки по Боргу, индекса десатурации и степени оксигенации проводилась трансторакальная эхокардиография и рентгенография органов грудной клетки.

Результаты: к 14±2 месяцу терапии силденафилом функциональный класс значительно улучшился (ФК (I/II/III) с 0%/48%/52% до 26%/53%/21% ($p < 0.01$)). Средний прирост дистанции в тесте 6 минутной ходьбы составил +52м, при достоверном уменьшении степени одышки по Боргу, индекса десатурации и степени оксигенации. По данным эхокардиографии достоверной динамики не отмечалось. При повторной катетеризации правых отделов сердца через 14±2 мес. выявлено достоверное снижение ДДЛА, у пациентов с исходным ФК II отмечалось увеличение сердечного выброса. После приема 1-2 разовых доз силденафила отмечалось появление побочных эффектов в виде заложенности носа (16% больных), головной боли (47% больных) и приливов (53% больных), которые носили транзиторный характер и не требовали коррекции терапии.

Заключение: назначение силденафила в режиме специфической монотерапии оказалось высокоэффективным у больных ИЛГ II-III ФК на протяжении 14±2 месяцев. Стабильный функционально-гемодинамический статус у 6 больных сохранялся на протяжении 26±4 месяцев при хорошей переносимости.

Ключевые слова: силденафил, идиопатическая легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца.

SUMMARY

Objective: to assess the influence of long-term sildenafil therapy on clinical and functional status, hemodynamic parameters as well as tolerability of therapy with the duration of more than 12 months in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH).

Materials and methods: the study included 19 patients with negative acute pharmacological test, functional class II-III (WHO). All patients took sildenafil in the daily dose of 60 mg. All patients were followed for 14 ± 2 months. 5 visits were performed: at the initial and final visit all patients underwent a comprehensive examination, including right heart catheterization. At visit 3 the 6-minute walking test included the assessment of Borg index, desaturation index and the degree of oxygenation, transthoracic echocardiography and chest X-ray were performed.

Results: by 14 ± 2 months of sildenafil treatment functional class significantly improved (FC (I / II / III) with 0% / 48% / 52% to 26% / 53% / 21% ($p < 0.01$)). The average increase of the distance in 6 minute walking test was + 52 meters. The stabilization of clinical and functional status accompanied by the significant reduction of the Borg index, desaturation index and the degree of oxygenation. Echocardiography revealed no significant changes. To 14±2 months DPAP by right heart catheterization decreased significant, in patients with baseline FC II there was an increase in cardiac output. After taking 1-2 doses of sildenafil IPAH pts experienced side effects - nasal congestion (16%), headache (47%) and flushing (53%), which were transient and did not require dose reduction.

Conclusion: specific sildenafil monotherapy was highly effective in IPAH patients with FC II-III for 14 ± 2 months. Stable functional and hemodynamic status of patients was maintained for 26 ± 4 months with good tolerability.

Key words: sildenafil, idiopathic pulmonary arterial hypertension, right heart catheterization.

Сведения об авторах

Дадачева Заира Хаджимурадовна	аспирант лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ; 8-926-022-01-01; d.zaira2010@yandex.ru
Мартынюк Тамила Витальевна	руководитель лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, д.м.н.; 8-495-414-64-50; trukhiniv@mail.ru
Матчин Юрий Георгиевич	руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, д.м.н.; тел.: 8-495-414-60-03
Чазова Ирина Евгеньевна	И.о. генерального директора ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, руководитель отдела гипертензии, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.; 8-495-415-52-05; chazova@hotmail.com
Ответственный за связь с редакцией: Парамонов Виталий Михайлович	аспирант лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ; 8-495-414-60-03; paramonov.v.m@mail.ru

Введение

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) относится к группе орфанных заболеваний, характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к дилатации правых отделов сердца, развитию декомпенсации правого желудочка (ПЖ) и преждевременной гибели пациентов [1, 2].

За последние годы лечение ИЛГ значительно улучшилось за счет появления препаратов патогенетического действия – ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), которые доказали способность улучшать показатели центральной гемодинамики малого круга кровообращения и функциональный статус больных за счет влияния на ремоделирование легочного сосудистого русла [1-4].

В 2005 г. был одобрен первый препарат для лечения больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) – силденафил в дозе 20 мг 3 раза в сутки. В 2011 г. в РФ одобрен к применению у больных с ЛГ силденафила цитрат [5]. На данный момент силденафил – это единственный препарат из класса ИФДЭ5, одобренный по показанию для лечения ЛГ в нашей стране [5, 6].

Основной механизм действия ИФДЭ5 заключается в селективном ингибировании цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы типа 5, что способствует увеличению внутриклеточного цГМФ [1, 7]. Этот эффект приводит к расслаблению гладкомышечных клеток и подавлению их пролиферации.

В настоящее время выполнены многочисленные исследования, посвященные оценке эффективности и переносимости терапии силденафилом у пациентов с ЛАГ различной этиологии длительностью от 12 до 24 недель. Однако результаты длительной специфической терапии силденафилом представлены лишь в единичных исследованиях.

Материалы и методы:

В исследование по изучению долгосрочной эффективности терапии силденафилом было включено 19 пациентов с ИЛГ – 2 мужчин и 17 женщин. В среднем, возраст пациентов

составлял 39,4±12,5 лет. Длительность заболевания составляла 5±3 лет. Длительность лечения силденафилом, после включения в исследование, составляла 14±2 месяца. Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ИЛГ

Показатели	Пациенты, n=19
Возраст, лет	39,4±12,5
Пол м/ж, %	2 (10,5%)/ 17(89,5%)
Время установления диагноза с момента появления первых симптомов, лет	1.1±0.5
Длительность заболевания, лет	5±3
Т6МХ, метры	377.1±85.3
Одышка по Боргу, баллы	3.1±1.4
ФК II/III (ВОЗ), %	48%/52%

Список сокращений: Т6МХ – тест 6 минутной ходьбы; ФК – функциональный класс.

Критериями включения являлись: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; отрицательная острая фармакологическая проба (ОФП) с ингаляционным оксидом азота (iNO) 20-40 ppm; прием стандартной лекарственной терапии (блокаторы кальциевых каналов, диуретики, гликозиды, антикоагулянты или антиагреганты) в течение последних 3-х мес., стабильное течение заболевания на фоне проводимой стандартной терапии.

К критериям исключения относились: возраст <18 лет; ЛАГ другой этиологии (заболевания соединительной ткани (СЗСТ), ВИЧ инфекция, портальная гипертензия; ЛАГ вследствие врожденных пороков сердца (ВПС), резидуальная легочная гипертензия после хирургической коррекции ВПС); ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца; ЛГ обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией; хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; артериальная гипертензия; стойкая гипотония; систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт. ст.;

заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6 минутной ходьбы (Т6МХ).

Для верификации диагноза всем пациентам проводился комплекс обследования включавший: трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, Т6МХ с определением индекса одышки по Боргу индексом десатурации и степени оксигенации, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС). С целью исключения других причин повышения давления в системе легочной артерии на этапе верификации диагноза дополнительно проводились: МРТ и МСКТ сердца, измерение вентилиционной способности легких, МСКТ ангиопульмонография, перфузионная сцинтиграфия легких, УЗИ органов брюшной полости, проведение скрининга на СЗСТ (антинуклеарные антитела). После верификации диагноза ИЛГ всем пациентам проводилась проба на выявление запаса вазореактивности легочных артерий: ОФП с применением iNO 20 - 40 ppm, тест на вазореактивность проводился во время КПОС. При отсутствии резерва вазореактивности пациентам инициировалась терапия силденафилом 60 мг/сут. В дальнейшем проводились повторные визиты каждые 3 месяца. На 3 и 9 месяце оценивались функциональный статус пациентов, проводилось измерение АД и ЧСС, на 6 месяце наблюдения дополнительно оценивались показатели трансторакальной ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки. На 14±2 мес. месяце наблюдения пациента проводился комплекс инструментального обследования, включая КПОС (рис. 1). В течение всего времени наблюдения также проводилась сопутствующая стандартная терапия антиагрегантами или антикоагулянтами у 100% больных, недигидроперидиновыми блокаторами кальциевых каналов (дилтиазем) с целью пульсурежающего эффекта у 53%, диуретиками (при наличии сопутствующих явлений недостаточности кровообращения (НК)) у 63% и, при необходимости, дигоксином у 11%.

Рисунок 1. Дизайн исследования



6 пациентов получали специфическую монотерапию силденафилом в течение 26±4 месяцев. На протяжении этого периода наблюдения им не требовалось назначения комбинированной специфической терапии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica v. 10.0 for Windows (StatSoftInc., USA), предусматривающей возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценка динамики показателей на фоне терапии проводилась с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Данные представлены в виде $M \pm \text{std}$. Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов

для нормально распределенных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Индекс десатурации определялся отношением сатурации артериальной крови в покое и при физической нагрузке.

Результаты

Исходно пациенты с ИЛГ предъявляли жалобы на одышку при физических нагрузках (100%), повышенную слабость (91%), эпизоды усиленного ритмичного сердцебиения, возникающие на фоне физических нагрузок (58%), боли в области сердца длительностью от 30 минут до 6-10 часов (53%), головокружения (38%), а также эпизоды сухого непродуктивного кашля (26%). У 58% больных отмечалось наличие отечности голеней и стоп.

К 3 месяцам терапии отмечалось уменьшение частоты жалоб на одышку. К 6 месяцам наблюдения на фоне терапии силденафилом в дозе 60 мг/сут. отмечалось уменьшение степени одышки при физических нагрузках до 70% ($p < 0,05$), а к 14±2 мес. наблюдения до 50% ($p < 0,01$). Чувство слабости уменьшилось до 80% к 6 мес., а к 14±2 мес. до 74% ($p < 0,05$). Эпизоды сердцебиения несколько увеличились до 63%, что возможно связано с действием силденафила. Жалобы на боли в области сердца остались на прежнем уровне – 53%, частота жалоб на головокружение снизилась до 32%, пресинкопальных состояний – до 11%, сухого кашля – до 11%, отеки голеней и стоп уменьшились у 5% ($p > 0,05$) (табл. 2).

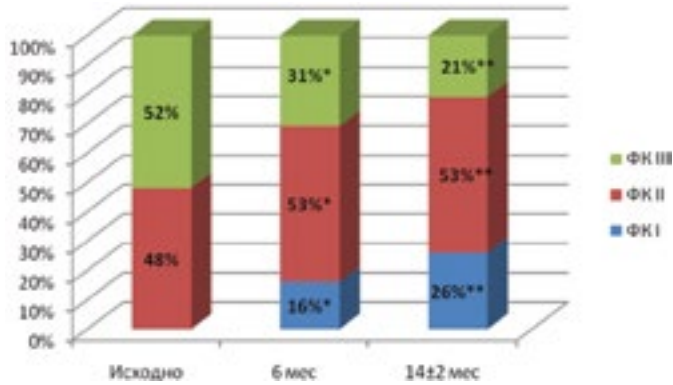
Таблица 2. Динамика жалоб и клинических проявлений у больных ИЛГ на фоне длительной терапии силденафилом

Симптомы, %	Исходно (n=19)	3 мес. (n=19)	6 мес. (n=19)	14±2 мес. (n=19)
Одышка	100	90	70*	50**
Слабость	91	84	80	74*
Сердцебиение	58	63	63	63
Отеки	58	58	53	53
Боли в области сердца	53	53	53	53
Головокружение	38	38	32	32
Кашель	26	21	11*	11*
Кровохарканье	9	9	0*	0*

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным визитом

На момент включения в исследование среди больных состояло 48% пациентов с ФК II и 52% с ФК III. К 3 мес. наблюдения ФК I достигло 5,3% больных, ФК II 52,6%, ФК III 42,1%. К 6 мес. наблюдения на фоне проводимой терапии силденафилом у всех пациентов отмечалось улучшение ФК: ФК I – 16%, ФК II – 53%, ФК III – 31% ($p < 0,05$). К 14±2 мес. терапии силденафилом ФК I имели 26% больных, ФК II – 53%, ФК III – 21% ($p < 0,01$) (рис. 2). Таким образом, отмечалось значительное улучшение функционального состояния у большинства пациентов.

Рисунок 2. Динамика функционального статуса на фоне длительной терапии силденафилом



Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом

Эффективность терапии силденафилом дополнительно оценивалась у пациентов с различным исходным ФК. Подгруппы больных с ФК II и III были сопоставимы по возрасту и полу. Длительность заболевания была меньше у пациентов с ФК II. По росту пациенты достоверно не различались. В подгруппе ФК II вес и ИМТ были несколько ниже, чем при ФК III (табл. 3).

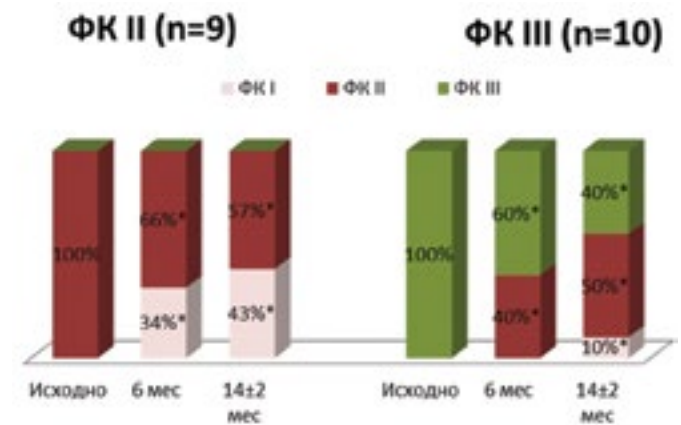
Таблица 3. Характеристика больных ИЛГ в подгруппах II и III ФК

Показатель	Подгруппа ФК II	Подгруппа ФК III
Возраст (годы)	41.4±9.7	42.1±12.8
Пол (м/ж)	1(11%)/8(89%)	1(10%)/9(90%)
Длительность периода с момента появления жалоб до установления диагноза (годы)	1.6 ± 1.2	1.7 ± 1.1
Длительность заболевания с момента установления диагноза (годы)	3.4 ± 3	4.5 ± 3
Рост (см)	167.9 ± 9.1	164 ± 8.6
Вес (кг)	67.4 ± 16.1	70.7 ± 22.6
ИМТ	23.9 ± 4.5	26.3 ± 6.8

К 6 мес. наблюдения в подгруппе ФК II 34% пациентов достигло ФК I, 66% сохранило ФК II ($p < 0.05$); в подгруппе ФК III 40% пациентов достигло ФК II, остальные - сохранили ФК III ($p < 0.05$). К 14±2 мес. наблюдения в подгруппе ФК II - у 43% пациентов определялся ФК I, 57% - имели ФК II ($p < 0.05$), в подгруппе ФК III - 10% пациентов достигло ФК I, ФК II и III имели 50% и 40% больных соответственно ($p < 0.05$) (рис. 3).

Исходно в общей группе больных ИЛГ до инициации терапии силденафилом дистанция в Т6МХ составляла 377.1 ± 85.3 м. К 3 мес. наблюдения дистанция увеличилась до 389.7 ± 93.8 м. ($p < 0.05$), к 6 мес. до 412.3 ± 94.4 м. ($p < 0.01$). К 9 мес. наблюдения Д6МХ продолжала увеличиваться и к 14±2 мес. достигла максимальных значений: 419.9 ± 93.4 и 429.5 ± 92.9 м. соответственно ($p < 0.01$) (Рис. 4). Исходно степень одышки по Боргу составляла 3.1 ± 1.4. К 3 мес. наблюдения достоверного улучшения получено не было, степень одышки составляла 2.9

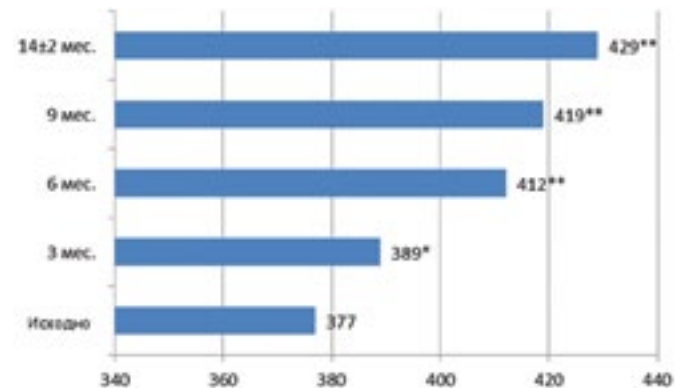
Рисунок 3. Динамика функционального статуса на фоне терапии силденафилом в подгруппах II и III ФК



Примечание: * $p < 0.05$

± 1.4 ($p > 0.05$). К 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение степени одышки по Боргу и достигнутое улучшение сохранялось к 9 и 14±2 мес. наблюдения: 2.5 ± 1.2, 2.5 ± 1.1 и 2.4 ± 1.1 соответственно ($p < 0.05$).

Рисунок 4. Динамика дистанции в тесте 6 минутной ходьбы на фоне терапии силденафилом

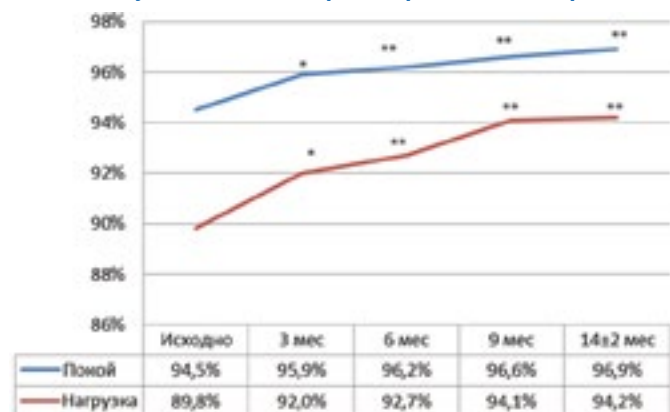


Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом

По данным пульсоксиметрии уже к 3 мес. наблюдения отмечалось снижение степени десатурации: исходно 1.06±0.04 и к 3 мес. 1.04±0.04 ($p < 0.05$). К 6 мес. индекс десатурации снизился до 1.04±0.03 ($p < 0.05$), максимальное снижение индекса десатурации достигалось к 9 мес. наблюдения и сохранялось до 14±2 мес.: 1.03±0.03 и 1.03±0.03 соответственно ($p < 0.01$). Исходно сатурация артериальной крови (SaO₂) составляла 94.5±3.3%, на максимальной нагрузке во время проведения Т6МХ SaO₂ достигала 89.8±6.3%. К 3 мес. наблюдения SaO₂ составляла 95.9± 2.8/92±5.6% ($p < 0.05$). К 6 мес. – 96.3±2.6/92.7±5.2% ($p < 0.01$). К 9 и 14±2 мес. составляла: 96.6±2/94.1± 4.1 и 96.9± 2.1/94.2± 4.3% соответственно ($p < 0.01$) (рис. 5).

В подгруппе ФК II к 3 мес. наблюдения Д6МХ несколько увеличилась с 445.8 ± 41.9 до 459.7 ± 71.8 м, а к 6 мес. наблюдения стала достоверной: 479.4 ± 58 м. Достигнутая Д6МХ сохранялась к 9 и 14±2 мес. наблюдения: 481.8 ± 60.8 и 484.8 ± 61.8 м. ($p < 0.05$) (Рис. 6). К 3 мес. наблюдения степень одышки снизилась с 3.1 ± 1.2 до 2.7 ± 1.2 ($p > 0.05$) и достигла ми-

Рисунок 5. Динамика сатурации артериальной крови во время теста 6 минутной ходьбы на фоне терапии силденафилом

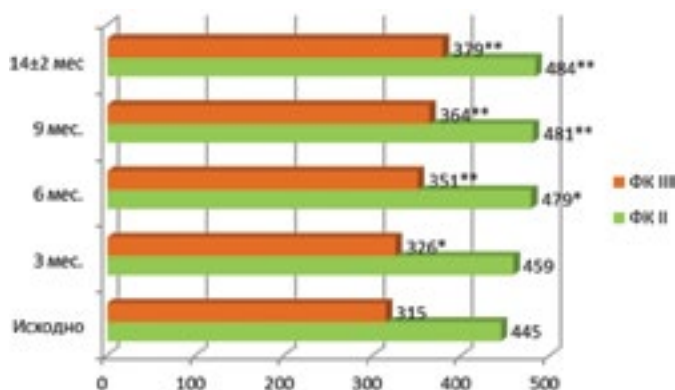


Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом

нимальных значений к 6 мес. наблюдения: 2.4 ± 0.9 ($p < 0.05$). К 9 и 14±2 мес. наблюдалась некоторое увеличение степени одышки: 2.6 ± 1.2 и 2.7 ± 1.2 соответственно ($p > 0.05$).

В подгруппе ФК II уменьшение индекса десатурации отмечалось уже к 3 мес. терапии силденафилом, а достоверное снижение - к 6 мес.: с 1.03 ± 0.02 до 1.02 ± 0.02 ($p > 0.05$) и 1.02 ± 0.02 соответственно ($p < 0.05$). К 9 и 14±2 мес. терапии отмечалось дальнейшее уменьшение индекса десатурации: 1.01 ± 0.02 и 1.01 ± 0.01 ($p < 0.05$). Исходно SaO_2 составляла $95.2 \pm 2.4\%$, на максимальной нагрузке во время проведения Т6МХ SaO_2 достигала $90.1 \pm 5.1\%$. К 3 мес. наблюдения SaO_2 составляла $95.9 \pm 2.1 / 91 \pm 4.2\%$ ($p > 0.05$). К 6 мес. - $96.6 \pm 2.2 / 92.5 \pm 4.2\%$ ($p < 0.05$). К 9 и 14±2 мес. составляла: $96.9 \pm 2.1 / 94.2 \pm 4.1$ и $96.9 \pm 2.1 / 94.2 \pm 4.2\%$ соответственно ($p < 0.05$).

Рисунок 6. Динамика дистанции в тесте 6 минутной ходьбы на фоне терапии силденафилом у пациентов с ИЛГ в зависимости от исходного функционального класса



Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.

В подгруппе ФК III к 3 мес. наблюдения Д6МХ увеличилась с 315.3 ± 63.5 до 326.7 ± 60.9 м. ($p < 0.05$), к 6 мес. до 351.9 ± 79.1 м. ($p < 0.01$). К 9 мес. лечения силденафилом отмечался дальнейший прирост Д6МХ с достижением максимальной дистанции к 14±2 мес. наблюдения: 364.3 ± 83 , 379.7 ± 89.9 соответственно ($p < 0.01$) (Рис. 14). Достоверного снижения степени одышки по Боргу за весь период наблюдения (к 3, 6, 9 и 14±2 мес.) отмечено не было: с 3 ± 1.6 до 3.1 ± 1.5 , 2.6 ± 1.5 , 2.5 ± 1.1 , 2.2 ± 1 ($p > 0.05$).

Индекс десатурации в группе ФК III к 3 и 6 мес. наблюдения достоверно не изменился: с 1.08 ± 0.04 до 1.07 ± 0.04 и 1.06 ± 0.03 ($p > 0.05$). К 9 и 14±2 мес. наблюдения отмечалось значительное снижение индекса десатурации до 1.04 ± 0.03 и 1.05 ± 0.03 ($p < 0.05$), что совпадало с достижением максимальной Д6МХ. На момент включения SaO_2 составляла $94.1 \pm 3.5\%$, на максимальной нагрузке во время проведения Т6МХ SaO_2 достигала $88.7 \pm 6.1\%$. К 3 и 6 мес. наблюдения SaO_2 составляла $94.9 \pm 3.6 / 88.9 \pm 6.2\%$ и $95 \pm 3.4 / 89 \pm 6.4\%$ ($p > 0.05$). К 9 и 14±2 мес. составляла: $95.9 \pm 2.3 / 92.2 \pm 4.4$ и $96.1 \pm 2.2 / 92.1 \pm 4.3\%$ соответственно ($p < 0.05$).

По данным трансторакальной ЭхоКГ на фоне длительной терапии силденафилом у всех пациентов отмечалась тенденция к снижению СДЛА без достоверной динамики размеров правых отделов сердца (табл. 4). К 6 мес. наблюдения уровень расчетного СДЛА снизился с 92.9 ± 24.1 до 82.9 ± 16.8 мм рт. ст. ($p = 0.06$). К 14±2 мес. наблюдения СДЛА снизилось до 84.7 ± 15.5 мм рт. ст. ($p = 0.06$). Изменений объема правого предсердия (СПП) на всем протяжении исследования отмечено не было. Достоверной динамики переднезаднего размера правого желудочка (ПЗР ПЖ) на всем протяжении исследования не отмечалось. Исходно, к 6 мес. и к заключительному визиту размеры ствола легочной артерии (ЛА), степени клапанных регургитаций достоверно не изменились.

При сопоставлении данных ЭхоКГ у больных ИЛГ в зависимости от исходного ФК было выявлено, что в подгруппе ФК III у пациентов был выше не только уровень расчетного СДЛА: 99.8 ± 29.9 по сравнению с 85.3 ± 13.4 мм рт. ст. ($p < 0.05$), но и отмечалась более выраженная дилатация правых отделов сердца: СПП 25.2 ± 8.1 по сравнению с 21.5 ± 5.1 см² ($p < 0.05$), ПЗР ПЖ 4.1 ± 0.8 по сравнению с 3.7 ± 0.6 см ($p < 0.05$).

В обеих подгруппах к 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение расчетного уровня СДЛА: в группе ФК II до 77.3 ± 14.8 , в группе ФК III до 90 ± 17.4 ($p < 0.05$). Снижение СДЛА к 14±2 мес. отмечалось только в подгруппе ФК III до 87.9 ± 16 мм рт. ст. ($p < 0.05$). Достоверного уменьшения СПП и ПЗР ПЖ за весь период наблюдения не отмечалось. Положительная динамика диаметра ствола ЛА отмечалась только в подгруппе ФК III к 14±2 мес. наблюдения: с 3.3 ± 0.9 до 2.9 ± 0.8 см. ($p < 0.05$). В подгруппе ФК II уменьшение диаметра ЛА за все время наблюдения отмечено не было. Уменьшение степени регургитации на ЛК и ТК клапанах в подгруппе ФК II не отмечалось. Когда в подгруппе ФК III к 6 и 14±2 мес. наблюдения отмечалось уменьшение степени регургитации на ЛК с 1.7 ± 1.1 до 0.9 ± 0.7 и 0.8 ± 0.9 ($p < 0.05$), уменьшения степени регургитации на ТК выявлено не было (табл. 5).

У больных ИЛГ на фоне терапии силденафилом динамики параметров рентгенографического исследования органов грудной клетки к заключительному визиту не отмечалось (табл. 6). Исходно, к 6 и 14±2 мес. наблюдения кардиоторакальный индекс составил 52.1 ± 5.7 , 49.6 ± 4.5 , $50.8 \pm 5.3\%$ соответственно (> 0.05). К 6 мес. наблюдения отмечалось уменьшения индекса Люпи до $34.5 \pm 2.3\%$ ($p < 0.05$), но к 14±2 мес. наблюдения индекс Люпи возвращался к исходному значению: $37.1 \pm 8.3\%$ ($p > 0.05$). Индекс Мура на исходном и заключительном визитах составил 37.2 ± 8.5 и $37.1 \pm 8.3\%$ (> 0.05).

На фоне длительной терапии силденафилом вне зависимости от исходного ФК достоверной динамики показателей рентгенографии органов грудной клетки выявлено не было (табл. 7). Так в подгруппе ФК II и ФК III исходно и к 14±2 мес. наблюдения КТИ составил: 50.9 ± 6.5 и $53.3 \pm 4.7\%$; 50.7 ± 5.1 и $50.9 \pm 5.7\%$ соответственно ($p > 0.05$). Достоверных различий в группах отмечено не было.

Таблица 4. Динамика показателей трансторакальной эхокардиографии на фоне длительной терапии силденафилом

Показатели	Исходно (n=19)	6 мес. (n=19)	14±2 мес. (n=19)
СДЛА, мм рт.ст.	92.9 ± 24.1	82.9 ± 16.8	84.7 ± 15.5
СПП, см ²	23.4 ± 6.9	21.8 ± 4.9	21.5 ± 6.1
ПЗР ПЖ, см	3.9 ± 0.6	3.7 ± 0.6	3.9 ± 0.7
ЛП, см	3.2±0.4	3.3±0.3	3.3±0.4
КДР ЛЖ, см	4.2±0.4	4.2±0.4	4.3±0.3
КСР ЛЖ, см	2.7±0.4	2.8±0.3	2.8±0.4
Ствол ЛА	3.3 ± 0.7	3.2 ± 0.7	3.1 ± 0.7
Степень ТК регургитации	2.1 ± 0.8	1.8 ± 0.5	1.8 ± 0.7
Степень ЛК регургитации	1.3 ± 0.9	0.8 ± 0.7	0.8 ± 0.8

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом

Список сокращений: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СПП – объем правого предсердия; ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер правого желудочка; ЛА – легочная артерия; ТК – трикуспидальный клапан; ЛК – клапан легочной артерии.

Таблица 5. Сравнение результатов трансторакальной эхокардиографии на фоне длительной терапии силденафилом у пациентов с ФК II и III

ФК	Подгруппа ФК II (n=9)			Подгруппа ФК III (n=10)		
	Исходно	6 мес.	14±2 мес.	Исходно	6 мес.	14±2 мес.
СДЛА, мм рт.ст.	85.3±13.4	77.3±14.8*	81.1 ± 15	99.8± 29.9	90.1±17.4*	87.9 ± 16*
СПП, см ²	21.5± 5.1	20.6 ± 5.1	20.6 ± 6.2	25.2 ± 8.1	23.3 ± 4.8	22.2 ± 6.1
ПЗР ПЖ, см	3.7 ± 0.6	3.5 ± 0.6	3.5± 0.6	4.1 ± 0.8	3.9 ± 0.6	4.2 ± 0.6
ЛП, см	3.3±0.2	3.4±0.2	3.4±0.3	3.0±0.4	3.1±0.4	3.1±0.3
КДР ЛЖ, см	4.3±0.3	4.4±0.3	4.4±0.3	4.1±0.4	4.1±0.3	4.2±0.3
КСР ЛЖ, см	2.7±0.3	2.8±0.3	2.8±0.3	2.6±0.2	2.7±0.3	2.7±0.3
Ствол ЛА, см	3.2 ± 0.5	3.2± 0.7	3.2 ± 0.6	3.3 ± 0.9	3.2 ± 0.7	2.9 ± 0.8*
Степень ТК регургитации	1.7 ± 0.8	1.6 ± 0.5	1.6 ± 0.5	2.5 ± 0.7	2 ± 0.5	2 ± 0.8
Степень ЛК регургитации	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.7	0.9 ± 0.8	1.7 ± 1.1	0.9 ± 0.7*	0.8 ± 0.9*

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.

Список сокращений: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СПП – объем правого предсердия; ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер правого желудочка; ЛА – легочная артерия; ТК – трикуспидальный клапан; ЛК – клапан легочной артерии.

Таблица 6. Динамика показателей рентгенографии органов грудной клетки у больных ИЛГ на фоне терапии силденафилом

Показатели,%	Исходно (n=19)	6 месяцев (n=19)	14±2 мес. (n=19)
КТИ	52.1 ± 5.7	49.6 ± 4.5	50.8 ± 5.3
Индекс Мура	37.2 ± 8.5	32.9 ± 5.6	37.1 ± 8.3
Индекс Люпи	36.6 ± 3.2	34.5 ± 2.3*	35.7 ± 3.1

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом

Список сокращений: КТИ – кардиоторакальный индекс

Таблица 7. Сравнение результатов рентгенографии органов грудной клетки на фоне длительной терапии силденафилом у пациентов с ФК II и III

ФК	Подгруппа ФК II (n=9)			Подгруппа ФК III (n=10)		
	Исходно	6 мес.	14±2 мес.	Исходно	6 мес.	14±2 мес.
КТИ	50.9±6.5	53.3±4.7	47.4±3.1	52.3±4.8	50.7 ± 5.1	50.9 ± 5.7
Индекс Мура	36.9±10.1	37.4 ± 7.3	33± 4.1	32.8 ± 7.8	37 ± 10	37.2 ± 6.8
Индекс Люпи	36.3±3.1	36.8 ± 3.4	35± 2.7	33.7 ± 1.2	35.3 ± 3.1	36.1 ± 3.3

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.
Список сокращений: КТИ – кардиоторакальный индекс.

Таблица 8. Динамика показателей параметров центральной гемодинамики по данным катетеризации правых отделов сердца у больных ИЛГ на фоне терапии силденафилом

Показатель	Исходно (n=19)	14±2 мес. (n=19)
СДЛА мм рт.ст.	88.1 ± 24.6	85.8 ± 16.7
Ср.ДЛА мм рт.ст.	57.6 ± 18.6	52.1 ± 14.4
ДДЛА мм рт.ст.	39.9 ± 15.6	33.2 ± 12.8*
Дср. ПП мм рт.ст.	7.3 ± 5.4	5.6 ± 3.7
ДЗЛА мм рт.ст.	5.9 ± 2.8	5.6 ± 2
СВ л/мин	3.5 ± 1	3.8 ± 1.1
СИ л/мин*м ²	2 ± 0.5	2.2 ± 0.6
ЛСС дин * сек/см ⁻⁵	1296.4 ± 758.1	1094 ± 563.2
УО мл	44.1 ± 16.8	48.8 ± 17.9
SaO ₂ (%)	93.5 ± 5.5	94.2 ± 5.9
SvO ₂ (%)	56.7 ± 9.9	60.9 ± 11.4

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.

Список сокращений: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; Дср. ПП – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивание в легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; УО – ударный объем; SaO₂ – сатурация артериальной крови; SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови в легочной артерии.

Анализ показателей параметров центральной гемодинамики к 14±2 мес. терапии показал достоверное снижение ДДЛА в общей группе с 39.9 ± 15.6 до 33.2 ± 12.8 мм рт.ст. ($p < 0.05$). Остальные параметры центральной гемодинамики достоверно не менялись. Уровень СДЛА несколько снизился с 88.11 ± 24.57 до 85.83 ± 16.71 мм рт.ст. ($p > 0.05$), ДЛАСр. с 57.63 ± 18.55 до 52.06 ± 14.35 мм рт.ст. ($p > 0.05$). Отмечалось некоторое снижение Дср. ПП, ЛСС, а также некоторое увеличение СВ, СИ и УО (табл. 8).

На этапе включения в исследование достоверного различия в подгруппах ФК II и III по уровню ДЛА выявлено не было. В подгруппе ФК II исходно отмечалось более низкое давление в ПП 5.4±3.2 по сравнению с подгруппой ФК III: 9±6.4 мм рт.ст. Также в подгруппе ФК II был более высокий показатель СВ и СИ: 3.7±0.9 и 2.1±0.6 по сравнению с подгруппой ФК III: 3.3±1 л/мин и 1.9±0.5 л/мин*м² соответственно. У пациентов с ФК II отмечался более низкий показатель ЛСС по сравнению с больными ФК III: 1089.4±340.3 и 1482.6±982.4 дин * сек/см⁻⁵. Достоверной разницы УО в подгруппах выявлено не было. При анализе динамики давления в ПП в подгруппе ФК II изменений выявлено не было, а в подгруппе ФК III несколько снизилось с 9±6.4 до 5.7±3.8 мм рт.ст. ($p > 0.05$). ЛСС снижалось в обеих подгруппах, но результаты были недостоверные. В подгруппе

ФК II отмечалось повышение СВ с 3.7±0.9 до 4.3±0.8 мм рт.ст. ($p < 0.05$). Данных об улучшении СВ в подгруппе ФК III получено не было. Показатели СИ и УО в обеих подгруппах достоверно не изменялись (табл. 9).

6 пациентов наблюдались в течение 26±4 мес. К 14±2 мес. терапии силденафилом 3 (50%) пациента достигло ФК I и 3 (50%) ФК II. К 26±4 мес. наблюдения распределения по ФК было следующее: ФК I сохранило 2 пациента (34%), ФК II был у 3 пациентов (50%) и у 1 пациента (16%) снизился до ФК III ($p > 0.05$). Д6МХ в подгруппе относительно снизилась с 479.3±59.8 до 413.2±107.9 м. ($p > 0.05$). Степень одышки по Боргу, SaO₂ и индекс десатурации достоверно не изменились.

По данным ЭхоКГ к 26±4 мес. терапии силденафилом уровень расчетного СДЛА практически не изменился с 86.7±16.9 до 88.8±11.1 мм рт.ст. К 26±4 мес. наблюдения отмечалось достоверное уменьшение диаметра ствола ЛА по сравнению с исходным с 3.57±0.52 до 3.25±0.3 см. ($p < 0.05$). Динамики остальных параметров: СПП, ПЗР ПЖ, степени клапанных регургитаций выявлено не было (табл. 10).

По данным рентгенографии органов грудной клетки все параметры, как и при наблюдении в течение 14±2 мес., оставались практически неизменными (табл. 11).

Таблица 9. Сравнение результатов катетеризации правых отделов сердца на фоне длительной терапии силденафилом у пациентов с ФК II и III

ФК	Подгруппа ФК II (n=9)		Подгруппа ФК III (n=10)	
	Исходно	14±2 мес.	Исходно	14±2 мес.
Показатель	Исходно	14±2 мес.	Исходно	14±2 мес.
СДЛА (мм рт.ст.)	85.7 ± 15.9	80.2 ± 10.7	90.3 ± 31.1	91.4 ± 20.2
Ср.ДЛА мм рт.ст.	54.7 ± 8.4	47.6 ± 7.6	60.3 ± 24.7	56.6 ± 18.3
ДДЛА мм рт.ст.	36.6 ± 6.3	29.2 ± 7.5*	43.0 ± 20.8	37.1 ± 16.1
Дср. ПП мм рт.ст.	5.4 ± 3.2	5.4 ± 3.7	9 ± 6.4	5.7 ± 3.8
ЛСС дин * сек/см ⁻⁵	1089.4 ± 340.3	806.4 ± 265.3	1482.6 ± 982.4	1381.6 ± 646.2
СВ л/мин	3.7 ± 0.9	4.3 ± 0.8*	3.3 ± 1	3.4 ± 1.2
СИ л/мин*м ²	2.1 ± 0.6	2.4 ± 0.5	1.9 ± 0.5	1.9 ± 0.6
УО мл	45.6 ± 15.9	52.4 ± 12.3	42.5 ± 18.6	45.6 ± 22

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.

Список сокращений: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; Дср. ПП – среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА – давление заклинивание в легочной артерии; СВ – сердечный выброс; СИ – сердечный индекс; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; УО – ударный объем.

Таблица 10. Изменение параметров эхокардиографии на фоне терапии силденафилом в течение 26±4 месяцев

Показатели	Исходно (n=6)	14±2 мес. (n=6)	26±4 мес. (n=6)
СДЛА, мм рт.ст.	108.33 ± 34.45	86.67 ± 16.97*	88.83 ± 11.14*
СПП, см ²	24.77 ± 6.46	23.77 ± 8.12	23.85 ± 7.75
ПЖ ПЗР, см	3.82 ± 0.44	3.90 ± 0.62	3.88 ± 0.95
ЛП, см	3.3±0.4	3.2±0.5	3.3±0.4
КДР ЛЖ, см	4.1±0.4	4.3±0.3	4.3±0.4
КСР ЛЖ, см	2.6±0.3	2.8±0.4	2.8±0.3
Ствол ЛА	3.57 ± 0.52	3.27 ± 0.37	3.25 ± 0.3*
Степень ТК регургитации	2.38 ± 0.49	1.87 ± 0.33	2.17 ± 0.52
Степень ЛК регургитации	1.50 ± 0.55	0.67 ± 0.82	1.17 ± 0.75

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.

Список сокращений: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СПП – объем правого предсердия; ПЗР ПЖ – передне-задний размер правого желудочка; ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечно-систолический размер правого желудочка; ЛА – легочная артерия; ТК – трикуспидальный клапан; ЛК – клапан легочной артерии.

Таблица 11. Изменение параметров рентгенографии органов грудной клетки на фоне терапии силденафилом в течение 26±4 месяцев

Показатели	Исходно (n=6)	14±2 мес. (n=6)	26±4 мес. (n=6)
КТИ (%)	54.50 ± 6.28	52.83 ± 5.71	52.90 ± 6.28
Индекс Мура (%)	42.40 ± 2.70	41.00 ± 5.15	40.40 ± 6.43
Индекс Люпи (%)	38.17 ± 3.31	37.00 ± 2.37	36.00 ± 2.35

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходным визитом.

Список сокращений: КТИ – кардиоторакальный индекс.

Таблица 12. Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений у больных с идиопатической легочной гипертензией на фоне терапии силденафилом

Показатели	Исходно (n=19)	3 мес (n=19)	6 мес (n=19)	9 мес (n=19)	14±2 мес (n=19)
САД, мм рт. ст.	110.6±11.2	102.5±10.5*	103.1±10.2*	103.6±10.4*	102.5±10.7*
ДАД, мм рт. ст.	76.8±9.5	70.1±10*	70.1±10.2*	70.9±10.5*	70±10.9*
ЧСС, уд./мин.	71.4±10.5	79.4±11.2*	80±8.1*	77.6±12.4*	78.1±11.3*

Примечание: * $p < 0,05$.

Список сокращений: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частоты сердечных сокращений.

За период лечения в течение 26±4 мес. нежелательных явлений на фоне приема стабильной дозы силденафила не возникло.

Переносимость терапии силденафилом в дозе 60 мг/сут. на всем протяжении исследования была удовлетворительная. У 9 пациентов (47%) в первые сутки после инициации терапии и приема 1-2 доз препарата отмечалось появление головной боли, у 10 пациентов (53%) отмечалось непродолжительное ощущение «жара», у 3 пациентов (16%) – заложенность носа. Данные побочные явления носили транзиторный характер и не требовали отмены, снижения дозы препарата или приема дополнительных лекарственных препаратов. При дальнейшем наблюдении побочных явлений ни у одного пациента не наблюдалось.

У 6 пациентов с исходным АД ниже 100/70 мм рт.ст. при приеме силденафила 60 мг/сут отмечалось появление слабости и снижение АД до 84-90/60-66 мм рт.ст., что требовало уменьшить дозу препарата до 30 мг/сут. на протяжении 3-4 дней. В дальнейшем удалось увеличить дозу силденафила до 60 мг/сут. без отрицательной динамики АД. У 5 (26%) пациентов исходно отмечалась склонность к тахикардии (ЧСС >90 уд/мин). В течение 3-4 дней после начала терапии силденафилом у пациентов отмечалось увеличение ЧСС до 100-110 уд/мин, не требующее отмены или уменьшения дозы препарата. При оценке динамики АД и ЧСС на фоне длительной терапии силденафилом к 3 мес. отмечалось достоверное уменьшение САД с 110.6±11.2 до 102.5±10.5 мм рт.ст., ДАД с 76.8±9.5 до 70.1±10 мм рт.ст., и увеличение средней ЧСС с 71.4±10.5 до 79.4±11.2 уд/мин. ($p < 0.05$) (табл. 12).

Обсуждение

Силденафил – первый и единственный препарат группы ИФДЭ 5, одобренный по показанию ЛГ в РФ с 2011г. [2]. По данным многочисленных РКИ силденафил доказал свою эффективность при лечении больных с ЛГ в виде улучшения клинко-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и улучшения прогноза [1, 7, 9-13]. В настоящее время имеются единичные работы, направленные на изучение длительной эффективности специфической монотерапии силденафилом у пациентов с ИЛГ.

В нашем исследовании комплексная оценка результатов лечения в группе больных, получавших специфическую монотерапию силденафилом в дозе 60 мг/сут. в течение 14±2 мес, осуществлялась у 19 больных с изучением динамики клинко-функционального статуса и параметров центральной гемодинамики. Подобных исследований до настоящего времени не проводилось.

Исходно 48% больных относились к ФК II и 52% к ФК

III. Таким образом, результаты нашего исследования можно сопоставить с РКИ SUPER -1, в котором в течение 4 мес. наблюдалось 278 пациентов с диагнозом ИЛГ (60%) из которых большинство было ФК II (46%) и III (49%), а также пациенты с ЛАГ при СЗСТ и резидуальной легочной гипертензией [9-13]. Уже к 3 мес. наблюдения на фоне терапии силденафилом мы отметили достоверное увеличение Д6МХ в среднем на 13 м., степень одышки по Боргу в это период достоверно не изменялась, к 6 мес. наблюдения дистанция в среднем увеличилась на 35 м., а также отмечалось достоверное снижение степени одышки по Боргу, снижение индекса десатурации и увеличение сатурации артериальной крови. Положительная динамика Д6МХ к 12 неделям наблюдения на фоне терапии силденафилом 60 мг/сут. у 74 пациентов с ИЛГ была описана в исследовании W. Zeng и соавт. [14]. В исследовании SUPER -1 Д6МХ у всех больных в среднем увеличивалась на 45 м. к 12 неделям наблюдения. Большой прирост дистанции у больных в РКИ SUPER вероятно обусловлен тем, что силденафил назначался в различных дозовых режимах – 20,40 и 80 мг. 3 раза в сутки. В отличие от нашего исследования достоверного снижения степени одышки по Боргу отмечено не было.

К 14±2 мес. наблюдения у 19 пациентов отмечалось достоверное улучшение функционального статуса с достижением ФК I 26% больных, ФК II 53% и сохранением ФК III у 21% пациентов, что сопровождалось увеличением Д6МХ в среднем на 40 м. и достоверным снижением степени одышки по Боргу на 0.5 баллов. Подобные данные были получены в крупном открытом исследовании SUPER – 2, в котором у 259 пациентов с ЛАГ, завершивших 12 нед. исследование SUPER – 1, оценивалась переносимость и выживаемость на фоне терапии силденафилом в дозе 80 мг. 3 раза в сутки [15]. В этом исследовании при ухудшении течения основного заболевания дополнительно рассматривалось назначение простагличлина или бозентана. В течение 1 года наблюдения отмечалась стабильный ФК и Д6МХ. К 3 годам наблюдения у 46% больных отмечалось улучшение или сохранения Д6МХ, достигнутой к 1 году лечения. Через 3 года лечения силденафилом 80 мг. 3 раза в сутки ФК оставался стабильным у 60,2% больных, а у 31% отмечалось улучшение функционального статуса.

В отличие от других исследований мы оценили влияние терапии силденафилом на спектр клинических проявлений и жалоб. У 19 пациентов с ИЛГ было выявлено достоверное положительное влияние терапии силденафилом на степень одышки. К 14±2 мес. наблюдения частота одышки при физических нагрузках снижалась в 2 раза. Достоверно уменьшалась частота жалоб на утомляемость на 15% и сухой кашель на 15%. Достоверного влияния терапии силденафилом на другие клинические проявления, такие как сердцебиение, кровохарканье, синкопальные состояния отмечено не было.

Подобного анализа влияния терапии силденафилом на клинические проявления ранее не проводилось.

На фоне длительной терапии силденафилом у 19 пациентов к 14 ± 2 мес. наблюдения отмечалось улучшение параметров центральной гемодинамики в виде снижения ДЛА на 10 мм рт.ст. и увеличение СВ у пациентов со II ФК. Результаты нашей работы нашли подтверждение в исследовании R.Yanagisawa и соавт., в котором у 46 пациентов с ЛАГ, из них 24 с ИЛГ, II-III ФК [16]. Эффективность специфической монотерапии оценивалась к 21 ± 22 мес. наблюдения в результате неинвазивных методов обследования и КПОС. ДЛАСр. снижалось с 51.2 ± 14 до 45.7 ± 15.7 мм рт.ст., СВ увеличился с 3.7 ± 1.6 до 4.2 ± 1.9 л/мин.

При проведении анализа динамики параметров трансторакальной ЭхоКГ у всех пациентов отмечалось некоторое снижение СДЛА. У пациентов с исходным ФК III по сравнению с подгруппой ФК II к 14 ± 2 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение СДЛА, уменьшение диаметра ствола ЛА и снижение степени регургитации на ЛК. Подобные исследование с изучением динамики параметров ЭхоКГ на фоне длительной терапии силденафилом в литературе нам обнаружить не удалось.

У 19 пациентов с ИЛГ побочные эффекты терапии силденафилом носили транзиторный характер и отмечались в первые несколько суток терапии. Как и в нашей работе, в исследовании SUPER – 2 значимых нежелательных явлений не отмечалось. Интересно, что в нашей работе на фоне длительной терапии силденафилом отмечалось достоверное снижение степени одышки, индекса десатурации и повышения оксигенации, в других исследованиях подобной динамики не отмечалось.

В литературе нам не удалось обнаружить данных сравнения результатов длительной терапии силденафилом в дозе 20 мг 3 раза в сутки у пациентов ИЛГ в зависимости от исходного ФК. В нашей работе была проанализирована динамика клинико-функционального статуса, параметров центральной гемодинамики и нейрогуморальных показателей у пациентов в подгруппах с ФК II и III. У пациентов с ФК II достигался стабильный клинический эффект на всем протяжении исследования. По данным ЭхоКГ у пациентов с исходным ФК III в большей степени снижалось СДЛА, отмечалось уменьшение диаметра ЛА, а также степени регургитации на клапане легочной артерии. По данным КПОС у пациентов с ФК II отмечалось достоверное увеличение СВ и достоверное снижение ДДЛА.

У 19 пациентов на фоне длительной монотерапии силденафилом в течение 14 ± 2 мес. не было отмечено клинического ухудшения течения ИЛГ. Стабильный функционально-гемодинамический статус у 6 пациентов с ИЛГ сохранялся на протяжении 26 ± 4 мес. при хорошей переносимости.

Терапия силденафилом характеризовалась благоприятным профилем переносимости. Основные жалобы на головную боль, заложенность носа и приливы отмечались только при инициации терапии, носили транзиторный характер и не требовали коррекции дозы силденафила или приема других лекарственных препаратов. Эпизоды гипотонии и тахикардии на фоне приема силденафила в дозе 60 мг/сут удавалось преодолеть с помощью постепенной титрации дозы в течение 3–4 дней. Снижение системного АД на $-7/-5$ мм рт.ст. и увеличение ЧСС в среднем на 8 уд/мин. не сопровождалось ухудшением самочувствия и не требовали коррекции дозы препарата.

В 2004г. началось международное, многоцентровое, ран-

доминированное исследование, направленное на изучение длительной эффективности терапии до 96 мес. силденафилом в разных дозовых режимах (5, 20 и 80 мг 3 раза в сутки) больных ИЛГ, ЛАГ вследствие СЗСТ, ВПС и резидуальной легочной гипертензией. Исследование планируется завершить к 2022 г., что позволит получить данные о длительной эффективности и безопасности терапии силденафилом в разных дозовых режимах.

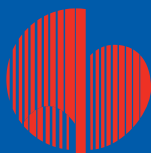
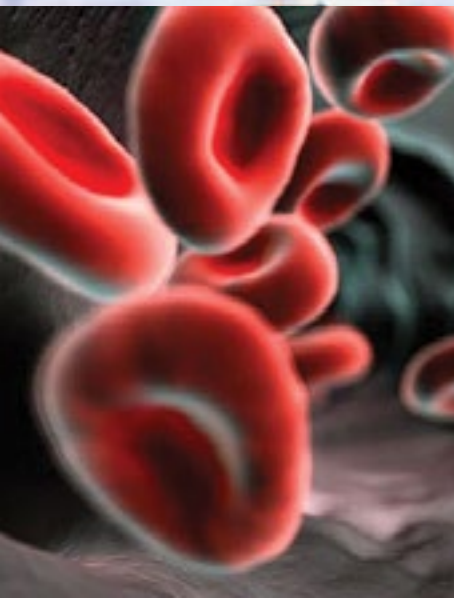
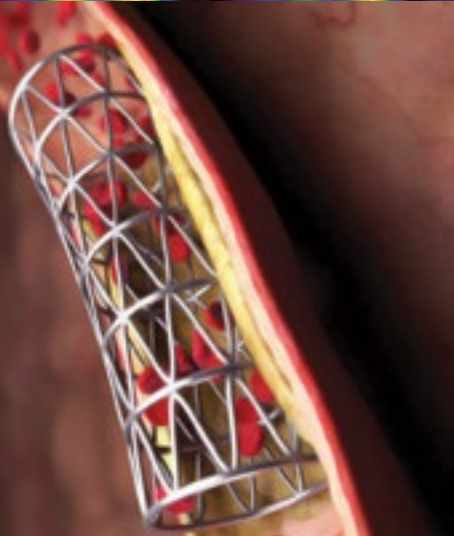
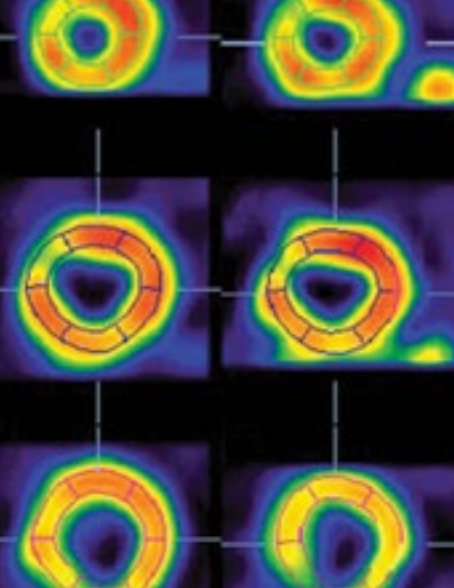
Выводы

1. У больных с ИЛГ II-III функционального класса длительная специфическая монотерапия силденафилом 60 мг/сутки (14 ± 2 мес) приводит к достоверному улучшению клинико-функционального статуса с достижением ФК I-II у 79% больных и приростом дистанции в тесте 6МХ на +40 м, что сопровождается достоверной динамикой степени одышки по Боргу, сатурации артериальной крови и индекса десатурации.
2. По данным доплерэхокардиографии терапия силденафилом приводит к снижению СДЛА в среднем на 10 мм рт.ст. У пациентов с ФК III (ВОЗ) отмечается достоверное снижение СДЛА, уменьшение диаметра ствола ЛА и степени регургитации на клапане легочной артерии.
3. Терапия силденафилом у больных с ФК II приводит к более выраженной динамике ДДЛА и СВ, в подгруппе ФК III – к наибольшему уменьшению СДЛА по данным катетеризации правых отделов сердца.
4. Терапия силденафилом характеризуется хорошей переносимостью: побочные явления возникают редко, имеют транзиторный характер и не требуют отмены или коррекции дозы препаратов. Длительная монотерапия силденафилом приводит к достоверному снижению системного АД ($-7/-5$ мм рт.ст.) и приросту ЧСС (+8 уд/мин.), что не сопровождается ухудшением самочувствия и не требует снижения дозы или отмены препарата.

Список литературы

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015; 46(4):903–975.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Careva N.A., dr. *Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju legochnoj gipertenzii*. *Terapevticheskij arhiv* 2014; 9:4–23.
3. Corbin J.D., Francis S.H. Pharmacology of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Int J Clin Pract* 2002;56:453–459.
4. Gresser U., Gleiter C.H. Erectile dysfunction: Comparison of efficacy and side effects of the PDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil, and tadalafil: Review of the literature. *Eur J Med Res* 2002;7:435–446.
5. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*

- 2005; 353(20):2148-2157.
6. Pfizer Inc. FDA Approves Pfizer's Revatio as Treatment for Pulmonary Arterial Hypertension. http://www.pfizer.com/pfizer/are/news_releases. June 23, 2005.
 7. McLaughlin V.V., Archer S., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force of Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1573–1619.
 8. Michelakis E.D., Tymchak W., Noga M., et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003; 108:2066-2069.
 9. Lee A.J., Chiao T.B., Tsang M.P. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother*. 2005 May;39(5):869-884.
 10. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2000;343:1342.
 11. Chockalingam A., Gnanavelu G., Venkatesan S., et al. Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2005;99(1):91-95.
 12. Rubin L.J., Fleming T., Galie` N., et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2011; 140 (5): 1274-1283.
 13. Simonneau G., Rubin L.J., Galie` N., et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521–530.
 14. Zeng WJ, Sun YJ, Gu Q et al. Impact of sildenafil on survival of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (9): 1357–64.
 15. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galie` N et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study. *Chest*. 2011 Nov;140(5):1274-1283.
 16. Yanagisawa R1, Kataoka M, Taguchi H, Kawakami T, Tamura Y, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2012; 76(5):1245-1252.



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

IX Всероссийский форум

**23 - 25 ноября 2016 г.
г. Москва**

Тезисы принимаются до 15 октября 2016 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

ВЛИЯНИЕ ЭТНИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НАСЕЛЕНИЯ ГОРНОЙ ШОРИИ

Т.А. Мулерова^{1,2}, М.Ю. Огарков^{1,2}, А.Ю. Янкин², Е.С. Филимонов², О.В. Груздева¹, Д.П. Цыганкова¹, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, г. Новокузнецк, Россия

ETHNIC INFLUENCE FACTOR ON-ORGAN DAMAGE IN HYPERTENSION IN THE POPULATION OF MOUNTAIN SHORIA

T.A. Mulerova^{1,2}, M.Yu. Ogarkov^{1,2}, A.Yu. Yankin², E.S. Filimonov², O.V. Gruzdeva¹, D.P. Tsygankova¹, O.L. Barbarach^{1,2}

1 Federal State Scientific Institution "Research Institute of complex problems of cardiovascular disease", Kemerovo, Russia

2 State budget educational institution of additional professional education "Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Physicians' Health Ministry, Novokuznetsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: определить взаимосвязь основных факторов риска ССЗ с поражением органов-мишеней при артериальной гипертензии у коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы: проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п.Ортон, п.Усть-Кабырза, п.Шерегеш Кемеровской области). Сплошным методом обследовано 1178 жителей указанных поселков, выборка состояла из взрослого населения (18 лет и старше).

Результаты: распространенность АГ среди обследованного населения Горной Шории составила 42,3%. ГЛЖ и увеличение ТИМ среди пациентов с АГ чаще выявлялось среди шорцев по сравнению с некоренными жителями. Процент обследованных с увеличенной жесткостью сосудистой стенки не различался в двух группах. Установлены этнические обусловленные особенности взаимосвязи ГЛЖ со степенью и продолжительностью течения данного заболевания, женским полом, массой тела, уровнем триглицеридов и курением; ТИМ – со степенью и продолжительностью течения данного заболевания, женским полом, массой тела, абдоминальным ожирением, нарушением липидного обмена (в виде гиперхолестеринемией, гипербетакхолестеринемии) и курением; жесткости сосудистой стенки – только с продолжительностью анамнеза данного заболевания.

Заключение: с развитием ГЛЖ ассоциируются степень, давность течения АГ и курение в коренной этнической группе, давность анамнеза данного заболевания, абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия – в некоренной группе. С поражением сонных артерий ассоциируются возраст, ку-

SUMMARY

Goal: to determine the relationship of the major CVD risk factors with organ damage in hypertension among the indigenous (Shor) and the non-indigenous population Mountain Shoria.

Material and methods: conducting clinical and epidemiological study of compact living of the population in remote areas of the Mountain Shoria (village. Orton, Ust-Kabyrza, village. Sheregesh Kemerovo region). A continuous survey in 1178 by the residents of these villages, the sample consisted of adults (18 years and older).

Results: the prevalence of hypertension among the population surveyed Mountain Shoria was 42.3%. Hypertrophy of the left ventricle and increased thickness of the intima media among patients with hypertension were detected more frequently among shor compared to non-indigenous people. Percentage of surveyed with increased rigidity of the vascular wall did not differ between the two groups. Established ethnically caused particular relationship hypertrophy of the left ventricle to the degree and duration of the course of the disease, female sex, body weight, triglyceride levels, and smoking; TIM - to the degree and duration of the course of the disease, female sex, body weight, abdominal obesity, lipid disorders (in the form of hypercholesterolemia, giperbetaholesterinemii) and smoking; vascular stiffness - only with history of disease duration.

Conclusion: with the development of Hypertrophy of the left ventricle associated degree, the duration of hypertension and current smoking in an indigenous ethnic group, the duration of a history of the disease, abdominal obesity and hypertriglyceridemia - in the non-indigenous group. With the defeat of the carotid arteries associated age, smoking, hypercholesterolemia in a cohort Shor, prescription history of hypertension, age,

рение, гиперхолестеринемия в когорте шорцев, давность анамнеза АГ, возраст, гипербетахолестеринемия – в когорте некоренного населения. Изменение показателя ЛПИ взаимосвязано со степенью АГ и возрастом в коренной этнической группе.

Ключевые слова: органы-мишени, гипертрофия миокарда левого желудочка, утолщение комплекса интима-медиа, коренное население.

giperbetaholesterinemiya - in a cohort of non-indigenous population. Change in the ABI correlated with the degree of hypertension and the age of the indigenous ethnic group.

Key words: organ damage, hypertrophy of the left ventricle, the thickening of the intima-media, indigenous people.

Сведения об авторах

Огарков Михаил Юрьевич	доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, заведующий лабораторией эпидемиологии ССЗ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Янкин Артем Юрьевич	ассистент кафедры кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ
Филимонов Егор Сергеевич	аспирант кафедры терапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ
Груздева Ольга Викторовна	кандидат медицинских наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Цыганкова Дарья Павловна	младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ССЗ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Барбараш Ольга Леонидовна	доктор медицинских наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
Ответственный за связь с редакцией: Мулерова Татьяна Александровна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии ССЗ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», ассистент кафедры кардиологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» МЗ РФ, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: mulerova-77@mail.ru, +7(960) 906-36-56

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из лидирующих причин общей заболеваемости и смертности населения развитых стран [1]. Повышение артериального давления (АД) остается независимым и важнейшим фактором риска развития инсульта, инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2, 3]. Согласно данным Американской ассоциации сердца, частота АГ в США в 2014г. составила 19,2% [4, 5]. Россия относится к числу стран с высокой распространенностью АГ. По данным эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ), частота данного заболевания составила 43,2%: 45,4% - среди мужчин и 41,6% - среди женщин [6].

АГ приводит к изменениям органов-мишеней [7-9]. У 20-25% в зависимости от степени повышения АД уже в дебюте данного заболевания регистрируется более частое клинически значимое поражение органов-мишеней (ПОМ), что значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых событий [10]. К основным субклиническим ПОМ относят: гипертрофию

левого желудочка (ГЛЖ); признаки субклинического поражения сосудов (утолщение комплекса «интима-медиа» сонных артерий (ТИМ), наличие бессимптомных бляшек, снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ)) [11-13].

ГЛЖ является одним из основных маркеров АГ, значимым независимым фактором риска внезапной смерти, инфаркта миокарда, инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений [14-18]. Высокие цифры АД оказывают патологическое влияние и на сосудистую стенку [19]. Индекс интима-медиа в настоящее время является ключевым показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов [20-22]. Не последнюю роль в выявлении бессимптомного поражения артериального русла играет ЛПИ [23].

Раннее выявление субклинических ПОМ при АГ и своевременная их коррекция помогут предотвратить прогрессирование процесса, подвергнуть его обратному развитию и обеспечить снижение риска осложнений, преждевременной инвалидизации и смертности. Существующие особенности этносов, сформировавшиеся в результате исторически сло-

жившихся различий в условиях проживания, питания, ведения традиционных видов трудовой деятельности, могут внести дополнительный вклад в формирование АГ и связанные с ней ПОМ.

Цель исследования: определить взаимосвязь основных факторов риска ССЗ с поражением органов-мишеней при артериальной гипертензии у коренного (шорцев) и некоренного населения Горной Шории.

Материал и методы

Проведено клинико-эпидемиологическое исследование компактно проживающего населения в труднодоступных районах Горной Шории (п.Ортон, п.Усть-Кабырза, п.Шерегеш Кемеровской области). Данные регионы среднегорья расположены на юге Западной Сибири. Сплошным методом на основании поименных списков обследовано 1178 жителей указанных поселков [720 человек - представители коренной национальности (шорцы), 458 человек - представители некоренной национальности (90% из них русские)]. Выборка состояла из взрослого населения, включая лиц 18 лет и старше, из них 33,5% – мужчины, 66,5% – женщины. Средний возраст мужчин составил $47,8 \pm 1,0$ лет у шорцев и $46,9 \pm 1,5$ лет у некоренных жителей ($p=0,595$); женщин – $48,5 \pm 0,7$ лет и $50,7 \pm 0,9$ лет ($p=0,054$) соответственно. В каждой этнической когорте обследованная популяция была разделена на две группы. Среди шорцев в первую вошли лица с АГ в количестве 287 (39,9%) человек, во вторую – лица без АГ 433 (60,1%) человек; среди некоренных представителей – 211 (46,1%) человек и 247 (53,9%) человек, соответственно. В последующем первая группа каждой национальности была разделена на две подгруппы: первая – лица с АГ и ПОМ (с ГЛЖ, с повышенной толщиной интима-медиа, с пониженным значением ЛПИ), вторая – больные АГ без указанных ПОМ. По длительности анамнеза АГ пациенты были распределены на три подгруппы: до 5 лет, 5-10 лет и более 10 лет. Обследуемые популяции были разделены на три возрастные когорты: младшая (18-44 года), средняя (45-64 года), старшая (65 лет и старше).

Осмотры специалистов (кардиолога, эндокринолога и терапевта) проходили в условиях экспедиции по стандартным методикам (анкетирование, сбор жалоб, клинический осмотр) на базе сельских фельдшерско-акушерских пунктов. Измерение артериального давления проводилось по методике ВОЗ/РМОАГ (2010 г.). Диагноз АГ выставлялся в соответствии с рекомендациями ВНОК/РМОАГ (2010 г.): систолическое артериальное давление (САД) больше или равно 140 мм рт.ст., диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равно 90 мм рт.ст. Кроме этого, диагноз АГ устанавливался независимо от уровня АД на фоне приема антигипертензивных препаратов.

Антропометрическое исследование включало измерение роста, веса, окружности талии (ОТ), окружности бедер. Рассчитывали индекс Кетле (ИК). Согласно классификации ВОЗ (1997), дефицит массы тела (ДМТ) определяют при ИК менее $18,5 \text{ кг/м}^2$; нормальную массу тела (НМТ) – при значениях ИК $18,5-24,9 \text{ кг/м}^2$; избыточную (ИМТ) – $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$; ожирение – при ИК $30,0 \text{ кг/м}^2$ и более [24]. Критериями абдоминального ожирения считались ОТ выше 94 см у мужчин и свыше 80 см у женщин.

Кровь для биохимических исследований брали из кубитальной вены утром натощак; ее центрифугировали, сыворот-

ку замораживали и хранили при отрицательной температуре. В лабораторию материал доставляли в контейнерах с жидким азотом, не допуская размораживания. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), триглицеридов (ТГ), ХС-ЛПНП в сыворотке крови оценивали с помощью стандартных тест-систем фирмы Thermo Fisher Scientific (Финляндия). Повышение уровня липидов оценивали в соответствии с европейскими рекомендациями 2012 года. Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л расценивалась как нарушение углеводного обмена (гипергликемия натощак). Курившими считали лиц, выкуривающих хотя бы одну сигарету (папиросу) в день.

ЭКГ регистрировалась при помощи электрокардиографа «SCHILLER CARDIOVIT AT-2», в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25мм/сек. Использовали эпидемиологические критерии ГЛЖ на основе кодирования ЭКГ изменений по Миннесотскому коду [25]. Исследование структурно-функционального состояния миокарда и толщины комплекса интима-медиа проводилось методом эхокардиографии и доплерэхокардиографии на аппарате Medison Sonoace PICO в М-модальном и двухмерном режимах, в стандартных эхокардиографических позициях. Толщина стенок и размеры полости левого желудочка определялись из парастернальной позиции длинной оси левого желудочка, в М-режиме при ультразвуковом луче, параллельном короткой оси левого желудочка. Определялись: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры левого желудочка, конечно-диастолический и конечно-систолический объемы левого желудочка. Измерялись толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. На основании полученных данных вычисляли массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) по формуле R.V. Devereux [26]. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) рассчитывался как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. ЛПИ рассчитывали как отношение САД на лодыжке к САД на плече. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013 г.), критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ $>115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $>95 \text{ г/м}^2$ у женщин, утолщение стенки сонных артерий – ТИМ $\geq 0,9$ или наличие бляшки, ЛПИ $<0,9$ [27].

Для характеристики признаков рассчитывали среднюю арифметическую величину (М) и ошибку средней (m), удельный вес (процент) вариантов. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом критерия χ^2 Пирсона. При сравнении данных определяли отношение шансов (ОШ) и 95%-ный доверительный интервал (ДИ). Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. Статистическая обработка проводилась с помощью программы «STATISTICA 6.1».

Результаты

Распространенность АГ среди обследованного населения Горной Шории составила 42,3%. Частота данного заболевания была ниже среди шорцев (39,9%) по сравнению с представителями некоренной национальности (46,1%) ($p=0,035$), что обусловлено статистически значимыми различиями распространенности АГ среди мужчин коренного и некоренного этноса: 33,2% и 45,8% ($p=0,013$). Среди женщин данные показатели существенно не различались и составили 43,5% и 46,2%, соответственно ($p=0,450$). В структуре АГ среди об-

следованных обеих этнических групп преобладали лица с АГ 1-й степени. Доля пациентов с данной степенью АГ выявлена реже у шорцев, чем у населения некоренной национальности: 46,3% против 57,4% ($p=0,015$). Пациенты с АГ 2-й степени составили 32,1% против 28,9% ($p=0,452$). Напротив, лиц с АГ 3-й степени было больше среди представителей коренного этноса (21,6%) по сравнению с лицами некоренной национальности (13,7%) ($p=0,025$). ГЛЖ и увеличение ТИМ среди пациентов с АГ чаще выявлялось среди шорцев по сравнению с некоренными жителями: 51,9% против 41,7% ($p=0,024$); 93,7% против 84,3%, соответственно, ($p=0,005$). Процент обследованных с увеличенной жесткостью сосудистой стенки значимо не различался в двух группах и составил 12,5% и 11,4 ($p=0,692$), соответственно.

Установлены этнически обусловленные особенности взаимосвязи ГЛЖ при АГ со степенью и продолжительностью течения данного заболевания, женским полом, массой тела, уровнем ТГ и курением. Средние уровни САД и ДАД среди больных АГ с ГЛЖ были статистически значимо выше в популяции шорцев по сравнению с некоренными жителями и составили: $160,1 \pm 1,8$ мм рт.ст. против $149,9 \pm 2,3$ мм рт.ст. ($p=0,001$); $92,7 \pm 1,0$ мм рт.ст. против $89,2 \pm 1,5$ мм рт.ст. ($p=0,042$), соответственно.

Среди пациентов АГ 2-й и 3-й степеней процент лиц с увеличенной массой миокарда был выше у населения коренной национальности по сравнению с представителями некоренного этноса: 53,3% против 34,4% ($p=0,022$) и 66,1% против 44,8% ($p=0,050$), соответственно. При обследовании когорты шорцев с АГ различных степеней выявлено снижение шанса развития ГЛЖ среди больных 1-й степени (44,4%) [ОШ 95%ДИ 0,57 (0,35-0,91), $p=0,017$]. Риск изменения толщины миокарда среди больных АГ 2-й степени статистически был незначим [ОШ 95%ДИ 1,08 (0,66-1,78), $p=0,754$]. Отношение шансов выявить лиц с ГЛЖ выше среди пациентов АГ 3-й степени: ОШ 95%ДИ 2,12 (1,18-3,81), $p=0,011$. При обследовании когорты некоренного населения ассоциативной связи между степенью АГ и наличием ГЛЖ выявлено не было. Среди больных АГ 1-й степени: респондентов с ГЛЖ было 44,6% [ОШ 95%ДИ 1,33 (0,76-2,32), $p=0,318$]; среди пациентов АГ 2-й степени – 34,4% [ОШ 95%ДИ 0,65 (0,35-1,21), $p=0,171$]; среди пациентов АГ 3-й степени – 44,8% [ОШ 95%ДИ 1,16 (0,53-2,55), $p=0,714$], соответственно.

Большая доля респондентов с ГЛЖ среди больных АГ с давностью анамнеза заболевания более 10 лет выявлена у лиц коренной национальности, чем у обследованных некоренной этнической группы: 64,0% и 47,9% ($p=0,008$). Анализ выборки, включающей лиц с АГ, независимо от этнической принадлежности, показал влияние длительности анамнеза данного заболевания на наличие ГЛЖ. В обеих национальных группах отношение шансов обнаружить респондентов с гипертрофированным миокардом среди пациентов с продолжительностью АГ до 5 лет было ниже: среди шорцев доля лиц с данным функциональным изменением миокарда составила 20,5% [ОШ 95%ДИ 0,19 (0,09-0,41), $p=0,0001$]; среди лиц некоренной этнической группы – 15,6% [ОШ 95%ДИ 0,19 (0,08-0,46), $p=0,0001$]. Независимо от национальности риск развития ГЛЖ среди больных АГ с длительностью анамнеза более 10 лет увеличивался в 2,8 раз [ОШ 95%ДИ (1,74-4,55), $p=0,0002$] и в 1,8 раз [ОШ 95%ДИ (1,03-3,17), $p=0,038$], соответственно. При обследовании населения с продолжительностью АГ 5-10 лет шанс изменения массы миокарда статистически был незна-

чим: 47,3% [ОШ 95%ДИ 0,76 (0,46-1,25), $p=0,280$] в когорте шорцев; 51,1% [ОШ 95%ДИ 1,63 (0,85-3,13), $p=0,140$] в когорте некоренной этнической группы.

Этнически обусловленных особенностей в возрастных группах среди лиц с ГЛЖ выявлено не было. Независимо от национальной принадлежности, отношение шансов выявить пациентов АГ с поражением миокарда в младшей возрастной когорте было ниже. В популяции шорцев доля лиц с функциональным изменением сердца составила 35,3% [ОШ 95%ДИ 0,46 (0,22-0,97), $p=0,039$]; в популяции некоренного населения – 13,0% [ОШ 95%ДИ 0,18 (0,52-0,63), $p=0,003$], соответственно. В коренной этнической группе процент больных АГ с ГЛЖ среди лиц средней возрастной когорты составил 52,0% [ОШ 95%ДИ 1,01 (0,63-1,62), $p=0,964$], среди лиц старшей возрастной когорты – 58,8% [ОШ 95%ДИ 1,47 (0,87-2,47), $p=0,150$]; в некоренной этнической группе – 44,9% [ОШ 95%ДИ 1,35 (0,78-2,35), $p=0,287$], 45,7% [ОШ 95%ДИ 1,28 (0,72-2,28), $p=0,405$], соответственно.

Доля женщин с АГ и ГЛЖ в когорте коренного населения была больше и составила 54,2%, в когорте некоренных представительниц – 39,7% ($p=0,008$). Гендерный фактор не ассоциировался с изменением массы миокарда как в популяции шорцев, так и в популяции некоренного населения. В коренной этнической группе доля мужчин среди пациентов АГ с гипертрофированным миокардом составила 46,4% [ОШ 95%ДИ 0,73 (0,44-1,22), $p=0,231$], доля женщин – 54,2% [ОШ 95%ДИ 1,36 (0,82-2,27), $p=0,231$], в некоренной этнической группе – 46,2% [ОШ 95%ДИ 1,30 (0,72-2,35), $p=0,382$] и 39,7% [ОШ 95%ДИ 0,77 (0,43-1,39), $p=0,382$], соответственно.

У больных АГ коренной популяции среди респондентов с нормальной массой тела процент лиц с ГЛЖ был выше (50,8%), чем у обследованных некоренного этноса – 25,6% ($p=0,006$). В когорте шорцев масса тела не ассоциировалась с наличием ГЛЖ у пациентов с повышенным уровнем АД. Так, процент пациентов АГ с увеличенной массой миокарда среди лиц с ИК $18,5-24,9$ кг/м² составил 50,8% [ОШ 95%ДИ 0,92 (0,58-1,47), $p=0,736$]; среди лиц с ИК $25,0-29,9$ кг/м² – 55,7% [ОШ 95%ДИ 1,24 (0,75-2,06), $p=0,396$]; среди лиц с ИК $30,0$ кг/м² и более – 49,3% [ОШ 95%ДИ 0,87 (0,51-1,48), $p=0,606$], соответственно. В когорте некоренного населения отношение шансов выявить пациентов АГ с ГЛЖ среди лиц с нормальной массой тела уменьшалось [ОШ 95%ДИ 0,42 (0,19-0,91), $p=0,024$]. Доля обследованных с гипертрофированным миокардом среди лиц с избыточной массой тела и ожирением составила 44,4% [ОШ 95%ДИ 1,16 (0,62-2,17), $p=0,636$] и 45,8% [ОШ 95%ДИ 1,46 (0,84-2,55), $p=0,178$], соответственно. В популяции шорцев не выявлено взаимосвязи между ГЛЖ и абдоминальным ожирением. Частота пациентов АГ с гипертрофированным миокардом среди обследованных с повышенной величиной ОТ составила 52,6%, среди лиц с нормальной величиной ОТ – 51,1% [ОШ 95%ДИ 1,06 (0,67-1,69), $p=0,804$]. В популяции некоренного этноса отношение шансов выявить пациентов АГ с ГЛЖ среди лиц с повышенной величиной ОТ увеличивалось и было больше, чем среди больных с нормальным показателем ОТ: 46,2% и 29,1% [ОШ 95%ДИ 2,09 (1,08-4,05), $p=0,027$].

Этнические особенности по выявлению ГЛЖ в зависимости от показателей липидного спектра выявлены только по уровню ТГ. Гипертрофия миокарда у пациентов с АГ выявлялась реже среди шорцев, имеющих гипертриглицеридемию (ГТГ) по сравнению с лицами некоренной национально-

сти с данным нарушением липидного обмена: 43,5% и 58,2% ($p=0,049$). У представителей коренного этноса риск изменения толщины миокарда среди больных АГ с ГТГ статистически был незначим [ОШ 95%ДИ 0,59 (0,34-1,03), $p=0,064$]. У представителей некоренной национальности риск развития ГЛЖ среди лиц с повышенным уровнем ТГ был больше, чем среди обследованных с нормальной величиной ТГ: 58,2% против 26,1% [ОШ 95%ДИ 3,94 (2,04-7,61), $p=0,0001$]. В двух этнических группах уровень ОХС не влиял на изменение массы миокарда: среди шорцев процент лиц с ГЛЖ в группе больных АГ с ГХС составил 52,2%, в группе пациентов с нормальным уровнем данного липидного показателя – 55,0% [ОШ 95%ДИ 0,89 (0,50-1,61), $p=0,706$]; среди лиц некоренного этноса – 42,7% и 58,3% [ОШ 95%ДИ 0,53 (0,25-1,11), $p=0,092$], соответственно. Независимо от национальной принадлежности, гипоальфа-холестеринемия не ассоциировалась с ПОМ в виде увеличения массы миокарда: 47,4% против 53,3% [ОШ 95%ДИ 0,79 (0,43-1,45), $p=0,448$] среди шорцев; 47,1% против 46,4% [ОШ 95%ДИ 1,03 (0,54-1,94), $p=0,930$] среди некоренных представителей, соответственно. Аналогичная закономерность выявлена и в отношении ХС-ЛПНП: 52,9% против 49,3% [ОШ 95%ДИ 1,15 (0,65-2,04), $p=0,620$]; 42,3% против 56,9% [ОШ 95%ДИ 0,56 (0,28-1,09), $p=0,088$], соответственно.

Статистически значимые различия выявлены и среди курящих пациентов АГ: морфо-функциональные изменения миокарда чаще выявлялись среди шорцев, имеющих данную вредную привычку (68,9%), по сравнению с курящими жителями некоренной национальности (43,1%) ($p=0,003$). В коренной этнической группе выявлено увеличение риска развития ГЛЖ среди курящих пациентов с АГ (68,9%) по сравнению с когортой некурящих больных АГ (44,2%) [ОШ 95%ДИ 2,80 (1,65-4,74), $p=0,0001$]. В некоренной этнической группе подобной закономерности выявлено не было: 43,1% против 41,3% [ОШ 95%ДИ 1,08 (0,57-2,04), $p=0,812$]. В двух этнических когортах проведенный статистический анализ показал, что метаболические изменения в виде нарушения углеводного обмена с развитием ГЛЖ не ассоциировались (таблица 1).

Выявлены этнически обусловленные закономерности взаимосвязи ТИМ при АГ со степенью и продолжительностью течения данного заболевания, женским полом, массой тела, абдоминальным ожирением, нарушением липидного обмена (в виде ГХС, гипербетахолестеринемии) и курением. Средний уровень САД среди пациентов с АГ с повышенной ТИМ был статистически значимо выше в популяции шорцев по сравнению с обследованными некоренного этноса и составил $157,1 \pm 1,5$ мм рт.ст. против $150,1 \pm 2,0$ мм рт.ст. ($p=0,007$). Средний уровень ДАД в обеих национальных группах не различался – $92,5 \pm 0,9$ мм рт.ст. и $90,1 \pm 1,2$ мм рт.ст. ($p=0,113$), соответственно.

В популяции шорцев среди пациентов АГ 1-й степени процент лиц с утолщением комплекса интима-медиа был выше (93,1%), чем в группе некоренной национальности – 80,9% ($p=0,016$). Независимо от этнической принадлежности риск изменения сосудистой стенки в соответствии со степенью АГ был статистически незначим: [ОШ 95%ДИ 0,76 (0,24-2,46), $p=0,776$] и [ОШ 95%ДИ 0,50 (0,18-1,35), $p=0,165$], соответственно. Распространенность данной патологии сонных артерий при АГ 2-й степени в когорте коренного этноса составила 90,3% [ОШ 95%ДИ 0,46 (0,14-1,50), $p=0,190$]; в когорте некоренной национальности – 82,4% [ОШ 95%ДИ 0,69 (0,24-1,96), ($p=0,729$)]. С одинаковой частотой в двух этнических группах

увеличение ТИМ встречалось среди обследованных с АГ 3-й степени: 100,0% и 100,0% ($p=1,000$), соответственно. Среди шорцев, больных АГ данной степени, выявлена тенденция более частой встречаемости повышенного значения комплекса интима-медиа (100,0%) по сравнению с обследованными АГ 1-й и 2-й степеней ($p=0,064$), среди лиц некоренной национальности эти различия достигали статистической значимости – 100,0% ($p=0,024$).

Большая доля респондентов с измененной ТИМ среди больных АГ с давностью анамнеза заболевания продолжительностью до 5 лет выявлена у лиц коренной национальности по сравнению с обследованными некоренной этнической группы: 90,0% и 55,6% ($p=0,011$). В когорте шорцев анализ выборки, включающей лиц с АГ, показал отсутствие взаимосвязи между длительностью анамнеза данного заболевания и развитием поражения сонных артерий. Среди пациентов с продолжительностью АГ до 5 лет процент лиц с повышенным значением ТИМ составил 90,0% [ОШ 95%ДИ 0,57 (0,11-2,79), $p=0,479$]; среди пациентов с продолжительностью АГ 5-10 лет данный показатель составил 93,4% [ОШ 95%ДИ 0,95 (0,27-3,29), $p=0,935$]; среди пациентов с длительностью анамнеза более 10 лет – 94,4% [ОШ 95%ДИ 1,36 (0,42-4,38), $p=0,605$]. В когорте некоренной национальности выявлена ассоциация между длительностью течения АГ и поражением сосудов: отмечались снижение риска утолщения комплекса интима-медиа среди пациентов с продолжительностью АГ до 5 лет (55,6%) [ОШ 95%ДИ 0,12 (0,05-0,34), $p=0,0001$] и увеличение риска среди больных АГ с длительностью анамнеза более 10 лет в 6,5 раз (94,1%) [ОШ 95%ДИ (2,25-18,60), $p=0,0002$]. Среди пациентов с продолжительностью АГ 5-10 лет данный показатель составил 82,9% [ОШ 95%ДИ 0,87 (0,32-2,42), $p=0,796$].

Этнически обусловленных особенностей в возрастных группах среди лиц с увеличенной ТИМ выявлено не было. Независимо от национальной принадлежности риск поражения сонных артерий среди больных АГ в младшей возрастной когорте был ниже: в коренной группе доля данных пациентов составила 66,7% [ОШ 95%ДИ 0,06 (0,02-0,22), $p=0,0001$]; в некоренной группе – 58,8% [ОШ 95%ДИ 0,13 (0,04-0,40), $p=0,0001$], соответственно. В популяции шорцев процент лиц с АГ и увеличенной ТИМ в средней возрастной когорте составил 95,7% [ОШ 95%ДИ 2,35 (0,72-7,72), $p=0,147$]; в популяции некоренной национальности – 89,4% [ОШ 95%ДИ 1,44 (0,52-3,98), $p=0,484$], соответственно. Независимо от этнической принадлежности в старшей возрастной когорте отношение шансов выявить больных АГ с увеличенной ТИМ было выше: 100% ($p=0,027$) среди шорцев; 97,4 [ОШ 95%ДИ 6,88 (1,02-53,83), $p=0,035$] среди некоренных представителей, соответственно.

Доля лиц женского пола в когорте шорцев среди пациентов с АГ с увеличением ТИМ была больше и составила 93,9% по сравнению с долей женщин в когорте некоренного населения – 84,4% ($p=0,019$). Гендерный фактор не ассоциировался с утолщением сонных артерий как в группе шорцев, так и в группе некоренного этноса. В коренной этнической группе доля мужчин среди пациентов с АГ с измененным комплексом интима-медиа составила 93,1% [ОШ 95%ДИ 0,88 (0,25-3,04), $p=0,837$], доля женщин – 93,9% [ОШ 95%ДИ 1,14 (0,33-3,94), $p=0,837$], в некоренной этнической группе – 84,0% [ОШ 95%ДИ 0,97 (0,38-2,48), $p=0,953$] и 84,4% [ОШ 95%ДИ 1,03 (0,40-2,62), $p=0,953$], соответственно.

Процент лиц с нормальной массой тела с поражением сон-

Таблица 1. Ассоциации ГЛЖ с факторами риска ССЗ в зависимости от этнического фактора

Признаки	Некоренное население				Шорцы				P
	%	P	ОШ	ДИ	%	P	ОШ	ДИ	
18-44 лет	13,0	0,003	0,18	0,52-0,63	35,3	0,039	0,46	0,22-0,97	0,061
45-64 лет	44,9	0,287	1,35	0,78-2,35	52,0	0,964	1,01	0,63-1,62	0,234
> 65 лет	45,7	0,405	1,28	0,72-2,28	58,8	0,150	1,47	0,87-2,47	0,111
Курение	43,1	0,812	1,08	0,57-2,04	68,9	0,0001	2,80	1,65-4,74	0,003
Женский пол	46,2	0,382	1,30	0,72-2,35	46,4	0,231	0,73	0,44-1,22	0,973
Мужской пол	39,7	0,382	0,77	0,43-1,39	54,2	0,231	1,36	0,82-2,27	0,008
НМТ	25,6	0,024	0,42	0,19-0,91	50,8	0,736	0,92	0,58-1,47	0,006
ИМТ	44,4	0,636	1,16	0,62-2,17	55,7	0,396	1,24	0,75-2,06	0,193
ОЖ	45,8	0,178	1,46	0,84-2,55	49,3	0,606	0,87	0,51-1,48	0,633
↑ОТ	46,2	0,027	2,09	1,08-4,05	52,6	0,804	1,06	0,67-1,69	0,257
↑ОХС	42,7	0,092	0,53	0,25-1,11	52,2	0,706	0,89	0,50-1,16	0,088
↓ХС-ЛПВП	47,1	0,930	1,03	0,54-1,94	47,4	0,448	0,79	0,43-1,45	0,980
↑ХС-ЛПНП	42,3	0,088	0,56	0,28-1,09	52,9	0,620	1,15	0,65-2,04	0,103
↑ТГ	58,2	0,0001	3,94	2,04-7,61	43,5	0,064	0,59	0,34-1,03	0,049
Гипергликемия	40,4	0,280	0,69	0,35-1,35	47,6	0,571	0,82	0,41-1,62	0,482
НТГ	42,9	0,775	0,85	0,28-2,57	56,3	0,691	1,23	0,43-3,41	0,464

ных артерий в анализируемой группе больных АГ был выше в коренной популяции (91,0%), чем обследованных некоренного этноса – 73,9% (p=0,031). Аналогичная закономерность выявлена и среди лиц с избыточной массой тела: 98,3% против 82,1% (p=0,004). В обеих этнических группах масса тела не ассоциировалась с утолщением комплекса интима-медиа у пациентов с повышенным уровнем АД. Так, процент пациентов с АГ с увеличенной ТИМ среди лиц с ИК 18,5-24,9 кг/м² составил 91,0% [ОШ 95%ДИ 0,48 (0,15-1,57), p=0,215]; среди лиц с ИК 25,0-29,9 кг/м² – 98,3% [ОШ 95%ДИ 5,50 (0,69-43,62), p=0,072]; среди лиц с ИК более 30,0 кг/м² – 92,2% [ОШ 95%ДИ 0,72 (0,21-2,51), p=0,609]. В когорте некоренного населения данные показатели составили: 73,9% [ОШ 95%ДИ 0,45 (0,16-1,31), p=0,138]; 82,1% [ОШ 95%ДИ 0,80 (0,30-2,13), p=0,660] и 88,1% [ОШ 95%ДИ 1,96 (0,80-4,83), p=0,453], соответственно. Доля лиц с абдоминальным ожирением с измененной ТИМ у пациентов с АГ также оказалась выше среди представителей коренной национальности (95,8%) против лиц некоренного этноса (85,1%) (p=0,011). На риск поражения сонных артерий данный тип ожирения не влиял в двух этнических группах: у шорцев частота лиц с увеличенной ТИМ среди пациентов с повышенной величиной ОТ составила 95,8%, среди обследованных с нормальной величиной ОТ – 91,5% [ОШ 95%ДИ 0,91 (0,60-1,37), p=0,225]; у некоренных представителей – 85,1% и 82,1% [ОШ 95%ДИ 1,53 (0,57-4,12), p=0,660], соответственно.

Этнические особенности выявлены и при анализе нарушений липидного обмена среди обследуемых с АГ. У шорцев, имеющих ГХС, увеличение комплекса интима-медиа выявлялось чаще по сравнению с лицами некоренной национальности: 97,5% и 85,6% (p=0,001). Большая доля респондентов с измененной ТИМ среди лиц с гипербетакхолестеринемией также выявлялась среди лиц коренного этноса (98,8%), чем среди обследованных некоренной группы (91,7%) (p=0,041). Проведенный статистический анализ продемонстрировал эт-

нические закономерности поражения сонных артерий у пациентов с АГ в зависимости от нарушений липидного обмена. В популяции шорцев наличие АГ с ПОМ в виде увеличения ТИМ ассоциировалось с ГХС: процент лиц с поражением сосудов в группе с ГХС составил 97,5%, в группе лиц с нормальным уровнем ОХС – 88,2% [ОШ 95%ДИ 5,11 (1,08-24,08), p=0,024]. В некоренной популяции данный риск не увеличивался, и проценты изучаемых показателей составили 85,6% и 82,8% [ОШ 95%ДИ 1,24 (0,40-3,78), p=0,711].

Среди шорцев не выявлено взаимосвязи между гипербетакхолестеринемией и утолщением сонных артерий. Частота пациентов с АГ и измененной ТИМ среди обследованных с данным нарушением липидного обмена составила 98,8%, среди лиц с нормальным уровнем ХС-ЛПНП – 95,5% [ОШ 95%ДИ 3,76 (0,33-42,71), p=0,253], тогда как в популяции некоренного этноса гипербетакхолестеринемия увеличивала риск изменения комплекса интима-медиа: 91,7% против 72,1% [ОШ 95%ДИ 4,26 (1,37-13,21), p=0,008]. В обеих этнических группах уровень ТГ не влиял на изменение толщины стенки артерий: среди шорцев процент лиц с увеличенной ТИМ в группе больных АГ с ГТГ составил 93,6%, в группе пациентов с нормальным уровнем ТГ – 95,9% [ОШ 95%ДИ 0,66 (0,12-3,57), p=0,583]; среди лиц некоренного этноса – 86,2% и 82,1% [ОШ 95%ДИ 1,37 (0,49-3,79), p=0,547], соответственно. Независимо от национальной принадлежности, гипоальфахолестеринемия не ассоциировалась с ПОМ в виде изменения ТИМ: 95,5% против 98,0% [ОШ 95%ДИ 0,42 (0,04-4,85), p=0,474] среди шорцев; 83,0% против 83,6% [ОШ 95%ДИ 0,95 (0,34-2,71), p=0,929] среди некоренных представителей, соответственно.

Статистически значимые различия выявлены и среди курящих пациентов с АГ: утолщение комплекса интима-медиа чаще выявлялась среди шорцев, имеющих данную вредную привычку (98,5%), по сравнению с курящими жителями некоренной национальности (79,0%) (p=0,0006). В коренной

этнической группе риск поражения сонных артерий среди курящих пациентов увеличивался: доля пациентов с АГ и измененной ТИМ в когорте курящих составила 98,5% и была выше в 6,5 раза по сравнению с когортой некурящих – 91,0% [ОШ 95%ДИ (1,03-51,82), $p=0,042$]. В некоренной этнической группе подобной закономерности выявлено не было: 79,0% против 86,1% [ОШ 95%ДИ 0,60 (0,23-1,57), $p=0,297$]. В двух этнических группах нарушения углеводного обмена не ассоциировались с поражением сонных артерий (таблица 2).

Установлены этнически обусловленные особенности взаимосвязи жесткости сосудистой стенки при АГ с продолжительностью анамнеза данного заболевания. Средний уровень САД среди пациентов с АГ с уменьшенным показателем ЛПИ был выше среди шорцев по сравнению с представителями некоренной национальности и составил $168,7 \pm 3,9$ мм рт.ст. против $156,0 \pm 3,5$ мм рт.ст. ($p=0,026$). Средний уровень ДАД в двух группах статистически значимо не различался – $96,8 \pm 2,2$ мм рт.ст. против $90,9 \pm 2,7$ мм рт.ст. ($p=0,098$), соответственно.

При обследовании когорты шорцев с АГ различных степеней выявлено снижение шанса изменения показателя ЛПИ среди больных 1-й степени (6,8%) [ОШ 95%ДИ 0,34 (0,15-0,76), $p=0,006$]. Риск поражения сосудистой стенки среди больных АГ 2-й степени статистически был незначим (13,0%) [ОШ 95%ДИ 1,07 (0,51-2,24), $p=0,861$]. Отношение шансов выявить лиц с измененной жесткостью сосудистой стенки было выше среди пациентов АГ 3-й степени (24,2%) [ОШ 95%ДИ 3,10 (1,49-6,46), $p=0,002$]. При обследовании когорты некоренного населения ассоциативной связи между степенью АГ и измененным ЛПИ выявлено не было. Среди больных АГ 1-й степени число респондентов с данным ПОМ составило 8,3% [ОШ 95%ДИ 0,49 (0,20-1,16), $p=0,099$]; среди пациентов АГ 2-й степени – 13,1% [ОШ 95%ДИ 1,26 (0,51-3,13), $p=0,612$]; среди пациентов АГ 3-й степени – 20,7% [ОШ 95%ДИ 2,38 (0,86-6,60), $p=0,089$], соответственно.

Доля обследованных с уменьшенным ЛПИ среди больных

АГ с давностью анамнеза заболевания до 5 лет была ниже у лиц коренной национальности, чем у обследованных некоренной этнической группы: 23% и 15,6% ($p=0,028$). В популяционном анализе выборки, включающей лиц с АГ, показал влияние длительности течения данного заболевания на ЛПИ. Отношение шансов уменьшения ЛПИ среди пациентов с продолжительностью АГ до 5 лет было ниже [ОШ 95%ДИ 0,14 (0,02-1,04), $p=0,025$]. Увеличение же длительности анамнеза АГ не повышало риск выявить данное ПОМ: процент лиц с уменьшенным ЛПИ среди обследованных с давностью анамнеза 5-10 лет составил 16,1% [ОШ 95%ДИ 1,58 (0,78-3,24), $p=0,204$], среди лиц с длительностью течения АГ более 10 лет – 13,3% [ОШ 95%ДИ 1,16 (0,58-2,35), $p=0,673$]. В когорте некоренной национальности ассоциации между длительностью анамнеза АГ и изменением показателя ЛПИ не выявлено. Среди больных с продолжительностью АГ до 5 лет доля респондентов с пониженным ЛПИ составила 15,6% [ОШ 95%ДИ 1,61 (0,62-4,17), $p=0,319$], среди пациентов продолжительностью АГ 5-10 лет – 12,8% [ОШ 95%ДИ 1,19 (0,44-3,18), $p=0,733$], среди пациентов с длительностью анамнеза более 10 лет – 9,2% [ОШ 95%ДИ 0,62 (0,26-1,45), $p=0,268$], соответственно.

В когорте шорцев среди пациентов с повышенным уровнем АД возраст ассоциировался с уменьшенным показателем ЛПИ. Так, процент пациентов с АГ и данным ПОМ среди лиц младшей возрастной когорты составил 17,7% [ОШ 95%ДИ 1,59 (0,61-4,16), $p=0,338$]. Отношение шансов к снижению выявления пациентов с АГ и измененным ЛПИ среди лиц средней возрастной когорты было 8,1% [ОШ 95%ДИ 0,36 (0,18-0,75), $p=0,005$]. Риск выявить уменьшенный ЛПИ среди лиц старшей возрастной когорты повышался до 20,0% [ОШ 95%ДИ 2,33 (1,14-4,78), $p=0,023$]. У представителей некоренной национальности взаимосвязи между возрастом и данным ПОМ выявлено не было. Доля больных АГ с уменьшенным ЛПИ среди респондентов младшей возрастной когорты составила 21,7% [ОШ 95%ДИ 2,47 (0,82-7,41), $p=0,097$], среди респон-

Таблица 2. Ассоциации ТИМ с факторами риска ССЗ в зависимости от этнического фактора

Признаки	Некоренное население				Шорцы				P
	P	%	ОШ	ДИ	P	%	ОШ	ДИ	
18-44 лет	58,8	0,0001	0,13	0,04-0,40	66,7	0,0001	0,06	0,02-0,22	0,618
45-64 лет	89,4	0,484	1,44	0,52-3,98	95,7	0,147	2,35	0,72-7,72	0,084
> 65 лет	97,4	0,035	6,88	1,02-53,83	100	0,027	-	-	0,239
Курение	79,0	0,297	0,60	0,23-1,57	98,5	0,042	6,54	1,03-51,82	0,0006
Женский пол	84,4	0,953	1,03	0,40-2,62	93,9	0,837	1,14	0,33-3,94	0,019
Мужской пол	84	0,953	0,97	0,38-2,48	93,1	0,837	0,88	0,25-3,04	0,133
НМТ	73,9	0,138	0,45	0,16-1,31	91,0	0,215	0,48	0,15-1,57	0,031
ИМТ	82,1	0,660	0,80	0,30-2,13	98,3	0,072	5,50	0,69-43,62	0,004
ОЖ	88,1	0,137	1,96	0,80-4,83	92,2	0,609	0,72	0,21-2,51	0,453
↑ОТ	85,1	0,606	1,53	0,57-4,12	95,8	0,225	0,91	0,60-1,37	0,11
↑ОХС	85,6	0,711	1,24	0,40-3,78	97,5	0,024	5,11	1,08-24,08	0,001
↓ХС-ЛПВП	83,0	0,929	0,95	0,34-2,71	95,5	0,474	0,42	0,04-4,85	0,152
↑ХС-ЛПНП	91,7	0,008	4,26	1,37-13,21	98,8	0,253	3,76	0,33-42,71	0,041
↑ТГ	86,2	0,547	1,37	0,49-3,79	93,6	0,583	0,66	0,12-3,57	0,278
Гипергликемия	80,5	0,279	0,57	0,21-1,58	91,4	0,220	0,39	0,08-1,84	0,177
НТГ	75,0	0,391	0,48	0,09-2,62	100	0,498	-	-	0,110

Таблица 3. Ассоциации ЛПИ с факторами риска ССЗ в зависимости от этнического фактора

Признаки	Некоренное население				Шорцы				P
	P	%	ОШ	ДИ	P	%	ОШ	ДИ	
18-44 лет	21,7	0,097	2,47	0,82-7,41	17,7	0,338	1,59	0,61-4,16	0,701
45-64 лет	7,6	0,053	0,43	0,18-1,03	8,1	0,005	0,36	0,18-0,75	0,084
> 65 лет	14,3	0,348	1,51	0,63-3,60	20,0	0,023	2,33	1,12-5,78	0,354
Курение	11,8	0,919	1,05	0,39-2,81	11,1	0,620	0,82	0,38-1,79	0,906
Женский пол	13,9	0,450	1,40	0,58-3,39	15,5	0,334	1,43	0,69-2,98	0,781
Мужской пол	10,3	0,450	0,71	0,29-1,72	11,3	0,334	0,69	0,37-1,45	0,754
НМТ	10,3	0,808	0,87	0,28-2,70	14,3	0,431	1,32	0,66-2,66	0,518
ИМТ	16,7	0,156	1,89	0,78-4,62	12,5	0,988	0,99	0,47-2,12	0,488
ОЖ	9,3	0,290	0,63	0,27-1,49	9,6	0,377	0,68	0,28-1,62	0,951
↑ОТ	10,9	0,713	0,84	0,33-2,15	9,7	0,123	0,58	0,28-1,17	0,738
↑ОХС	7,0	0,758	1,28	0,27-6,11	4,4	0,107	0,41	0,14-1,25	0,31
↓ХС-ЛПВП	10,0	0,107	3,00	0,75-12,07	7,0	0,473	1,58	0,45-5,63	0,552
↑ХС-ЛПНП	5,8	0,621	0,72	0,19-2,67	3,6	0,153	0,42	0,12-1,43	0,428
↑ТГ	9,1	0,107	3,35	0,71-15,77	7,3	0,539	1,42	0,46-4,41	0,665
Гипергликемия	5,8	0,988	1,01	0,24-4,21	4,8	0,813	0,82	0,17-3,98	0,829
НТГ	14,3	0,149	3,24	0,60-17,35	12,5	0,200	2,77	0,55-14,12	0,866

дентов средней возрастной когорты – 7,6% [ОШ 95%ДИ 0,43 (0,18-1,03), p=0,053], среди респондентов старшей возрастной когорты – 14,3% [ОШ 95%ДИ 1,51 (0,63-3,60), p=0,348], соответственно. Ассоциации между остальными факторами риска ССЗ и ПОМ в виде изменения ЛПИ выявлено не было (таблица 3).

Обсуждение

Анализ литературы свидетельствует о том, что органное поражение при АГ – результат комплексного воздействия таких факторов, как возраст, пол, ожирение, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, курение и особенности течения самой АГ (ее степени, длительности) [28, 29].

В настоящее время ГЛЖ рассматривают как независимый предиктор ранней сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Распространенность данного функционального изменения миокарда в популяции достигает 13,3 на 1 тыс. человек (NHANES II). В настоящем исследовании распространенность ГЛЖ у пациентов с АГ составила 51,9% среди шорцев и 41,7% среди представителей некоренной национальности. Менее высокая частота увеличенной массы миокарда у пациентов с АГ получена С.К. Малютиной с соавторами (2011 г.) при обследовании городской популяции Западной Сибири (33,8%) [30]. Основными факторами, влияющими на наличие ГЛЖ при АГ в коренной этнической группе, оказались степень и давность течения данного заболевания, курение; в некоренной этнической группе – давность анамнеза АГ, абдоминальное ожирение и ГТГ. Согласно данным литературы, частота ГЛЖ увеличивается параллельно росту цифр АД и длительности течения АГ [31]. Некоторые работы демонстрируют несоответствие степени гипертрофических изменений миокарда тяжести АГ, уровню АД и длительности течения данного заболевания [32]. В нашем исследовании была установлена

ассоциация ГЛЖ с курением в коренной когорте и с абдоминальным ожирением и ГТГ в некоренной когорте. Взаимосвязи курения со структурными изменениями сердца были установлены и британскими исследователями (Школа Медицины Royal Free and University College, Лондон): обследовали 309 призывников до и после 12-недельных физических тренировок с определением ММЛЖ. Средние значения данного показателя на фоне тренировок были достоверно выше среди курящих и бывших курильщиков, чем среди лиц, никогда не куривших [33]. Данные литературы описывают и влияние ожирения, включая абдоминальное, на формирование ГЛЖ [34, 35]. В исследованиях последних лет показано, что липидиндуцированные изменения клеточного гомеостаза обуславливают модификацию межклеточных взаимодействий и инициируют каскад молекулярно-клеточных превращений, которые определяют ремоделирование органов и тканей [36]. ГЛЖ при развитии дислипидемии сопровождается реорганизацией волоконного каркаса и основного вещества миокарда [37].

АГ является одним из главных факторов, влияющих на изменение сосудистой стенки [27]. Следует отметить, что поражение сонных артерий при АГ в коренной этнической группе шорцев зависело от возраста, курения, ГХС; в некоренной этнической группе – от давности анамнеза АГ, возраста и гипер-betaхолестеринемии. Факторами, влияющими на изменение показателя ЛПИ при АГ в коренной этнической группе, оказались степень АГ и возраст. Аналогичные данные получены Т.Ю. Кузнецовой с соавторами (2006 г.): основными маркерами, определяющими изменение артерий при АГ, оказались возраст, пол, давность АГ, степень АГ, курение, дислипидемия и ожирение [38]. Большинство исследований показывают, что утолщение сосудистой стенки достоверно увеличивается с возрастом [39-41]. Курение негативно влияет на показатели эластичности сосудов [42]. Рядом исследований представлены данные о связи ТИМ с нарушениями липидного обмена [43, 44]. Хотя многие работы демонстрируют взаимосвязь

между нарушением углеводного обмена (гликемией натощак, НТГ) и изменением стенки сонных артерий как следствие комбинации генетических, метаболических и гормональных изменений [45-47], в нашем исследовании данной ассоциации не выявлено.

Выводы

1. Частота поражений органов-мишеней (ГЛЖ и ТИМ) у пациентов с АГ выше в популяции шорцев по сравнению с некоренным населением.

2. С развитием ГЛЖ ассоциируются степень, давность течения АГ и курение в коренной этнической группе, давность анамнеза данного заболевания, абдоминальное ожирение и гипертриглицеридемия – в некоренной группе.

3. С поражением сонных артерий ассоциируются возраст, курение, гиперхолестеринемия в когорте шорцев, давность анамнеза АГ, возраст, гипербетахолестеринемия – в когорте некоренного населения.

4. Изменение показателя ЛПИ взаимосвязано со степенью АГ и возрастом в коренной этнической группе.

Список литературы

1. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Либис Р.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2014; 4: 4-14. / Boitsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Libis RA et al. An arterial hypertension among persons of 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. On ESSE research materials. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention. 2014; 4: 4-14. In Russian.
2. Смирнова М.И., Оганов Р.Г., Горбунов В.М., Деев А.Д., Андреева Г.Ф. Скрытая эффективность лечения артериальной гипертонии: частота и предикторы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 6: 11-17. / Smirnova MI, Oganov RG, Gorbunov VM, Deev AD, Andreeva GF. Hidden efficiency of treatment of an arterial hypertension: frequency and predictors. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention 2011; 6: 11-17. In Russian.
3. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Распространенность артериальной гипертонии и особенности ведения больных с артериальной гипертонией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений. Медицинский совет. 2013; 9: 65. / Filippov EV, Jakushin SS. The prevalence of hypertension and particularly the management of patients with hypertension and risk of various cardiovascular complications. Meditsinskiy Sovet = Medical Council 2013; 9: 65. In Russian.
4. Mozaffarain D, Benjamin EJ, Go AS et al. Heart Disease And Stroke Statistics – 2015 Update. Circulation 2015; 131: e29-e322.
5. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 2014; 311(5): 507-520.
6. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний

- в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 10: 4-12. / Chazova IE, Zhernakova IuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Jarovaya EB, Konradi AO, Boitsov SA. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in the Russian population of patients with hypertension. Kardiologiya = Cardiology 2014; 10: 4-12. In Russian.
7. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A et al. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. Arch. Intern. Med 2008; 168: 617-624.
 8. Collier P, Watson CJ, Voon V et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? Eur J Heart Fail 2011; 13(10): 1087-1095.
 9. Inoue M, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, Sasaki H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. Circ J 2009; 73: 549-553.
 10. Klein J, Kawadas P, Prakoura N et al. Renal fibrosis: insight from proteomics in animal models and human disease. Proteomics 2011; 11(4): 805-815.
 11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redan J, Zanchetti A, Bohn M et al. 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 (ECH). J Hypertens 2013; 31(7): 1281-1357.
 12. Guerra F, Mancinelli L, Angelini L, Fortunati M, Rappelli A, Dessi-Fulgheri P et al. The association of left ventricular hypertrophy with metabolic syndrome is dependent on body mass index in hypertensive overweight or obese patients. PLoS One 2011; 6(1): e16630.
 13. Eguchi K, Schwartz JE, Roman MJ, Devereux RB, Gerin W, Pickering TG. Metabolic syndrome less strongly associated with target organ damage than syndrome components in a healthy, working population. J Clin Hypertens (Greenwich) 2007; 9(5): 337-344.
 14. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J 2010; 31: 883-891.
 15. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertens 2012; 30: 1928-1936.
 16. Kristensen SD, Baumgartner H, Casadeiet B et al. Highlights of the 2008 Scientific Sessions of the European Society of Cardiology. Journal of the American College of Cardiology 2008; 52(24): 2032-2042.
 17. Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Гипертрофия левого желудочка: прогностическое значение, патогенез и возможность обратного развития. Фокус на блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6(6): 109-116. Smirnova MD, Ageev FT. Left ventricular hypertrophy: prognostic value, pathogenesis and the ability to reverse development. Focus on angiotensin receptor blockers. Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika = Cardiovascular therapy and prevention 2007; 6(6): 109-116. In Russian.
 18. Барсуков А.В., Багаева З.В., Пролина Е.В., Локшина Т.П., Кичишин В.П., Шустов С.Б. Гипертрофия левого желудочка при

- эссенциальной гипертензии: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения. *Артериальная гипертензия* 2009; 15(4): 436-439. Barsukov AV, Bagaeva ZV, Pronina EV, Kizyshin VP, Lokshina TR, Shustov SB. Left ventricular hypertrophy in essential hypertension: current aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Arterialnaya gipertenziya = Arterial hypertension* 2009; 15(4): 436-439. In Russian.
19. Cuspidi C, Valerio C, Giudici V, Negry F, Sala C, Zanchett LA, JVIancia G. Metabolic syndrome and multiple organ damage in essential hypertension. *Blood Pressure* 2008; 17: 195-203.
 20. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C et al. Cardiac and vascular consequences of prehypertension in youth. *J Clin Hypertens* 2011; 13(5): 332-342.
 21. Davis PH, Dawson JD, Blecha MB et al. Measurement of aortic intima-media thickness in adolescent and young adults. *Ultrasound Me. Biol* 2010; 36(4): 560-565.
 22. Costanzo P, Perrone-Filardi P et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? *J. Am Coll Cardiol* 2010; 56(24): 2006-2020.
 23. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197-208.
 24. Бутрова С.А. Ожирение. Современная тактика ведения больных. *Леч Врач* 2000; 5: 30-33. / Butrova CA Obesity. Modern tactics of the patients. *Lechashii Vrach = Treating Doctor* 2000; 5: 30-33. In Russian.
 25. Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. *The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Standards and Procedures for Measurement in Epidemiologic and Clinical Trials. Second Edition, New and Enlarged.* Springer, London Dordrecht Heidelberg New York, 2010.
 26. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am. J Cardiol.* 1986; 57(6): 450-458.
 27. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
 28. Coutinho T, Turner ST, Kullo I. Aortic pulse wave velocity is associated with measures of subclinical target organ damage. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011; 4(7): 754-761.
 29. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Сафарова А.Ф., Моисеев В.С. Эхокардиографическая оценка фиброза миокарда у молодых мужчин с артериальной гипертензией и разными типами ремоделирования левого желудочка. *Кардиология* 2011; 2: 34-39. / Kobalava ZD, Kotovskaya JV, Safarova AF, Moiseev VS Echocardiographic assessment of myocardial fibrosis in young men with hypertension and different types of left ventricular remodelling. *Kardiologiya = Cardiology* 2011; 2: 34-39. In Russian.
 30. Малутина С.К., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней: прогностическое значение гипертрофии миокарда в Сибирской популяции. *Бюллетень СО РАМН* 2011; 31(5): 53-58. / Malyutina SK, Ryabikov AN, Shakhmatov SG. Arterial hypertension and target organ damage: the prognostic value of myocardial hypertrophy in the Siberian populations. *Byulleten SO RAMN= Bulletin SO RAMS* 2011; 31 (5): 53-58. In Russian.
 31. Frigo G, Bertolo O, Roman E et al. Relationship of left ventricular mass with clinic blood pressure measured over a six month period vs. ambulatory blood pressure (abstract). *J Hypertens* 2000; 18(2): 44.
 32. Lewis J, Maron B Diversity of patterns of hypertrophy in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1990; 65(13): 874-881.
 33. Payne JR, Eleftheriou KI, James LE, Hawe E, Mann J, Stronge A, Kotwinski P. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. *HEART* 2006; 92(12): 1784-1788.
 34. Александров А.А. Кухаренко С.С. Миокардиальные проблемы ожирения. *Рос. кард. журнал.* 2006; 2(58): 1-17. / Alexandrov AA, Kucherenko SS. Myocardial the problem of obesity. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal= Russian Journal of Cardiology.* 2006; 2 (58): 1-17.
 35. Horio T, Suzuki M, Suzuki K, et al: Pioglitazone improves left ventricular diastolic function in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 949-957.
 36. Wende AR, Symons JD, Abel ED Mechanisms of lipotoxicity in the cardiovascular system. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14: 517-531.
 37. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacol Res* 2008; 58(2): 88-111.
 38. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Цымлякова Л.С., Кириллова А.В., Гусев А.В., Дуданов И.П. Оценка тяжести поражения сосудов при артериальной гипертензии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2006; 4: 54-63. / Kuznetsova TY, Gavrillov DV Tsymbalova LS, Kirillova AV, Gusev AV, Dudanov IP. Assessment of the severity of vascular damage in hypertension. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya= Regional circulation and microcirculation* 2006; 4: 54-63. In Russian.
 39. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement – a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis* 2003; 166(2): 303-309.
 40. Li AE, Kamel I, Rando F et al. Using MRI to assess aortic wall thickness in the multiethnic study of atherosclerosis: distribution by race, sex, and age. *Am J Roentgenol* 2004; 182 (3): 593-597.
 41. McEnery CM, Yasmin, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effect on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-1760.
 42. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker-Boudier H et al. Short- and longterm effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1881-1886.
 43. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arteriocler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070-2075.
 44. Wilkinson IB, Prasad K. Hall IR et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1005-1011.
 45. Schram MT, Henry RM, Van Dijk RA et al. Increased central arterial stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn study. *Hypertension* 2005; 43: 176-181.
 46. Schram MT, Schalwijk CG, Bootsma AH et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005; 46: 232-237.
 47. McElevay OD, McCallum RW, Petrie JR et al. Higher carotidradial pulse wave velocity in healthy offspring of patients with Type 2 diabetes. *Diab Med* 2004; 21(3): 262-266.

ОПЫТ АМБУЛАТОРНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕВЕДЕННЫХ ИЗ СТАЦИОНАРОВ, НЕ ИМЕЮЩИХ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ

Ю.В. Данилушкин, Ю.Г. Матчин, Н.С. Шамрина, Р.В. Атанесян, А.Б. Басинкевич, Д.С. Бубнов, Ф.Т. Агеев

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

THE EXPERIENCE OF OUTPATIENT CORONARY STENTING IN PATIENTS DIRECTED FROM HOSPITALS WITHOUT THEIR OWN CATHETERIZATION LABORATORIES

Y.V. Danilushkin, Y.G. Matchin, N.S. Shamrina, R.V. Atanesyan, A.B. Basinkevich, D.S. Bubnov, F.T. Ageev

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить безопасность проведения амбулаторного эндоваскулярного лечения коронарных артерий больным, находящимся на лечении в учреждениях, не имеющих ангиографических лабораторий, с последующим переводом в направивший стационар.

Материалы и методы: в исследование было включено 802 пациента, которые с января 2010 г. по октябрь 2014 г. были направлены на эндоваскулярное лечение коронарных артерий из больниц, имеющих кардиологические отделения и блоки интенсивного наблюдения, но при этом не оснащенных рентген-ангиографическими лабораториями. Средний возраст пациентов составил $60,6 \pm 8,2$ лет; 586 (73%) были мужчины. 322 (40%) больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и 480 (60%) страдали хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС).

Результаты: успех процедуры был достигнут у 787 (98%) из 802 больных. У 15 (2%) больных процедура была безуспешной. У 7 (1%) имел место ТБКА-ассоциированный не-Q инфаркт миокарда, диагностированный по динамике кардиоспецифических ферментов. Серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений во время процедуры и обратной госпитализации в направившее учреждение не было. Незапланированная госпитализация зарегистрирована у 8 (1%) из 802 больных. При сравнении групп больных с ОКС и ХИБС не отмечалось статистически достоверной разницы в успехе процедуры и частоте осложнений.

Заключение: проведение эндоваскулярного лечения коронарных артерий пациентам, проходящим стационарное лечение в кардиологических стационарах, не имеющих лаборатории ангиографии, с обратным переводом в направившее учреждение в тот же день является безопасным, сопряжено с высокой долей успеха процедуры и низкой частотой осложнений. Этот подход одинаково безопасен как для больных,

ABSTRACT

Aim: to study the safety of outpatient coronary stenting in the group of patients, directed from hospitals without catheterization laboratories with the same-day discharge back to the referring hospital.

Subjects and methods: 802 patients, directed from hospitals with cardiology departments and intensive care units but without catheterization laboratories, which underwent coronary stenting from January 2010 till October 2014 were included in the study. Mean age was $60,6 \pm 8,2$ years, 586 (73%) of patients were male. 322 (40%) patients had acute coronary syndrome (ACS) medically stabilized at most, and 480 (60%) - chronic ischemic heart disease (CIHD).

Results: procedure was successful in 787 (98%) patients. In 15 (2%) cases it was unsuccessful. 7 (1%) patients after procedure had an enzymatically determined non-Q wave myocardial infarction. There were no major cardiovascular complications during the procedure, and after transfer back to the referring hospital. 8 (1%) patients were admitted for extended observation. There were no statistical difference in the success of the procedure and the frequency of complications in groups of patients with ACS and the CIHD.

Conclusion: the outpatient coronary stenting in the group of patients, directed from hospitals without catheterization laboratories, with same-day discharge back to the referring hospital is a safe procedure with high rate of success and low rate of complications. This approach is equally safe for the patients with chronic ischemic heart disease, and patients with acute coronary syndrome after preliminary stabilization of the patient.

Key words: outpatient coronary stenting, interventional cardiology

находящихся на лечении в направившем учреждении по поводу хронической ишемической болезни сердца, так и для пациентов с острым коронарным синдромом после предварительной медикаментозной стабилизации состояния больного.

Ключевые слова: стентирование коронарных артерий, амбулаторно, безопасность.

Сведения об авторах

Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-68-53. E-mail: yumatchin@gmail.com
Шамрина Наталья Сергеевна	врач кардиолог лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-69-83. E-mail: n.s.shamrina@rambler.ru
Атанесян Руслан Вагифович	к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, Тел. 8(495) 414-69-83. E-mail: atarus@bk.ru
Басинкевич Арина Борисовна	к.м.н., заведующая консультативно-поликлиническим отделением НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-66-31. E-mail: abasinkevich@yandex.ru
Бубнов Дмитрий Сергеевич	врач кардиолог лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-53-07. E-mail: bubnowdima@mail.ru
Агеев Файль Таипович	д.м.н., руководитель научно-диспансерного отдела НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-63-41. E-mail: ageev@cardio.ru
Ответственный за связь с редакцией: Данилушкин Юрий Владимирович	врач анестезиолог-реаниматолог лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России. Тел.: 8-495-414-69-83. E-mail: dan734@mail.ru

Введение

Сердечно - сосудистые заболевания занимают в России первое место среди причин смерти, смертность от них в 2014 г. составила более 1 млн. человек [1]. В связи с этим в последние годы борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями отводится важное место. Для лечения ишемической болезни сердца (ИБС), помимо медикаментозной терапии, широко используются высокотехнологичные методы, среди которых наиболее распространенными и эффективными являются рентгеноэндоваскулярные методы [2-5].

Создание во всех стационарах кардиологического профиля ангиографических лабораторий является в настоящее время трудно выполнимой и дорогостоящей задачей. Одним из возможных путей решения этой проблемы является разработка новых стационарзамещающих технологий оказания высокотехнологичной медицинской помощи, таких как амбулаторное проведение диагностической коронарографии (КАГ) и эндоваскулярного лечения пациентам, находящимся на лечении в стационарах, не имеющих собственных ангиографических лабораторий, на базе лабораторий в специализированных учреждениях с последующим переводом в направивший стационар [6].

В отечественной литературе отсутствуют данные о безопасности проведения эндоваскулярного лечения коронарных артерий в амбулаторных условиях с последующим переводом в направивший стационар для дальнейшего лечения. Kosh и соавт. [7] из Академического Медицинского Центра гор. Амстердам в своем исследовании показал, что выполнение эндоваскулярного лечения коронарных артерий амбулаторно с последующим краткосрочным (4-х часовым) наблюдением и переводом в направившее учреждение безопасно. В других исследованиях зарубежных авторов было показано, что проведение ангиопластики со стентированием амбулаторно лучевым доступом у пациентов из группы низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, получающих антиагреганты, безопасно и имеет значительные преимущества благодаря сокращению срока пребывания больного в стационаре и увеличению оборота койки [8-12]. Также данная методика делает эндоваскулярное лечение коронарных артерий более доступным для населения, а работу ангиографических лабораторий более эффективной.

Материалы и методы

В исследование было включено 802 пациента, которые с января 2010 г. по октябрь 2014 г. были направлены в лабораторию рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НДО РКНПК им. А.Л. Мясникова для проведения диагностической КАГ и эндоваскулярного лечения. Все больные были направлены из лечебных учреждений г. Москвы и Московской области, имеющих кардиологические отделения и блоки интенсивного наблюдения, но при этом не оснащенные рентген-ангиографическими лабораториями. Все учреждения располагались в пределах 1 часа езды на санитарном транспорте от РКНПК.

Клиническая и ангиографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, n=802

	n	%
Средний возраст, лет	60,6±9,9	
Мужчины	586	73
ИМ давностью менее 1 месяца	181	23
НС	141	17
ПИКС	329	41
Стенокардия напряжения I-II классов	131	16
Стенокардия напряжения III-IV классов	349	44
Артериальная гипертония	733	91
Сахарный диабет 2 типа	103	13
ГЛП	637	79
Курение	173	22
Отягощенная наследственность	144	18
ФВ <50%	136	17
Количество пораженных артерий		
1 сосудистое поражение	465	58
2-х сосудистое поражение	273	34
3-х сосудистое поражение	64	8
Окклюзия целевой артерии	28	3,5

Сокращения: ИМ - инфаркт миокарда; НС - нестабильная стенокардия; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; ГЛП - гиперлипидемия; ФВ - фракция выброса

Средний возраст больных составил 60,6±8,2 лет, 586 (73%) больных были мужчины, артериальной гипертонией страдали 733 (91%) пациента, сахарным диабетом – 103 (13%), 173 (22%) - курили, гиперлипидемией страдали 637 (79%) пациентов. 181 (23%) больной находился в направившем учреждении по поводу острого инфаркта миокарда, а 141 (17%) – по поводу нестабильной стенокардии. Характер поражения артерий коронарного русла у больных, включенных в исследование, был следующий: у 465 больных (58%) выявлено поражение одной коронарной артерии, у 273 (34%) - двухсосудистое поражение, у 64 (8%) больных – 3-х сосудистое поражение коронарных артерий. У 28 (3,5%) больных по данным КАГ имелась окклюзия целевой коронарной артерии.

Всем больным на базе направивших учреждений проводилось стандартное обследование, включавшее ЭКГ, про-

бы с дозированной физической нагрузкой или холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ, клиническое и биохимическое исследования крови. Ультразвуковое исследование артерий доступа (лучевых, локтевых, подключичных сегментов с обеих сторон) проводилось в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях НДО РКНПК.

Всем пациентам для исключения язвенной болезни проводилось ФГДС, за 2-3 дня до процедуры проводилось насыщение клопидогрелем до суммарной дозы 600 мг, а также назначался аспирин в дозе 100 мг/сутки. Пациентам, поступившим в направившие больницы по поводу острого коронарного синдрома, проводилась максимально возможная стабилизация клинического состояния медикаментозными препаратами. Больные доставлялись из направившего стационара в РКНПК бригадой скорой медицинской помощи (СМП) утром в день процедуры.

729 (91%) больным проводилась диагностическая коронарография с одномоментным ТБКА со стентированием. 73 (9%) пациента поступали непосредственно для проведения ТБКА со стентированием, с уже имеющимися данными ранее выполненной коронарографии.

КАГ проводилась по стандартной методике через лучевую или локтевую артерии. Для местной анестезии использовался 1-2 мл 1% раствора лидокаина. В интродьюсер для профилактики спазма лучевой артерии внутриаартериально медленно вводилась смесь, состоящая из 250 мкг нитроглицерина и 2,5 мг изоптина. Стентирование проводилось по стандартной методике, после имплантации стента при необходимости проводилась дополнительная дилатация стента с помощью «некомплаентного» баллона. Всем больным внутривенно вводился гепарин из расчета 70 ЕД/кг веса. Через 5 минут после введения гепарина и каждые последующие 30 минут во время процедуры осуществлялся контроль активированного времени свертывания (АВС), при необходимости дополнительно вводился гепарин из расчета 35 ЕД/кг веса для поддержания АВС>350 сек. После процедуры гемостаз не проводился, на место пункции накладывалась давящая повязка на 12-14 ч. Ходьба разрешалась сразу после перевода в палату наблюдения. ЭКГ снималась до процедуры, после ее окончания в палате наблюдения и непосредственно перед выпиской. Больные доставлялись обратно в направивший стационар бригадой СМП через 4-6 ч после проведения ТБКА. Критерии задержки в РКНПК для пролонгированного наблюдения на 1 день были следующими: возникновение выраженной диссекции во время процедуры с субоптимальным результатом ее стентирования, окклюзия боковой ветви, ангиографические признаки пристеночного тромбоза в конце процедуры, перфорация коронарной артерии или, по усмотрению врачей оператора и кардиолога, в связи с другими причинами.

На второй день утром лечащим врачом в направившем стационаре проводилась оценка клинического состояния пациента, проводился анализ креатинина, мочевины крови и кардиоспецифических ферментов. При необходимости больной дополнительно консультировался врачом-оператором лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения РКНПК. Повышение после процедуры уровня кардиоспецифических ферментов более чем в 5 раз вместе с наличием признаков длительной ишемии (≥20 мин) или появление новых зон нарушения сократимости по данным ЭХО-КГ расценивалось как ТБКА-ассоциированный инфаркт миокарда (тип 4 а) [13].

Критериями успеха процедуры были устранение стеноза или реканализация окклюзии без возникновения серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, Q-образующий инфаркт миокарда; острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), экстренное кардиохирургическое вмешательство).

Под незапланированной госпитализацией подразумевались случаи, когда пациент был оставлен под наблюдением на 1-3 дня при первично запланированной выписке в направивший стационар.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ STATISTICA (v.10.0). При описании количественных показателей с нормальным распределением приводились среднее значение (M) и стандартное отклонение (S). При сравнении показателей двух групп использовали критерий t Стьюдента или Вилкоксона. Различия между показателями считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Успех процедуры был достигнут у 787 (98%) из 802 больных. 1 больному в среднем имплантировали $1,5 \pm 0,25$ стента. У 15 (2%) больных процедура была безуспешной. Причиной безуспешности у 12 (80%) больных была невозможность реканализации хронической окклюзии, у 3 (20%) больных невозможность провести через критический стеноз или окклюзию баллонный катетер или стент.

Серьезных сердечно-сосудистых осложнений (смерть, Q-образующий инфаркт миокарда, экстренное аорто-коронарное шунтирование, ОНМК) во время процедуры и обратной госпитализации в направившее учреждение не было. У 7 (1%) пациентов имел место ТБКА-ассоциированный не-Q инфаркт миокарда.

У 1 (0,12%) пациента во время ТБКА левой коронарной артерии возникла атрио-вентрикулярная блокада 3 ст. с замещающим гемодинамически эффективным узловым ритмом. Проводилось лечение 0,1% раствором атропина внутривенно, необходимости в проведении временной электрокардиостимуляции не было. Через 10 ч после процедуры проводимость полностью восстановилась, утром больной был переведен обратно в направивший стационар.

У 6 (0,7%) больных во время процедуры возникла фибрилляция или трепетание желудочков, во всех случаях ритм был восстановлен кардиоверсией, после чего процедура была успешно завершена (табл 2).

Частота осложнений со стороны места пункции была низкой. Гематомы в месте пункции лучевой или локтевой артерии имели место у 5 (0,6%) больных (не потребовали специального лечения), у 1 (0,12%) больного после процедуры в месте пункции лучевой артерии возникла пульсирующая гематома, которая была устранена путем мануальной компрессии под ультразвуковым контролем. У 1 (0,12%) больного процедура осложнилась артерио-венозной фистулой в месте пункции лучевой артерии, которая после нескольких безуспешных попыток закрытия методом мануальной компрессии была устранена хирургическим путем под местной анестезией.

Бессимптомная окклюзия лучевой или локтевой артерии возникла у 7 (0,9%) больных после процедуры и не потребовала специального лечения, из них у 3 (43%) больных проходимость артерии спонтанно восстановилась в течение первых трех месяцев после процедуры (табл. 3).

Таблица 2. Успех процедуры и сердечно-сосудистые осложнения у больных после ТБКА с выпиской в другие стационары, n=802

	n	%
Успешное завершение процедуры	787	98
Смерть	0	0
Q-образующий инфаркт миокарда	0	0
Не Q-образующий инфаркт миокарда	7	1
Экстренное хирургическое вмешательство	0	0
Фибрилляция желудочков*	6	0,7
Преходящая атрио-вентрикулярная блокада 3 ст.	1	0,12
Перфорация коронарной артерии	1	0,12
ОНМК	0	0
Всего сердечно-сосудистых осложнений	16	1,9

Сокращения: ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

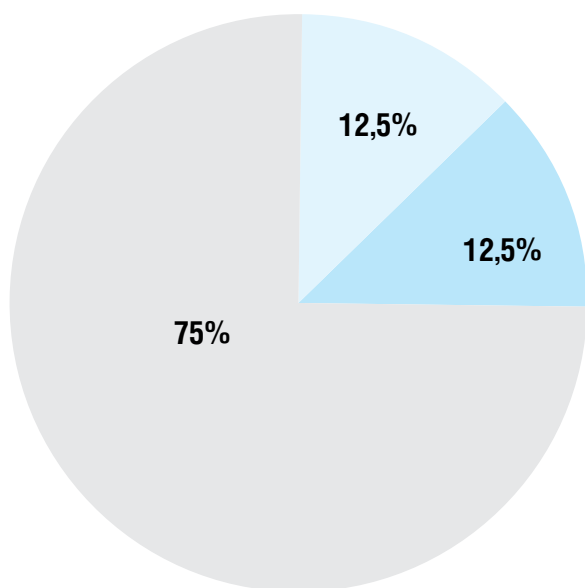
* - во всех случаях ритм был успешно восстановлен кардиоверсией

Таблица 3. Периферические осложнения у больных после ТБКА с выпиской в другие стационары, n=802

	n	%
Осложнения со стороны места пункции, всего	14	1,7
Кровотечения из места пункции	0	0
Гематома диаметром более 5 см	5	0,6
Тромботическая окклюзия артерии доступа (лучевой или локтевой)	7	0,9
Пульсирующая гематома места пункции	1	0,12
Артериовенозная фистула	1	0,12

Незапланированная госпитализация на 1 ночь в БИТ РКНПК проводилась у 8 (1%) из 802 больных. Самой частой причиной незапланированной госпитализации было возникновение во время ТБКА затяжных ангинозных болей, потребовавших введения наркотических анальгетиков (у 6 (75%) из 8 больных). У 1 (12,5%) больной причиной госпитализации стало возникновение после имплантации стента в окклюзию проксимального сегмента ПКА перфорации коронарной артерии II типа по классификации Ellis, которая была успешно закрыта длительным (в течение 15 мин) раздуванием баллона низким давлением. В дальнейшем проводилось динамическое наблюдение в БИТ с ЭХОКГ – контролем, на котором признаков гемоперикарда выявлено не было, и утром больная была переведена обратно в направивший стационар. У 1 (12,5%) больной причиной незапланированной госпитализации послужило возникновение преходящей полной атриовентрикулярной блокады во время процедуры (тот же больной, который был описан в разделе «осложнения») (рис. 1).

Рисунок 1. Незапланированная госпитализация в РКНПК после ТБКА с выпиской в другие стационары n=8 (1% из 802 больных)



- Перфорация коронарной артерии II типа по Ellis
- Преходящая а-в блокада 3 ст.
- Затяжные ангинозные боли во время процедуры

Продолжительность пребывания в направившем учреждении до направления на эндоваскулярное вмешательство у больных с ОКС составила 14±4 суток, продолжительность госпитализации до направления на эндоваскулярное лечение у больных с ХИБС составляло 4±1,1 суток. Общая продолжительность пребывания больного в РКНПК после проведения ТБКА составила 4,5±1,9 ч. Продолжительность наблюдения в направившем учреждении после неосложненной ТБКА у больных с ОКС составляла 4±1,2 суток, а у больных с ХИБС - 2±0,5 суток.

Таблица 4. Сравнительная характеристика исходных клинических и ангиографических показателей у больных с ОКС и больных с ХИБС

Характеристики	Больные с ОКС менее 1 мес., n=322	Больные с ХИБС, n=480	p
Средний возраст, лет	59,6±10,5	61,3±9,6	0,018
Мужчины	247 (77%)	339 (71%)	0,07
Отягощенная наследственность	67 (21%)	77 (16%)	0,09
Артериальная гипертензия	287 (89%)	446 (93%)	0,068
Сахарный диабет 2 типа	26 (8%)	77 (16%)	0,001
Гиперлипидемия	252 (78%)	385 (80%)	0,55
Курение	67 (21%)	106 (22%)	0,8
Постинфарктный кардиосклероз	57 (18%)	272(57%)	<0,0001
ФВ <50%	84 (26%)	52 (11%)	<0,0005
Количество пораженных артерий			
1 сосудистое поражение	216 (67%)	249 (52%)	<0,0005
2-х сосудистое поражение	93 (29%)	180 (37%)	0,023
3-х сосудистое поражение	13 (4%)	51 (11%)	<0,0007
Окклюзия целевой артерии	19 (6%)	9 (2%)	0,0055
Среднее количество стентов на 1 больного	1,4±0,2	1,6±0,4	<0,005

Нами проводился анализ результатов эндоваскулярного лечения больных, находившихся в направившем стационаре с диагнозом острого коронарного синдрома(ОКС) (n=322). Из них у 181 (56%) пациента был установлен диагноз «острый инфаркт миокарда», а у 141 (44%) больного - «нестабильная стенокардия». Тромболитическая терапия проводилась в 58 (32%) случаях от общего количества больных с ОИМ. В группе сравнения вошли пациенты, находившиеся в направившем стационаре по поводу хронической ишемической болезни сердца (n=480).

Сравнительная характеристика клинических и ангиографических показателей больных с ОКС (n=322) и ХИБС (n=480) представлена в таблице 4.

В группе больных с хронической ИБС было статистически достоверно больше пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и меньше больных с фракцией выброса <50%, чем в группе пациентов с ОКС. По ангиографическим характеристикам в группе больных ХИБС чаще, чем в группе ОКС, встречались пациенты с 2-х и 3-х сосудистым поражением коронарных артерий. Кроме того, среднее количество стентов на 1 больного было выше в группе с ХИБС.

Нами проведено сравнение результатов ТБКА и количества осложнений в группах больных ОКС (n=322) и ХИБС (n=480), результаты представлены в таблице 5.

При сравнительном анализе не отмечалось статистически достоверных различий в успехе процедуры, а также частоте осложнений, как сердечно-сосудистых, так и со стороны места пункции. В группе больных ОКС чаще возникали фибрилляции желудочков во время стентирования, однако во всех случаях ритм был восстановлен и процедура успешно завершена. Частота незапланированной госпитализации также была одинаковой. Средняя продолжительность процедуры и время рентгеновского облучения были достоверно выше в группе больных с ХИБС (таблица 5). В качестве примера приведем 2 клинических случая выполнения ТБКА пациентам, переведенным из другого стационара.

Таблица 5. Сравнение результатов процедуры и количества осложнений в группах больных ОКС (n=322) и ХИБС (n=480)

	Больные ОКС (n=322)	Больные ХИБС (n=480)	p
Успех процедуры	313 (97%)	474 (99%)	0,07
Сердечно-сосудистые осложнения после ТБКА			
Смерть	0	0	
Не-Q инфаркт миокарда по данным динамики кардиоспецифических ферментов	3 (0,9%)	4 (0,8%)	0,8
Экстренное хирургическое вмешательство	0	0	
Перфорация коронарной артерии	0	1 (0,2%)	0,81
Фибрилляция желудочков	6 (1,9%)	0	0,009
Преходящая атрио-вентрикулярная блокада 3 ст.	1 (0,3%)	0	0,87
ОНМК	0	0	
Общее количество сердечно-сосудистых осложнений	10 (3%)	5 (1%)	0,07
Осложнения со стороны места пункции	6 (1,9%)	8 (1,7%)	0,95
Незапланированная госпитализация в РКНПК после ангиопластики	3 (0,9%)	5 (1%)	0,89
Средняя продолжительность процедуры, мин	26±4	28±5	<0,0001
Среднее время рентгеновского излучения, мин	8±3	9±4	0,0001
Средний объем введенного контрастного вещества, мл	275±37	280±40	0,07

Сокращения: ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

Клинический случай 1

Больная К., 71 года, бригадой СМП была доставлена в блок кардиореанимации городской клинической больницы г. Москвы с диагнозом нестабильная стенокардия. Из анамнеза: клиника стенокардии напряжения в течение 4 лет, гипертоническая болезнь, сахарный диабет II типа, гиперлипидемия. По данным ЭХО-КГ ФВ-62%. В последующем, за время госпитализации у пациентки, несмотря на адекватно проводимую терапию сохранялись приступы стенокардии при минимальной физической нагрузке и в покое, в связи с чем, больная на 15-е сутки была доставлена в лабораторию рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения РКНПК для проведения КАГ. Направивший стационар расположен в 25 минутах езды на автомобиле от РКНПК. При КАГ выявлен субтотальный стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии и стеноз на 70% в проксимальном сегменте этой же артерии (рис 2а). Было принято решение о проведении эндоваскулярного лечения правой коронарной артерии. После проведения преддилатации в среднем и проксимальном сегментах были имплантированы стенты с лекарственным покрытием диаметром 3,0x24 мм и 3,5x18 мм с хорошим ангиографическим эффектом (рис 2б). Состояние за время наблюдения после процедуры оставалось стабильным, болевой синдром в грудной клетке не рецидивировал. Через 3 часа после завершения процедуры, в удовлетворительном состоянии пациентка была переведена бригадой СМП обратно в направивший стационар. В дальнейшем состояние больной оставалось стабильным, ангинозные боли не рецидивировали, кардиоспецифические ферменты оставались в пределах нормы, через 2 дня больная была выписана домой.

Рисунок 2а. Субтотальный стеноз в среднем сегменте правой коронарной артерии (указан стрелками) и стеноз на 70% в проксимальном сегменте этой же артерии (указан жирными стрелками)

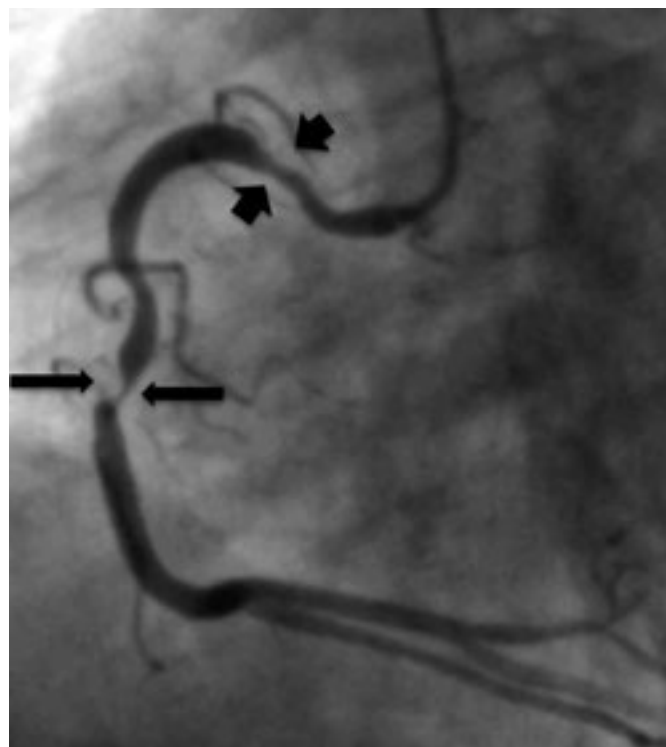
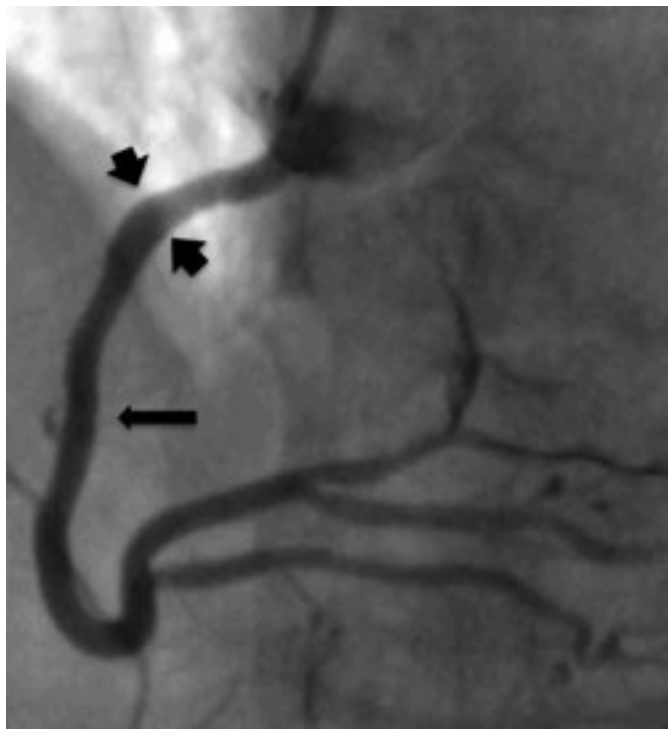


Рисунок 26. Конечный результат после успешной имплантации стентов с лекарственным покрытием 3,0 x 24 мм в проксимальном сегменте и 3,5 x 18 мм в среднем сегменте ПКА (указаны стрелками), остаточный стеноз отсутствует



Клинический случай 2

Больная В., 59 лет, бригадой СМП была доставлена в блок кардиореанимации городской клинической больницы г. Москвы с диагнозом острый инфаркт миокарда нижней локализации 2-х часовой давности. Из анамнеза, клиника стенокардии в течение 5 лет, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия. Сразу после поступления в ГКБ был выполнен тромболитический реперфузия достигнута не была. По данным ЭХО-КГ ФВ-54%. В последующем, за время госпитализации у пациентки имела место клиника ранней постинфарктной стенокардии в связи с чем, больная на 14-е сутки была доставлена в лабораторию рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения РКНПК для проведения КАГ, направивший стационар расположен в 20 минутах езды на автомобиле от РКНПК. При КАГ выявлена свежая тромботическая окклюзия проксимального сегмента правой коронарной артерии (рис 3а); в системе левой коронарной артерии - без критических поражений. Учитывая локализацию ИМ, наличие ранней постинфарктной стенокардии, сохранную фракцию выброса ЛЖ, наличие свежей тромботической окклюзии проксимального сегмента правой коронарной артерии, было принято решение о реканализации окклюзии правой коронарной артерии. После проведения преддилатации (рис 3б) и имплантации стента с лекарственным покрытием 2,75x18 мм при контрольной КАГ в средней части стентированного сегмента выявлена перфорация 2-го типа с образованием ограниченного экстравазата неправильной формы размером 3x3,5 мм без активной струи а также краевая диссекция в проксимальной части стента (рис 3в). Для устранения диссекция в проксимальный сегмент ПКА "конец в конец" успешно выполнена имплантация

второго стента 2.75x14мм (рис 3г). Выполнена продолжительная дилатация области перфорации баллон 2.75x18мм малым давлением 4-5 атм в течении 15 мин с полным устранением явлений перфорации (рис 3д). Одновременно для нейтрализации гепарина внутривенно было введено 5 мг раствора протамина сульфата. В рентгенооперационной выполнена ЭХО-КГ, по результатам которой данных за наличие гемоперикарда не получено. При контрольной коронарографии через 15 минут явления экстравазации не рецидивировали, признаков перфорации и диссекций нет. (рис 3е) Через 30 мин выполнена повторная ЭХО-КГ, данных за наличие жидкости в полости перикарда нет. До утра следующего дня пациентка наблюдалась в блок интенсивного наблюдения РКНПК. Состояние за время наблюдения оставалось стабильным, болевой синдром в грудной клетке не рецидивировал, кардиоспецифические ферменты оставались в пределах нормы. По данным ЭХО-КГ в динамике - признаков гемоперикарда не определялось. В удовлетворительном состоянии пациентка утром следующего дня была переведена бригадой СМП обратно в направивший стационар. В дальнейшем состояние больной оставалось стабильным, ангинозные боли не рецидивировали, через 3 дня больная была выписана домой.

Рисунок 3а. Окклюзия правой коронарной артерии в проксимальном сегменте, указано стрелкой

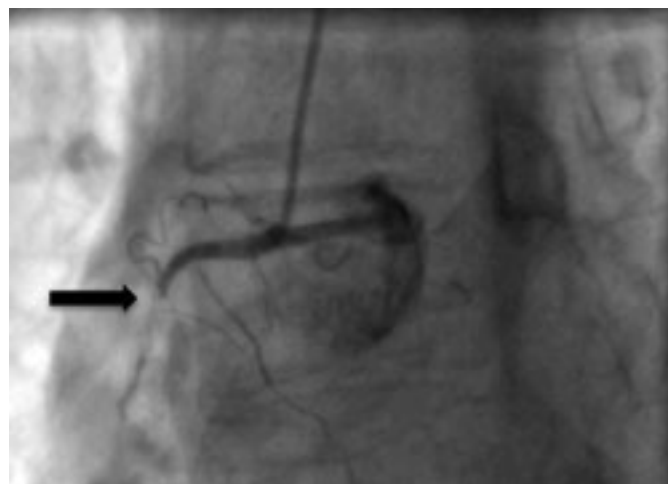


Рисунок 3б. После преддилатации баллоном 1,5 x18 мм давлением 12 атм, сохраняется выраженный остаточный стеноз на протяжении (указан стрелками)

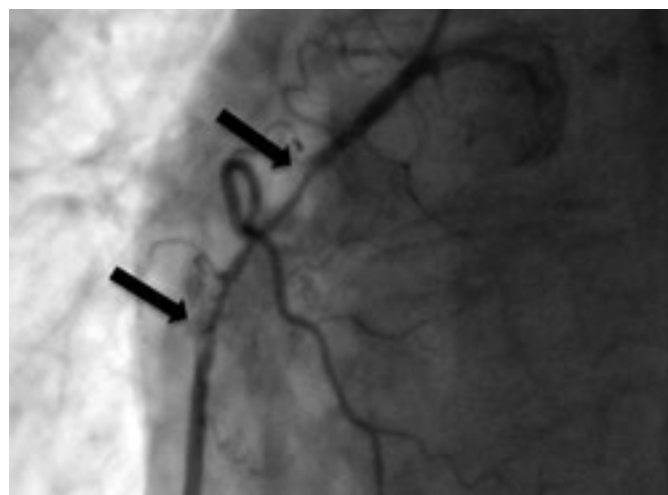


Рисунок 3в. После имплантации стента с лекарственным покрытием 2.75x18 мм развилась перфорация II типа по классификации Ellis с образованием экстравазата неправильной формы размером 3.0x3.5 мм без активной струи (указан стрелками). В проксимальной части стента имеется «краевая» диссекция (указана жирными стрелками)

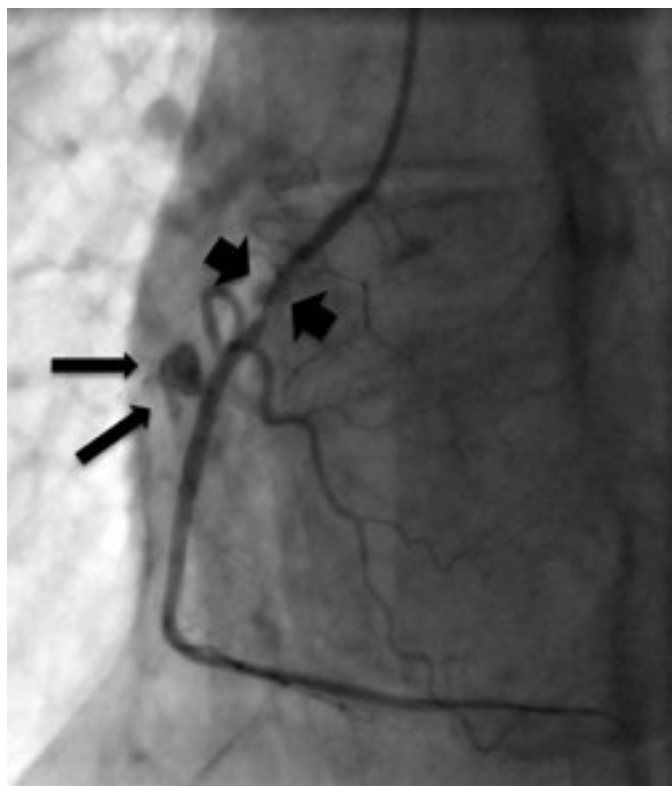


Рисунок 3г. Имплантация 2-го стента с лекарственным покрытием 2.75x14 «конец в конец» (указан стрелками)

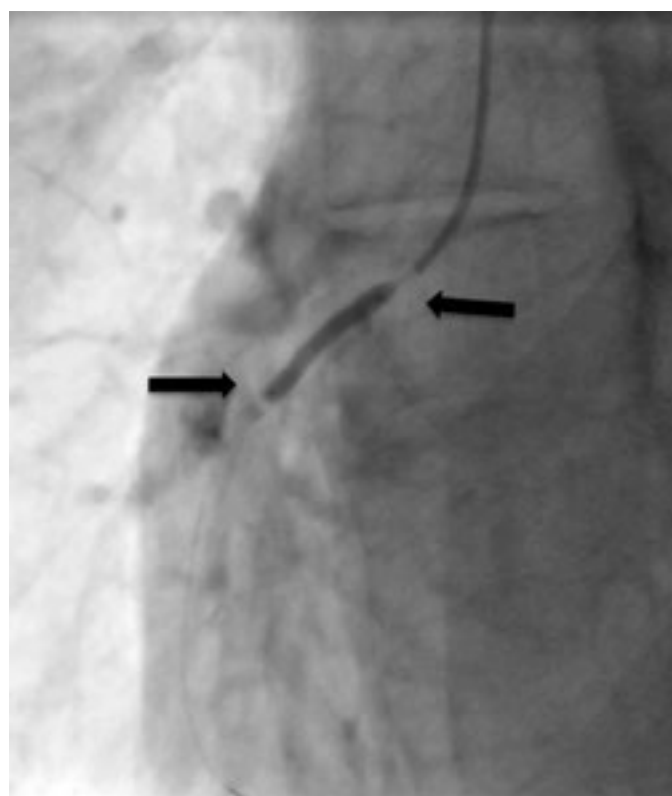
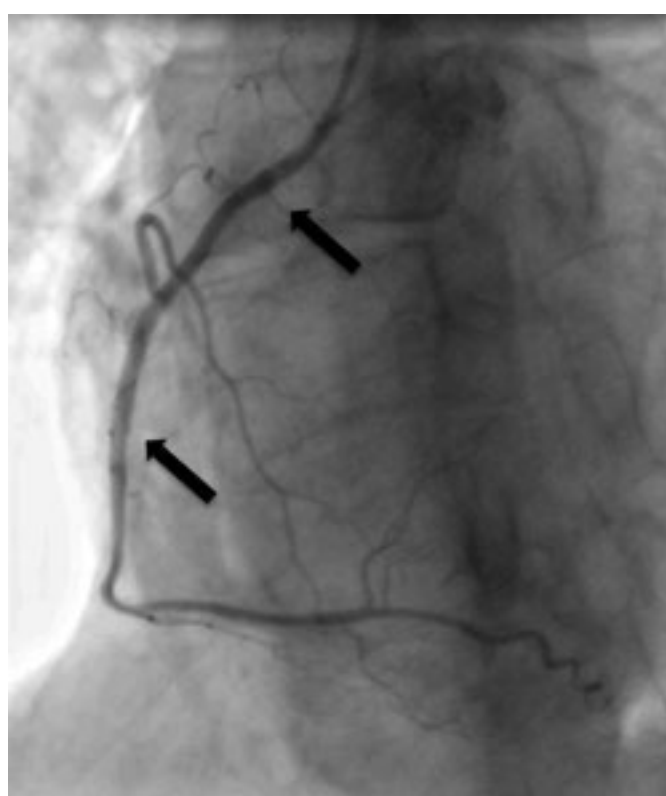


Рис. 3д. Длительная дилатация в течение 15 мин. места перфорации баллоном 2.75x15 мм малым давлением (4-5 атм)



Рис. 3е. Конечный результат. Хороший ангиографический результат процедуры, остаточный стеноз отсутствует, явления перфорации полностью устранены. Стрелками указан стентированный сегмент



Обсуждение

В настоящем исследовании впервые в нашей стране было показано, что проведение эндоваскулярного лечения коронарных артерий амбулаторно последующим переводом в направивший стационар является безопасной и эффективной методикой. В отечественной литературе отсутствуют данные о безопасности проведения эндоваскулярного лечения коронарных артерий в амбулаторных условиях, поэтому результаты можно сравнить только с работами зарубежных авторов. В нашем исследовании процедура была успешной у 787 (98%) больных, что превосходит результаты Kosh и соавт, [7] чье исследование было успешным в 90,8% случаев. Также результаты нашего исследования в значительной степени превосходили таковые в работах зарубежных авторов по количеству успешно выполненных процедур и отличались более низкой частотой осложнений (как сердечно-сосудистых, так и со стороны места пункции) [3-5]. Это отчасти обусловлено тем, что в большинстве зарубежных исследований эндоваскулярные вмешательства выполнялись полностью амбулаторно (с выпиской домой), тогда как в нашей работе больные после процедуры переводились в направившее учреждение, соответственно оставались под врачебным наблюдением в течение последующих нескольких дней, что позволяло смягчить критерии для выписки пациентов из дневного стационара РКНПК. В настоящем исследовании не проводился специальный отбор больных, направленных на эндоваскулярное лечение: 23% больных находились на лечение в направивших лечебных учреждениях в связи с острым инфарктом миокарда, 17,5% больных поступили в больницу по поводу нестабильной стенокардии, у 17% больных было снижение сократительной функции левого желудочка с фракцией выброса менее 50%. Все больные направлялись на проведение эндоваскулярного лечения после максимально возможной стабилизации клинического состояния медикаментозными средствами. Во время проведения исследования частота осложнений была низкой, ни одно из них не носило фатальный характер, все они развивались либо во время процедуры, либо в период наблюдения в БИТ дневного стационара РКНПК, что делало возможным, при необходимости, госпитализировать пациента в РКНПК. Госпитализация потребовалась всего 8 пациентам (1%). После перевода остальных больных в направивший стационар не отмечалось отрицательной динамики их состояния в течение последующих 24 часов. У 7 (1%) пациентов имел место ТБКА-ассоциированный инфаркт миокарда (тип 4а), что меньше при сравнении с результатами других исследований, в работе Kosh и соавт [7] инфаркт миокарда, связанный с проведением процедуры, имел место в 2,6% случаев ($p=0,02$). Кроме того, в нашем исследовании во всех 7 случаях ТБКА-ассоциированный инфаркт был не Q-образующий, т.е. более прогностически благоприятный. Процент периферических осложнений в нашем исследовании был также ниже, чем у зарубежных авторов [10-12], что обусловлено использованием артерий предплечья для обеспечения сосудистого доступа. Нами было проведено сравнение результатов в группе больных с диагнозом ОКС ($n=322$) с результатами пациентов из группы с диагнозом ХИБС ($n=480$). Следует отметить, что в группе больных с ОКС количество пациентов со сниженной фракцией выброса, то есть клинически более тяжелых, было выше, чем в группе больных с ХИБС, тогда как в группе с ХИБС было больше пациентов с 2-х и 3-х сосудистым поражением,

у которых выполнение стентирования сложнее с технической точки зрения. В обеих группах отсутствовали фатальные осложнения, частота других осложнений и незапланированных госпитализаций в РКНПК была одинакова. Таким образом, такой подход одинаково безопасен как у больных на 10-14-е сутки ОКС (при условии стабилизации состояния), так и у пациентов с ХИБС.

Медицинские учреждения, выполняющие эндоваскулярные вмешательства, должны быть оснащены рентгеноперационными и обученным персоналом, а также специальными палатами наблюдения. Кроме того, по современным требованиям, в этих учреждениях должна существовать кардиохирургическая поддержка – отделение сердечно-сосудистой хирургии, выполняющее операции аорто-коронарного шунтирования. Создание во всех больницах кардиологического профиля условий для эндоваскулярного лечения является в настоящее время трудно выполнимой задачей. Одно из решений этой проблемы – разработка новых стационарзамещающих технологий оказания высокотехнологичной медицинской помощи на базе имеющихся специализированных учреждений, направленных на обеспечение населения своевременным и эффективным эндоваскулярным лечением. Амбулаторный подход при проведении эндоваскулярных вмешательств у больных с низким риском развития осложнений за рубежом применяется уже более 20 лет. Эта методика действительно прошла проверку временем, зарекомендовала себя как эффективная и безопасная. К сожалению, в России данная методика не получила на настоящий момент должного развития. Сейчас, когда ресурсы зачастую ограничены, внедрение стационарзамещающих технологий позволит рационализировать оказание высокотехнологичной медицинской помощи больным с ИБС и снизить затраты, связанные с госпитализацией. Кроме того, это позволит увеличить количество операций, выполняемых в рентгенэндоваскулярных лабораториях, и, соответственно, повысить эффективность их работы. Очевидны преимущества внедрения данной методики для пациентов: при амбулаторном подходе доступность эндоваскулярного лечения для населения становится выше, сроки ожидания плановых вмешательств снижаются, равно как и снижается количество неблагоприятных исходов, связанных с закономерным течением ИБС.

Заключение

Проведение транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием коронарных артерий пациентам, проходящим стационарное лечение в кардиологических стационарах, не имеющих лаборатории ангиографии, с обратным переводом в направившее учреждение через несколько часов после процедуры является безопасным с высоким успехом процедуры и низкой частотой осложнений. Этот подход одинаково безопасен как для больных, находящихся на лечении в направившем учреждении по поводу хронической ишемической болезни сердца, так и для пациентов с острым коронарным синдромом после предварительной медикаментозной стабилизации состояния больного.

1. Демографический ежегодник России (Официальное издание федеральной службы государственной статистики) 2000-2014; Стат.сб. Росстат.
2. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране. Кардиологический вестник 2009, том I, №1:5-10. / Chazov E.I., Bojcov S.A. Puti snizhenija serdechno-sosudistoj smernosti v strane. Kardiologicheskij vestnik 2009, tom I, №1:5-10.
3. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2009;360:961-972.
4. Praz L., Cook S., Meier B. et al. Percutaneous coronary interventions in Europe in 2005. *Euro Intervention* 2008; 3: 442-446.
5. Бокерия Л.А., Алекия Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации – 2010. НЦССХ им. Бакулева РАМН 2011; 7-68. / Bokerija L.A., Alekjan B.G. Rentgenjendovaskuljarnaja diagnostika i lechenie zabolevanij serdca i sosudov v Rossijskoj Federacii – 2010. NCSSH im. Bakuleva RAMN 2011; 7-68.
6. Матчин Ю.Г., Привалова О.Б., Привалов Д.В., Затеищиков Д.А., Бойцов С.А. Новый подход к проведению диагностической коронарографии в учреждениях, не имеющих собственных ангиографических лабораторий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 7(8), стр. 51-57. / Matchin Ju.G., Privalova O.B., Privalov D.V., Zatejshhikov D.A., Bojcov S.A. Novyj podhod k provedeniju diagnosticheskoj koronarografii v uchrezhdenijah, ne imejushhijh sobstvennyh angiograficheskijh laboratorij. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika, 2008; 7(8), str. 51-57.
7. Koch K.T., Piek J.J., Prins M.H.; Triage of patients for short term observation after elective coronary angioplasty. *Heart.* 83 2000:557-563.
8. Bertrand O.F., De Larochelière R., Rodés-Gabau J.; A randomized study comparing same-day home discharge and abciximab bolus only to overnight hospitalization and abciximab bolus and infusion after transradial coronary stent implantation. *Circulation.* 114 2006:2636-2643.
9. Andra M. Popescu, MD; William S. Weintraub, MD: Outpatient Percutaneous Coronary Interventions Hospital and Health System Costs Saving While Maintaining Patient Safety *J.Am.Coll.Cardiol.Intv.* 09.2010:1020-1021.
10. Gerlind S. Heyde, MD; Karel T. Koch, MD et al: Randomized Trial Comparing Same-Day Discharge With Overnight Hospital Stay After Percutaneous Coronary Intervention Results of the Elective PCI in Outpatient Study (EPOS) *Circulation.* 2007 May 1;115(17):2299-306
11. Frederic S. Resnic. The Case for Outpatient Coronary Intervention: Balancing Charges and Discharges. *Circulation* 2007;115:2248-2250.
12. Ziakas A.A., Klinke B.P., et al. Safety of same-day-discharge radial percutaneous coronary intervention: a retrospective study. *Am. Heart J.* 2003; 146: 699-704.
13. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал 2013; 2 (100), приложение 1. Стр. 1-17. / *Tret'e universal'noe opredelenie infarkta miokarda. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* 2013; 2 (100), prilozhenie 1. Str. 1-17.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ ПО ДАННЫМ ВНУТРИСОСУДИСТОГО УЛЬТРАЗВУКА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

О.В. Сагайдак, Н.М. Данилов, Ю.Г. Матчин, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

PULMONARY ARTERIES STRUCTURAL CHANGES VISUALIZED BY INTRAVASCULAR ULTRASOUND DURING ACUTE VASOREACTIVITY TESTING IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION

O.V. Sagaydak, N.M. Danilov, Y.G. Matchin, T.V. Martynyuk, I.E. Chazova
Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Идиопатическая легочная гипертензия – тяжелое прогрессирующее заболевание. Помимо стандартных методов исследования, включенных в диагностический алгоритм легочной гипертензии, сегодня проводится поиск новых подходов. Один из таких методов – внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) легочных артерий.

Цель исследования: изучить структурные изменения легочных артерий при помощи внутрисосудистого ультразвука при проведении острой фармакологической пробы у больных с идиопатической легочной гипертензией.

Материал и методы: в исследовании принимали участие 16 женщин с диагнозом Идиопатическая легочная гипертензия. Во время катетеризации правых отделов сердца всем пациентам до и после введения вазодилататора проводилось внутрисосудистое ультразвуковое исследование.

Результаты: при сравнении групп пациентов с различным ответом на острую фармакологическую пробу выявлена достоверная разница степени изменения просвета легочной артерии ($p=0,022$)

Выводы: в данном исследовании впервые показано структурная составляющая реакции на острую фармакологическую пробу у больных с легочной гипертензией.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, внутрисосудистое ультразвуковое исследование, острая фармакологическая проба.

RESUME

Idiopathic pulmonary hypertension is a rare severe disease. Having in mind standard diagnostic algorithm of pulmonary hypertension medicine society is also looking for some new diagnostic methods. One in a row is intravascular ultrasound (IVUS).

Aim: the aim of present study is to evaluate structural pulmonary arteries changes by IVUS during acute vasoreactivity testing in patients with Idiopathic pulmonary hypertension.

Material and methods: sixteen patients with Idiopathic pulmonary hypertension were enrolled in the study. During right heart catheterization before and after vasodilator inhalation IVUS was performed

Results: the comparison of all IVUS parameters between “responders” and “non-responders” was made. Among all parameters only one was significant – the changes in lumen diameter ($p<0,001$)

Conclusion: in this study we have shown for the first time the structural element of vasoreactivity in patients with Idiopathic pulmonary hypertension.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, intravascular ultrasound, acute vasoreactivity testing

Сведения об авторах

Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ. ndanilov1@gmail.com 89166281798
Матчин Юрий Георгиевич	д.м.н., руководитель лаборатории рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ
Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ “РКНПК” МЗ РФ

**Чазова
Ирина Евгеньевна**

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, и.о. генерального директора ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ

**Ответственный
за связь с редакцией:
Сагайдак
Олеся Владимировна**

аспирант отдела гипертонии Института Клинической Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ olesyasagaydak@gmail.com. 89036871239

Введение

Идиопатическая легочная гипертензия – прогрессирующее тяжелое заболевание, обусловленное повышением сопротивления и давления в малом круге кровообращения, что приводит к перегрузке правых отделов сердца, сердечной недостаточности и летальному исходу. Сегодня проводится множество исследований по изучению патогенеза данного заболевания, однако, до конца причины его развития неясны. Регуляция тонуса сосудов большого круга кровообращения отличается от таковой в легочных сосудах и изучение и получение дополнительной информации о физиологии и патофизиологии малого круга кровообращения приближает нас к лучшему пониманию заболевания, его причин и возможностей его лечения. Своеобразным «зеркалом» тонуса и состояния легочных сосудов является острая фармакологическая проба (ОФП), проводимая больным во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС) для выбора тактики лечения. Во время пробы вводится короткодействующий вазодилататор, после чего оценивается степень снижения давления в легочной артерии и изменение сердечного выброса. С 2014г общепринятым критерием положительного ответа является снижение среднего давления (срДЛА) на 10 мм рт. ст. и более с достижением абсолютного значения в 40 мм рт. ст. и менее при положительной динамике сердечного выброса.

Помимо стандартных методов исследования, включенных в диагностический алгоритм легочной гипертензии, сегодня проводится поиск новых подходов. Один из таких методов – внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) легочных артерий.

ВСУЗИ представляет собой инвазивный метод оценки структуры сосудов при помощи миниатюрного УЗИ-датчика. ВСУЗИ давно и успешно применяется для уточнения характера поражения коронарных артерий в спорных ситуациях, оценки гемодинамической значимости пограничных стенозов, а также для оптимизации имплантации стентов во время рентгенэндоваскулярных вмешательств. Недостаточная информативность традиционных методов диагностики легочной гипертензии явилась предпосылкой к использованию ВСУЗИ для изучения легочных артерий. В настоящее время ВСУЗИ все чаще применяется в качестве вспомогательного, а в ряде случаев, незаменимого инструмента в изучении патологии сосудов малого круга кровообращения. Печатные работы с использованием ВСУЗИ для изучения легочных артерий у больных с легочной гипертензией появились еще в 90-х годах [1].

Стандартная система для проведения ВСУЗИ состоит из диагностического УЗИ-аппарата и специального катетера с смонтированным в его дистальный конец ультразвуковым электронным или механическим датчиком диаметром 2,9-3,5 Fr (0,9-1,2 мм), с использованием частоты сигнала 20-45 МГц, и разрешающей способностью 150 микрон. Для исследова-

ования сосудов малого круга кровообращения чаще всего, используют катетеры с электронным датчиком, где пьезоэлементы расположены непосредственно на кончике катетера, что позволяет проводить исследования дистальных сегментов легочной артерии с диаметром до 1.5-2.0 мм. При проведении исследования оператор получает два типа изображения - продольную реконструкцию интересующей части сосуда, которая отражает ход УЗ-датчика вдоль сосуда, и поперечное сечение сосуда. Продольное изображение необходимо для оценки размеров и протяженности изучаемого сегмента. На этом изображении также можно поверхностно оценить наличие или отсутствие наложений, гиперплазии сосуда, артефактов. Основным типом изображения для изучения является поперечное сечение. За счет различной интенсивности отраженного Эхо-сигнала оно позволяет идентифицировать три структурных слоя стенки легочной артерии - интиму, медию и адвентицию. На сканограмме внутренняя выстилка сосуда (интима) с внутренней базальной мембраной представлены внутренним гиперэхогенным кольцом, наружная выстилка сосуда (адвентиция) с наружной базальной мембраной представлены наружным, также гиперэхогенным, кольцом. Между наружным и внутренним гиперэхогенными кольцами находится эхонегативная зона, которой соответствует средняя мышечная выстилка сосуда (медия). На практике такая дифференциация при оценке изображения легочных артерий затруднительна, так как в отличие от коронарных артерий, легочные артерии являются артериями мышечно-эластичного типа и не имеют ярко выраженного мышечного слоя.

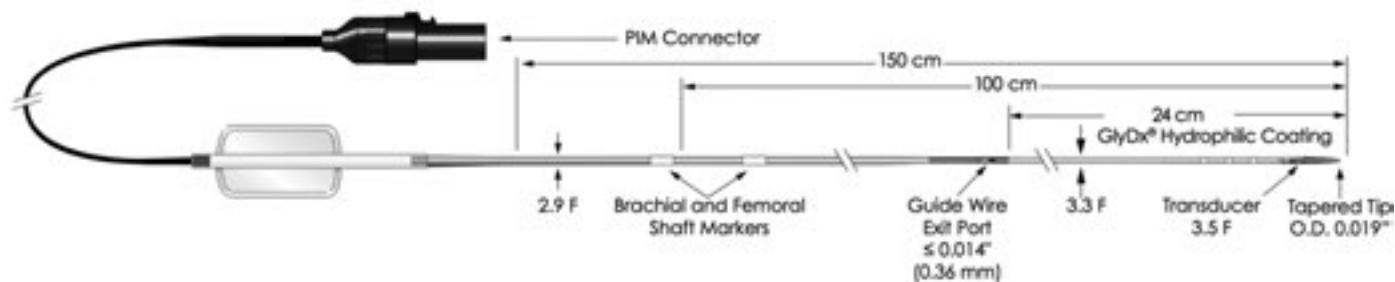
Высокая разрешающая способность ВСУЗИ делает его высокоточным методом определения диаметра и площади просвета сосудов. Рядом авторов были предложены ВСУЗИ-параметры, позволяющие точно описать изучаемый сегмент: наружный, внутренний диаметры, толщина сосудистой стенки, индекс жесткости сосуда, площадь просвета, индекс пульсации и множество других [2 - 5]. В некоторых исследованиях была показана достоверная корреляция между индексом толщины средней оболочки легочной артерии, измеренной по ВСУЗИ, и общим легочным сопротивлением [6], толщиной интимы и давлением в легочной артерии [7].

В качестве инструмента, позволяющего оценить реакцию легочных сосудов *in vivo*, ВСУЗИ используется для оценки изменения сосудов в ответ на введение вазодилататоров при ОФП [8] или в ответ на проводимую терапию [9]. Эта область остается малоизученной и требует проведения дальнейших исследований.

Материал и методы

В исследование было включено 16 женщин с диагнозом идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ). Средний возраст пациенток составил 37,6±10,7 лет. Функциональный класс по классификации ВОЗ больных в среднем составлял

Рисунок 1. Электронный ультразвуковой катетер Eagle Eye Gold



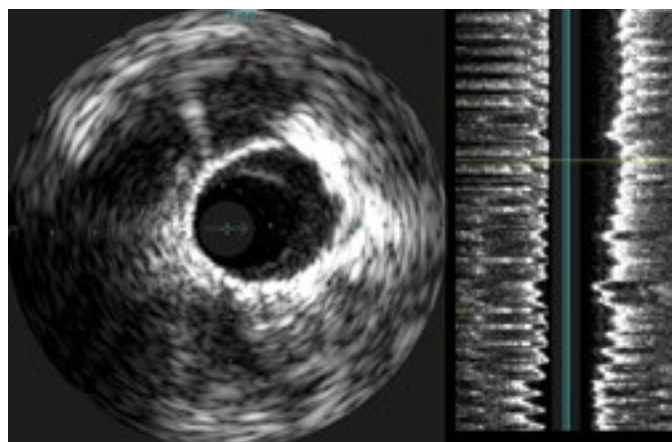
2,1±0,5. Медиана систолического давления в легочной артерии составила 84,5 (75,5;100,5) мм рт.ст. Медиана среднего давления в легочной артерии – 54,5 (45,2;61,8) мм рт.ст.

Всем больным во время КПОС до и после ОФП было выполнено ВСУЗИ нижедолевых артерий для оценки морфологических изменений в сосуде под действием вазодилататора. После определения всех необходимых гемодинамических параметров и позиционирования направляющего катетера в дистальный сегмент легочной артерии проводился стандартный интракоронарный проводник, по которому вводился катетер с вмонтированным датчиком ВСУЗИ. Нами использовался электронный ВСУЗИ-катетер EagleEye®Platinum (VolcanoTherapeutics, Inc., США, Рисунок) с 64-мя пьезоэлементами, частотой 20 МГц и с минимальным расстоянием от кончика катетера до трансдюсера для обеспечения лучшей дистальной визуализации (рисунок 1).

По достижении выбранного дистального сегмента проводилась непрерывная обратная тракция («протяжка») со скоростью 0,5 мм/с электромеханическим протягивающим устройством для записи ультразвуковой картины (длина одной «протяжки» составляла 40-50 мм). По мере движения датчика данные передавались на консоль Volcano S5 (Volcano Therapeutics, Inc., США).

Нами анализировались два типа изображений: продольные серошальные изображения и поперечные сечения сосуда (рисунок 2).

Рисунок 2. Изображение, полученное при проведении ВСУЗИ легочных артерий



Продольное изображение позволяло идентифицировать артефакты или дополнительные структуры, а также оценивать длину «протяжки». Кроме того, анализ данных проводился в трех отделах изучаемого сегмента – дистальном, среднем и проксимальном. Дифференциация на отделы также проводилась при помощи продольного изображения. Анализ всех

необходимых параметров проводился с использованием поперечного изображения (Рисунок 2). На нем четко дифференцируется адвентиция и совмещенный слой интима+медия, так как дифференцировка последних при использовании ультразвука затруднена (Рисунок 2). Кровь гипоэхогенна, и граница кровь – интима+медия определяет границу просвета сосуда. Все параметры изучались до и после введения вазодилататора, при чем повторно датчик проводился в ту же артерию и тот же сегмент, где проводились исходные измерения. После завершения процедуры количественный анализ проводился в соответствии с международными рекомендациями [10]. В каждом из трех (дистальный, средний, проксимальный) отделов изучаемого сегмента нами оценивались следующие параметры:

- Диаметр просвета сосуда (Двн, мм) до и после ОФП;
- Наружный диаметр сосуда (Днар, мм) до и после ОФП;
- Площадь, ограниченная наружной эластической мембраной (ЕЕМ, мм²) до и после ОФП;
- Толщина стенки (Т, мм) до и после ОФП: интима + медия;
- Площадь просвета сосуда (LA, мм²) до и после ОФП;
- Площадь сосудистой стенки (Sст, мм²) до и после ОФП;
- Относительная толщина стенки (Tr) до и после ОФП: средняя толщина стенки/диаметр просвета;
- Процент площади стенки (%S) до и после ОФП: площадь стенки/площадь, ограниченную наружной эластической мембраной x100;

Наружный диаметр оценивался по границе наружной эластической мембраны, внутренний – по границе интимы и просвета сосуда.

Таблица 1. Морфологические характеристики различных отделов изучаемых сегментов легочных артерий

Параметр	Дистальный отдел	Средний отдел	Проксимальный отдел
Днар, мм	2,63±0,46	3,16±0,57	3,59±0,77
Двн, мм	2,26±0,42	2,70±0,50	3,09±0,73
Т, мм	0,38±0,09	0,44±0,12	0,51±0,13
Tr	0,16±0,04	0,16±0,04	0,16±0,06
LA, мм ²	4,58±1,67	6,60±2,94	8,67±4,09
S, мм ²	1,49±0,47	2,17±0,95	2,82±1,42
ЕЕМ, мм ²	6,09±2,07	8,76±3,78	11,47±5,32
%S	25,03±4,88	24,93±4,20	24,75±6,29

Результаты

Длина одного изучаемого сегмента составляла 40-50 мм. Все сегменты были разделены на три отдела: дистальный, средний и проксимальный. Краткая характеристика отделов представлена в таблице 1. Абсолютные параметры разных отделов достоверно различались между собой ($p < 0,001$), при этом значения относительных параметров, таких как относительная толщина и площадь стенки значимо между отделами не различались.

Среди 16-ти пациентов половина (7 больных, 43,75%) были «ответчиками» на ОФП, остальные больные не достигли критериев положительного ответа и были определены как «неответчики».

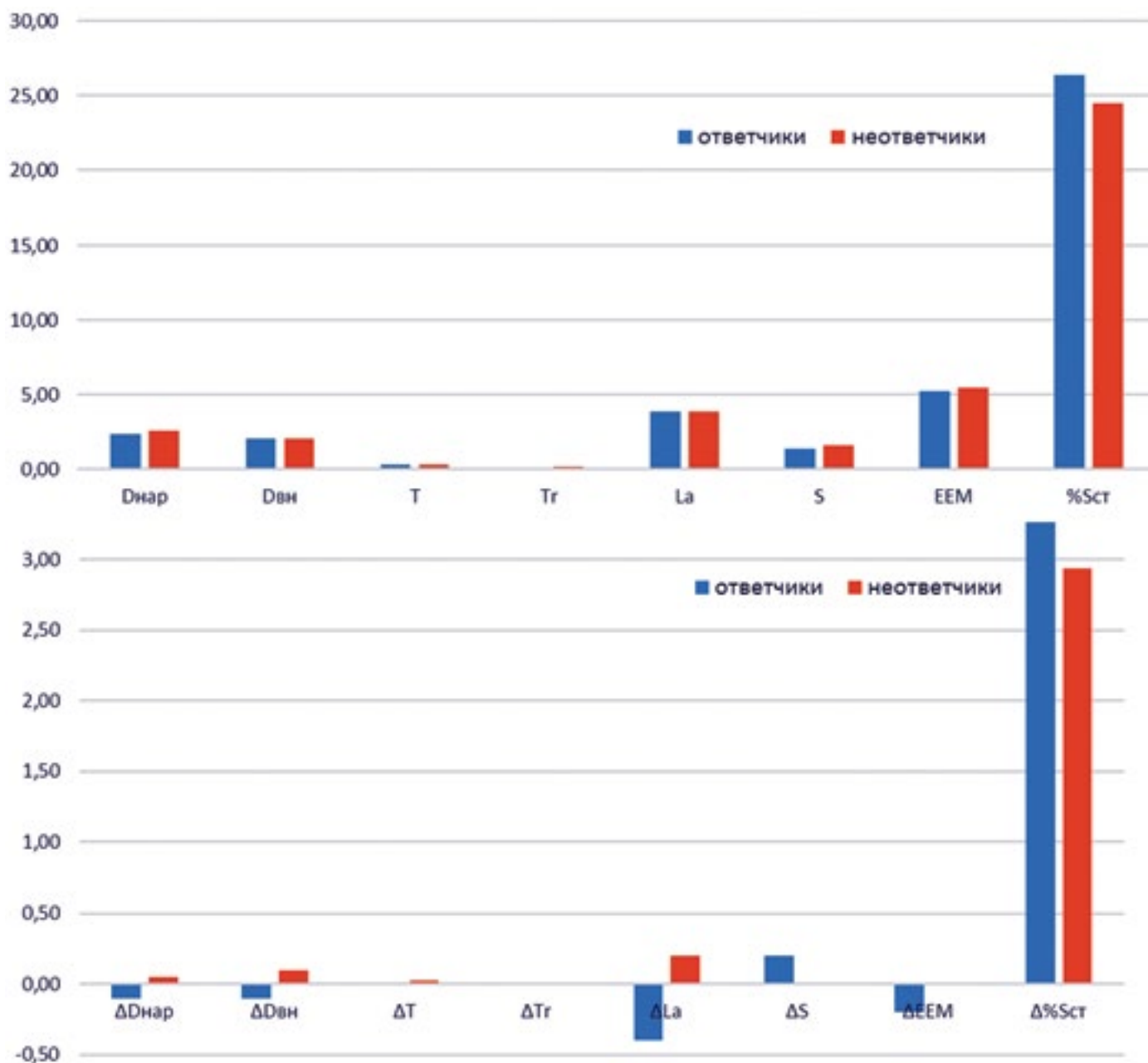
Несмотря на то, что нами проводился анализ параметров во всех трех отделах, статистически значимые различия между пациентами «ответчиками» и «неответчиками» были выявлены только в дистальном отделе и только для одного

параметра – диаметра просвета сосуда ($\Delta D_{вн}$). Для пациентов с положительным ответом на ОФП характерно уменьшение диаметра просвета после ОФП, в то время как для «неответчиков» характерно его увеличение ($p = 0,022$) (рисунок 3).

Обсуждение

При анализе данных исходных структурных параметров легочных артерий и их изменений на фоне введения вазодилатора в группах пациентов с различной реакцией на ОФП, показано, что наибольшие изменения как у пациентов «ответчиков», так и «неответчиков» наблюдаются в дистальном и среднем отделах изучаемых сегментов. Наименее выраженные изменения после пробы характерны для проксимальных отделов. Статистически достоверные различия между «ответчиками» и «неответчиками» были выявлены, однако, только в изменении внутреннего диаметра легочной артерии ($\Delta D_{вн}$, $p = 0,022$). При этом полученные данные указывают на то, что для пациентов с

Рисунок 3. Сравнительный анализ морфологических параметров дистального отдела легочных артерий у пациентов с различным ответом на ОФП



сохранной вазореактивностью («ответчики») более характерно уменьшение диаметра просвета сосуда в ответ на введение вазодилатора. У пациентов со сниженной вазореактивностью, напротив, отмечается тенденция к расширению сосудов. Для других отделов таких различий не получено.

Несмотря на парадоксальные результаты, полученная информация представляется ценной не только в научном, но и в практическом плане. Впервые получено подтверждение реакции на ОФП не только на гемодинамическом, но и на структурном уровне. В настоящее время сложно судить о причинах и механизмах сужения сосудов на исследуемом уровне у пациентов «ответчиков» и расширение у «неответчиков». Данные литературы и проведенных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с положительным ответом на ОФП ключевым фактором патогенеза легочной гипертензии является вазоконстрикция. Эти больные достигают критериев положительного ответа путем рекрутирования сосудов микроциркуляторного русла. В то же самое время у пациентов с отрицательным ответом на ОФП тяжесть заболевания обусловлена прогрессирующей пролиферацией гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к облитерации мелких капилляров, обеднению легочного сосудистого бассейна и недостаточному снижению сопротивления и давления в легочной артерии в ответ на введение короткодействующих вазодилаторов [11]. Таким образом, ответ на ОФП и структурные изменения сосудов, в особенности у пациентов «ответчиков», происходит на микроциркуляторном уровне, которое не доступно визуализации при помощи ВСУЗИ. Вероятно, за счет «активизации» бассейна микрокапилляров у пациентов «ответчиков» происходит перераспределение кровотока с его значительным увеличением в микроциркуляторном русле, что может приводить к резкому снижению давления, легочного сосудистого сопротивления и, возможно, рефлекторному повышению тонуса более проксимальных отделов артерий, где нами регистрируются их изменения УЗ-датчиком. У пациентов с «отрицательным» ответом на пробу наблюдается обратная ситуация, при которой в связи с хронической облитерацией микроциркуляторного русла, не происходит увеличения площади капиллярной поверхности и перераспределения кровотока, в связи с чем весь вазодилатирующий эффект используемых препаратов наблюдается в более проксимальных сегментах легочных артерий, демонстрирующих нам увеличение диаметров по данным ВСУЗИ. Выявленные нами парадоксальные структурные изменения могут быть также следствием особенностей фармакодинамики используемого нами вазодилатора для ОФП. Известно, что при попадании ингаляционного оксида азота в дыхательные пути и его всасывании в кровь, он быстро инактивируется гемоглобином с формированием метгемоглобина [12]. И, при сохранной вазореактивности и «включении» микроциркуляторного русла, эффект препарата приходится именно на мелкие капилляры, в меньшей степени оказывая эффект на более проксимальные участки. У пациентов с обедненным микроциркуляторным руслом и распределением кровотока в более проксимальных отделах, основное действие препарата приходится именно на более проксимальное русло, приводя к его более значимому расширению.

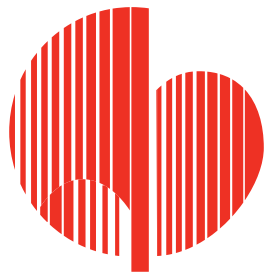
Выводы

В данном исследовании впервые была продемонстрирована структурная составляющая реакции на острую фармаколо-

гическую пробу у больных с легочной гипертензией. Показано достоверное различие в степени изменения просвета легочных артерий в ответ на введение вазодилатора у пациентов «ответчиков» и «неответчиков». Для изучения особенностей структурных изменений легочных сосудов в ответ на действие различных вазодилаторов требуется проведение дальнейших исследований.

Список литературы

1. Scott P. J., Essop A. R., Al-Ashab W et al. *Imaging of pulmonary vascular disease by intravascular ultrasound. The International Journal of Cardiac Imaging. September 1993, Volume 9, Issue 3, pp 179-184.*
2. Domingo E, Grignola J. C, Aguilar R. et al. *Impairment of pulmonary vascular reserve and right ventricular systolic reserve in pulmonary arterial hypertension. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:69.*
3. Karapinar, Hekim; Kaya, Zekeriya et al. *The assessment of subsegmental branches of the pulmonary artery by intravascular ultrasound in patients with mitral stenosis, Advances in Interventional Cardiology; 2012, Vol. 8 Issue 4, p287.*
4. Lau EMT, Iyer N, Ihsar R. et al. (2012) *Abnormal Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Arterial Hypertension: In Vivo Study with Intravascular Ultrasound. PLoS ONE 7(3): e33331. doi:10.1371/journal.pone.0033331.*
5. Rodés-Cabau J1, Domingo E, Román A, *Intravascular ultrasound of the elastic pulmonary arteries: a new approach for the evaluation of primary pulmonary hypertension. Heart. 2003 Mar;89(3):311-315.*
6. Day RW, Tarn L Y. *Pulmonary intravascular ultrasound in infants and children with congenital heart disease. Calhet Cardiovasc Diagn 1997; 41 :395-398.*
7. Ivy DO., Neish SR, Abman SH. *Regulation of the pulmonary circulation. In: Garson Jr A, Bricker JT, Fisher DJ. Neish SR, eds. The science and practice of pediatric cardiology. Vol. 1. Baltimore: William and Wilkins, 1998:329-47.*
8. Domingo E, Grignola J., Aguilar R., et al. *Correlation Between Local Pulmonary Artery Stiffness And The Acute Vasoreactivity Test In Pulmonary Arterial Hypertension. American Thoracic Society 2011 International Conference, May 13-18, 2011. Denver Colorado. DOI: 10.1164/ajrcm-conference.2011.183.1_MeetingAbstracts.A5745.*
9. Ihsar R., Levitt J., Ng M.K.C., Kritharides L., et al. *Bosentan and improved pulmonary endothelial function in pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal Dec 2010, 36 (6) 1483-1485; DOI: 10.1183/09031936.00083910.*
10. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. *American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS) J Am Coll Cardiol. 2001;37:1478-1492.*
11. Langleben D, Orfanos SE, Giovinazzo M, et al. *Acute Vasodilator Responsiveness and Microvascular Recruitment in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. Ann Intern Med. 2015;162:154-156. doi:10.7326/M14-1402.*
12. Weinberger B., Debra L. Laskin, Diane E. Heck, and Jeffrey D. Laskin. *The Toxicology of Inhaled Nitric Oxide. Toxicologicak. Sciences. 2001; 59 (1): 5-16 doi:10.1093/toxsci/59.1.5.*



Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
Российское научное общество по изучению легочной гипертонии



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 15 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.

ТЕМПЕРАТУРА ВОЗДУХА И ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.Л. Козловская¹, О.С. Булкина¹, Е.В. Лукошкова¹, В.В. Ермишкин¹, В.В. Лопухова¹, Н.А. Чернова¹, О.В. Иванова¹,
Т.Е. Колмакова¹, А.Т. Шубина¹, О.А. Фомичева¹, Е.В. Сорокин¹, К.А. Талицкий¹, И.В. Старостин¹, В.В. Буза¹, Ф.Ф. Бязрова¹,
С.В. Емелина¹, К.Г. Рубинштейн², А.Н. Рогоза¹, Ю.А. Карпов¹

¹ФГБУ «Российский кардиологический научно производственный комплекс» Минздрава России

²ФГБУ "Гидрометцентр России"

AIR TEMPERATURE AND HEART RATE VARIABILITY IN WITH STABLE CORONARY HEART DISEASE

I.L. Kozlovskaya¹, O.S. Bulkina¹, E.V. Lukoshkova¹, V.V. Ermishkin¹, V.V. Lopukhova¹, N.A. Chernova¹, O.V. Ivanova¹, T.E. Kolmakova¹,
A.T. Shubina¹, O.A. Fomicheva¹, E.V. Sorokin¹, K.A. Talitskiy¹, I.V. Starostin¹, V.V. Buza¹, F.F. Byazrova¹, S.V. Emelina¹, K.G. Rubinstein²,
A.N. Rogoza¹, Y.A. Karpov¹

¹Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

²Hydrometeorological Centre of Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: с помощью метода телеметрии ЭКГ оценить изменения вариабельности ритма сердца у больных стабильной ИБС при различных температурных режимах.

Материалы и методы: в исследование изучения влияния погодных факторов на течение ИБС было включено 100 больных стабильной ИБС, проживающих в г. Москве (результаты опубликованы в журнале «Доктор.Ру»). В соответствии с протоколом телеметрическое наблюдение проводилось за 48 больными. Все пациенты получали терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Регистрация ЭКГ производилась больными в фиксированное время плано-во и при возникновении экстремальных условий в течение 30 мин в домашней обстановке с помощью прибора AATOS.

Временные и спектральные параметры ВРС рассчитывали с помощью стандартных методов. Для анализа отбирали фрагменты тренда RR интервалов продолжительностью не менее 3 мин, на которых эпизоды нарушений ритма составляли не более 10% от общего числа зарегистрированных кардиоциклов. Нарушения монотонности тренда подвергали редактированию, используя метод интерполяции.

Проведен анализ данных, полученных у 20 больных. Данные о температуре воздуха предоставлены ФГБУ «Гидрометцентр России». Исследование проводилось в период 2013-2014 гг. При статистической обработке применены непараметрические методы.

Результаты: за период наблюдения получено 3250 фрагментов ЭКГ, пригодных для анализа временных и частотных показателей ВРС. При среднесуточной температуре воздуха ниже -2°C («холод») и выше +21°C («жара») отмечалось достоверное снижение pNN50, RMSSD, RR_HF, отражающих активность парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Кроме того, при среднесуточной температуре воздуха > +21°C имело место статистически значимое снижение RR_LFi RR_LF/HF, что, вероятно, связано со снижением чув-

ABSTRACT

Objective: to assess the changes of heart rate variability in a panel of patients with stable coronary disease at different temperature regimens via wireless ECG recorder AATOS (www.pmtonline.ru).

Materials and methods. The investigation of meteorological influence on coronary heart disease involved 100 subjects (see publication in "Doctor.ru"), living in Moscow. According to the protocol, we telemonitored 48 patients with stable coronary heart disease on therapy in accordance with up-date guidelines. ECG was self-registered simultaneously and on regular basis by all the patients at home for 3-30 min via wireless ECG recorder AATOS. We used standard methods of time-domain and frequency-domain analysis. We chose the fragments of trend not less than 3 min with <10% ectopic beats. The disturbances of trend monotony were interpolated.

The recordings of 20 patients were analysed. The temperature data were inquired in Hydrometeorological Centre of Russia. The study period comprised 2013-2014 years. We used non-parametric methods for statistical analysis.

Results. Throughout the study period there were 3250 recordings eligible for time-domain and frequency-domain HRV analysis obtained. We observed statistically significant decrease in parasympathetic activity measurements (pNN50, RMSSD, RR_HF) at average daily temperature below -2°C («cold») and over +21°C («hot»). Average daily temperature over +21°C was also associated with RR_LF and RR_LF/HF decrease which might reflect baroreflex attenuation.

Conclusion. During cold and hot periods significant decrease in parasympathetic activity measurements were observed. Hot weather is associated with baroreflex attenuation. The suggested HRV dynamics telemonitoring method is patient friendly. It may provide better patient control and can be implemented in investigating in HRV-weather interactions.

Key words: ischemic heart disease, telemetry, heart rate

ствительности барорефлекса.

Заключение: в периоды холода и жары происходило значимое снижение показателей парасимпатической активности ВНС. В жару выявлены признаки ослабления чувствительности барорефлекса. Предложенный метод телеметрического контроля динамики ВРС может применяться для более эффективного наблюдения и сопоставления изменений ВРС с температурой воздуха.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, телеметрия, вариабельность ритма сердца, температура воздуха, холод, жара.

variability, ambient temperature, heat, cold.

Сведения об авторах

Булкина Ольга Самуиловна	канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: olgabulkina@mail.ru, тел.: 8 495 414 2277
Лопухова Вероника Викторовна	канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: trialvvl@mail.ru
Чернова Наталья Александровна	канд. мед. наук, зав. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: chernova4ko@mail.ru, тел.: 8 495 414 51 08
Иванова Ольга Владимировна	канд. мед. наук, врач отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: ovitrial@mail.ru
Колмакова Татьяна Евгениевна	канд. мед. наук, врач отд. проблем атеросклероза ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: kolmakova70@mail.ru
Шубина Анна Тимофеевна	канд. мед. наук, науч. сотр. отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: s_anna@list.ru
Фомичева Ольга Аркадиевна	канд. мед. наук, науч. сотр. отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: 06051968@mail.ru
Сорокин Евгений Владимирович	канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: 9966@mail.ru
Талицкий Константин Александрович	канд. мед. наук, науч. сотр. отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: talitskiy@mail.ru
Старостин Иван Васильевич	канд. мед. наук, м.н.с. лаборатории телемедицины отдела новых медицинских информационных технологий ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ E-mail: ivs_01@bk.ru
Буза Виталий Викторович	канд. мед. наук, врач отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ
Бязрова Фариза Фидаровна	аспирант отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ E-mail: farya86@mail.ru
Лукошкова Елена Владимировна	д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной патологии сердца НИИ Экспериментальной Кардиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: elena.lukoshkova@gmail.com
Ермишкин Владимир Вячеславович	канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной патологии сердца НИИ Экспериментальной Кардиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: v.v.erm@mail.ru
Емелина Светлана Валерьевна	м.н.с. лаборатории моделирования общей циркуляции атмосферферы и климата ФГБУ «Гидрометцентр России», E-mail: tkachukzn@gmail.com
Рубинштейн Константин Григорьевич	д-р физ-мат наук, зав. лаборатории моделирования общей циркуляции атмосферы и климата ФГБУ «Гидрометцентр России»
Рогоза Анатолий Николаевич	д-р биол. наук, проф., рук. отдела новых методов исследования ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ
Ответственный за связь с редакцией: Козловская Ирина Леонидовна	аспирант отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru, тел.: 8 916 6176602

Введение.

В крупных международных исследованиях (EUROWINTER, MONICA) отмечена связь течения ишемической болезни сердца (ИБС) и развития ее осложнений с метеорологическими условиями и временем года с ухудшением в холодное время года [1, 2]. В ранее проведенном нами исследовании было обнаружено, что ухудшение течения болезни с развитием острого инфаркта миокарда (ИМ) в г.Москве происходит в период холода при отрицательной температуре воздуха (Т) [3]. Тем не менее, механизмы неблагоприятного воздействия погодных факторов на состояние пациентов остаются неизвестными.

Отражением адаптации организма к изменяющимся условиям среды являются показатели вариабельности ритма сердца (ВРС), позволяющие количественно охарактеризовать активность различных отделов вегетативной нервной системы (ВНС) через их влияние на функцию синусового узла. Значимое снижение показателей ВРС рассматривается в качестве предиктора сердечно - сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, недостаточностью кровообращения (НК), сахарным диабетом 2 типа (СД); показано также их прогностическое значение для общей популяции [4, 5]. Связь динамики показателей ВРС с ССО и с течением ИБС в настоящее время активно изучается.

Метеорологическая обстановка нередко изменяется очень быстро, поэтому для изучения связи погоды с состоянием пациентов, в том числе с ВРС, целесообразно применение методов дистанционного наблюдения, что становится возможным, благодаря активно развивающимся в настоящее время телемедицинским технологиям. Ранее подобные исследования проводились в стационарных условиях [6, 7].

В настоящей работе представлены результаты применения новой методики динамического контроля показателей ВРС, основанной на самостоятельной регистрации и дистанционной передаче пациентами коротких (до 30 минут) фрагментов ЭКГ. В ходе исследования нами были определены значения среднесуточной температуры воздуха, наиболее значимые для изменений ВРС в группе пациентов со стабильной ИБС в г. Москве.

Материалы и методы

В рамках программ изучения влияния погодных факторов на пациентов кардиологического профиля НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова было включено 100 больных стабильной ИБС, проживающих в г. Москве [8]. В соответствии с протоколом телеметрическое наблюдение проводилось за 48 больными. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Критериями исключения явились: сосудистое событие и/или реваскуляризация в течение последних 3 месяцев до начала наблюдения; выраженные симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН III–IV ФК по NYHA); жизнеугрожающие желудочковые нарушения ритма сердца и имплантируемые антиаритмические устройства; фибрилляция предсердий; гемодинамически значимые пороки сердца, тяжелая сопутствующая патология, способная оказывать самостоятельное влияние на прогноз.

Пациентам были выданы приборы для дистанционной регистрации одноканальной ЭКГ AATOS (MegaElectronicsLtd.,

Финляндия). Система для регистрации ЭКГ состоит из компактного электрокардиографа, смартфона и сервера (www.rpmonline.ru). Регистрация ЭКГ (в одном отведении, аналоговом V5) проводилась пациентами самостоятельно, в домашних условиях, за 2 часа до еды, в состоянии покоя, лежа, на фоне произвольного дыхания, в течение 30 мин дважды в неделю в фиксированные дни и часы (по средам и пятницам), а также по просьбе врача при возникновении экстремальных погодных условий и в случае ухудшения самочувствия. Таким образом, предполагается, что съемка ЭКГ всей группой осуществлялась в одно и то же время. Курение в течение 2 часов до регистрации ЭКГ исключалось. Полученные данные передавались на сервер с помощью смартфона посредством GPRS/3G-связи, что позволяло просматривать текущую ЭКГ в режиме он-лайн с персонального компьютера и не требовало установки дополнительного программного обеспечения, а также накапливать материал для дальнейшей обработки. Ранее в.н.с. ИЭК д.б.н. Лукошковой Е.В. был разработан комплекс программ для изучения ВРС на коротких фрагментах ЭКГ [9, 10]. Проведен анализ ритмограмм 20 больных. Кроме того, больные вели дневники измерения артериального давления (АД). Ежегодно проводился телефонный опрос пациентов по телефону с заполнением специально разработанного опросника самочувствия. Пациенты также имели возможность связаться с лечащим врачом в любое время; при наличии показаний проводилось дополнительное обследование, коррекция лечения, госпитализация. Наблюдение продолжалось с ноября 2013 г. по октябрь 2015 г.

Результаты дистанционного мониторинга были сопоставлены со значениями среднесуточной температуры (Тср.) воздуха (данные ФГБУ «Гидрометцентр России»). Полученные ритмограммы были распределены по 4 группам в зависимости от температурного режима в дни регистрации ЭКГ: зарегистрированные в холодные $-(2-10)^{\circ}\text{C}$, прохладные $+(2-10)^{\circ}\text{C}$, теплые $+(11-17)^{\circ}\text{C}$ и жаркие $-(\text{выше } +21^{\circ}\text{C})$ дни.

Статистические методы: достоверность различия сопоставляемых параметров по этим группам измерений рассчитывали по тесту Манна-Уитни. Уровень значимости был принят 0,05.

Особенности методов обработки сигналов ЭКГ, редактирования тренда RR интервалов и расчета спектров ВРС.

Временные и спектральные параметры ВРС рассчитывали, используя стандартные методы [11]. Для анализа ВРС отбирали фрагменты рассчитанного тренда RR интервалов продолжительностью не менее 3 мин, содержащие незначительное – не более 10% от общего числа зарегистрированных кардиоциклов – количество эпизодов нарушений ритма (экстрасистолы или короткие, до 5 комплексов, пробежки учащения ритма). Принимая во внимание значительное снижение ВРС для людей старше 40 лет, и особенно, у кардиологических больных, а также относительно большой период квантования в приборах AATOS, 4 мс, для повышения точности определения длительностей последовательных RR интервалов положение верхушки R-зубца каждого QRS комплекса рассчитывали методом полиномиальной интерполяции [12].

Наряду с экстрасистолами или короткими тахикардическими пробежками простое рассмотрение рассчитанных ритмограмм нередко выявляло кратковременные эпизоды значительной (на 20-30 уд./мин.) синусовой тахикардии, повторявшиеся каждые 1-3 минуты, вносящее значительный (до 40%) вклад в оценку мощности колебаний в низкочастот-

ном диапазоне. Ранее подобное явление наблюдалось и было подробно описано В.М. Хаютиным с соавторами у молодых, здоровых добровольцев на фоне произвольного сглатывания слюны [9, 10]. Для подтверждения связи описанных эпизодов тахикардии с актами глотания больным проводилось однократное исследование в лаборатории экспериментальной патологии сердца НИИ Экспериментальной Кардиологии «РКНПК». ЭКГ регистрировали в отведении, аналогичном V5, с частотой преобразования 1000 Hz. Сопоставление ЭКГ с актами глотания проводилось визуально: в ходе эксперимента исследователь контролировал качество сигналов и изменения тренда ЧСС на экране ЭВМ, а испытуемый выполнял глотки, как по команде исследователя, так и произвольно – под контролем кинокамеры.

Учитывая обнаруженную одинаковую природу эпизодов тахикардии, связанной с глотанием у здоровых добровольцев и наших пациентов со стабильной ИБС, предварительное редактирование данных фрагментов проводилось путем сглаживания таких эпизодов на основе расчета более низкочастотного тренда с использованием методов вейфлет-преобразования [12].

Для расчета спектров использовали сглаживающее окно Тьюки (известное также как “сглаживающий косинус”) и дискретное преобразование Фурье. Отказ от применения алгоритмов быстрого преобразования Фурье позволил избежать стандартного для спектрального анализа требования использовать фрагменты записей строго одинаковой продолжительности и с числом отсчетов, соответствующим целым степеням числа 2 [12].

Анализ ВРС проводили по семи параметрам: среднее значение длительностей RR интервалов, RRAVG (мс); три временных показателя – стандартное отклонение величин интервалов N-N, SDNN(мс), количество пар соседних интервалов N-N, различающихся более чем на 50мс в течение всей записи, p50, квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар N-N, RMSSD (мс); три спектральных параметра – значения мощностей в высоко- (HF) и низкочастотном (LF) диапазонах (вмс²) и их отношение, LF/HF.

Результаты

Клиническая характеристика 20 пациентов с ИБС, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Все больные получали терапию антиагрегантами, статинами, бета-блокато-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (N=20)

Характеристики	Значения
Возраст, лет	63,4 ± 9,5
Мужчины (%) / Женщины (%)	70/30
Курение в анамнезе, %	0
Стенокардия, %	10
Артериальная гипертензия, %	80
Целевой уровень АД, %	95
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	90
ЧКВ и КШ в анамнезе, %	95
Сахарный диабет 2 типа, %	28
Другие нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак), %	24
Уровень глюкозы крови, ммоль/л	5,5 ± 1,0
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	2,0 ± 0,3
Фракция выброса менее 55%, %	1

рами, а также другими препаратами, в т.ч. для контроля АД и глюкозы крови.

У пациентов, включенных в исследование, с декабря 2013 по сентябрь 2014 гг. было получено 3250 фрагментов ЭКГ, пригодных для анализа ВРС. Абсолютные значения температуры воздуха в г. Москве в это время варьировали в диапазоне от -25,4°C до +32,7°C, среднесуточная температура воздуха составляла от -20.4°C до +26.4°C. Распределение температурных режимов по датам в изучаемый период представлено на рис. 1. Результаты сопоставления основных показателей ВРС и значений ЧСС по группам холодных и прохладных дней и по группам теплых и жарких дней представлены в таблицах 2 и 3.

Линиями, направленными вниз (левая часть рисунка, от декабря 2013 г. до конца марта 2014 г.), обозначены холодные дни, со среднесуточной температурой от -2 до -10 °C; короткими линиями, направленными вверх (тоже расположились преимущественно в левой части рисунка) – прохладные дни, с температурой от 2 до 10 градусов тепла; направленными вверх линиями средней и наибольшей длины (сосредоточены на интервале с конца апреля по сентябрь 2014 г.) обо-

Рисунок 1. Схема распределения выбранных для анализа ВРС температурных режимов по датам за период с декабря 2013 г. по сентябрь 2014 г.

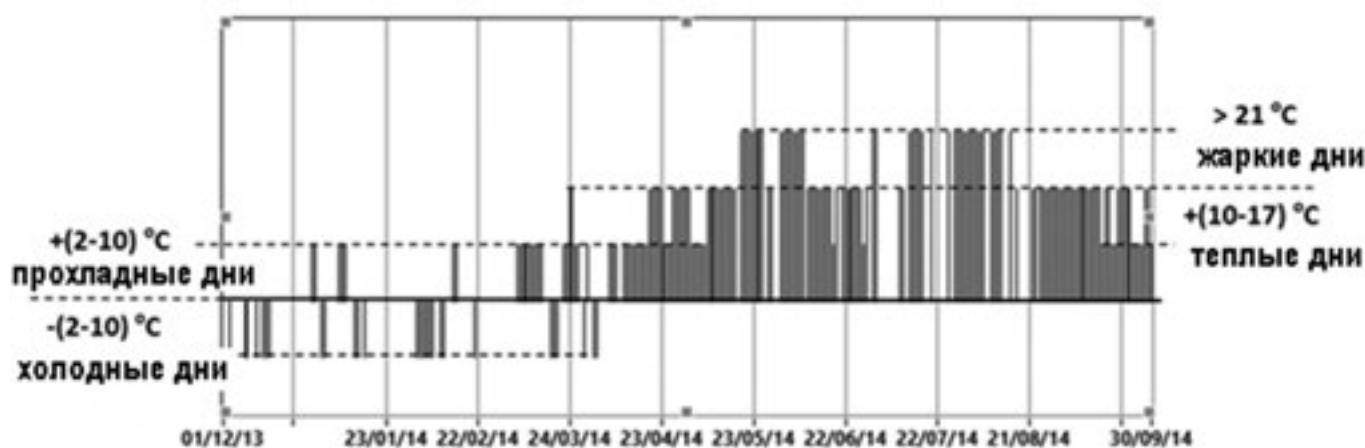


Таблица 2. Параметры variability ритма сердца в периоды прохладной ($T_{\text{сут.}}$ от +2 до +10 °C) и холодной ($T_{\text{сут.}}$ от -2 до -10 °C) погоды

Параметры	$T_{\text{сут.}} = +(2-10), n=197$		$T_{\text{сут.}} = -(2-10), n=58$		Достоверность различия
	Медианы	Квартили	Медианы	Квартили	
ЧСС	61.1	56.0/65.8	62.9	54.6/68.3	нет
RR_SD	20.9	14.0/31.1	20.7	13.3/28.2	нет
p50	3.41	1.31/10.72	0.48	0.00/3.59	0.0001
RMSSD	20.8	13.8/27.7	15.5	11.4/25.2	0.005
RR_HF	72.6	34.1/133	43.0	20.6/84.7	0.005
RR_LF	116	53.8/312	125	44.7/238	нет
RR_LF/HF	1.82	1.13/2.80	2.06	0.94/2.84	нет

Таблица 3. Параметры variability ритма сердца притеплой ($T_{\text{сут.}}$ от +10 до +17 °C) и жаркой ($T_{\text{сут.}} > 21^{\circ}\text{C}$) погоде

Параметры	$T_{\text{сут.}} = +(10-17), n=209$		$T_{\text{сут.}} > 21, n=101$		Достоверность различия
	Медианы	Квартили	Медианы	Квартили	
ЧСС	60.2	56.4/66.0	59.5	55.7/67.1	нет
RR_SD	22.1	13.8/30.6	20.0	13.0/30.5	нет
p50	2.77	0.43/8.64	0.58	0.00/3.37	0.0001
RMSSD	20.8	13.1/29.5	16.8	11.6/23.2	0.02
RR_HF	69.5	27.0/137	48.3	27.9/85.2	0.004
RR_LF	123	51.2/238	90.9	46.4/150	0.04
RR_LF/HF	2.05	1.02/3.58	1.48	0.82/2.84	0.02

значены, соответственно, теплые (от 10 до 17 °C) и жаркие (среднесуточная температура выше 21 °C) дни.

По группам прохладных и теплых дней статистически значимых различий параметров ВРС не выявлено. Статистически значимые различия значений ЧСС и параметра RR_SD, отражающего общую интенсивность колебаний ритма сокращений сердца, по сопоставляемым группам измерений (прохладно – холодно и тепло – жарко) также не обнаружены.

Вместе с тем, выявляется существенное и высоко достоверное различие всех параметров, отражающих интенсивность дыхательных колебаний ЧСС (pNN50, RMSSD, RR_HF): при холодной ($T_{\text{сут.}}$ от -2 до -10 °C) и при жаркой ($T_{\text{сут.}} > 21^{\circ}\text{C}$) погоде эти параметры оказались ниже, чем в теплые ($T_{\text{сут.}}$ от +10 до +17 °C) и прохладные ($T_{\text{сут.}}$ от +2 до +10 °C) дни. Такой результат отражает ослабление парасимпатических влияний на синусовый водитель ритма сердца при холодной и при жаркой погоде.

Кроме того, при жаркой погоде обнаружено изменение параметров, которые принято связывать с интенсивностью симпатических влияний на ритм сердца или с эффективностью барорефлекторных влияний (RR_LF и RR_LF/HF).

Однонаправленность изменения интенсивности высоко- и низкочастотных колебаний ЧСС (RR_HF и RR_LF) позволяет рассматривать ослабление низкочастотных колебаний как отражение ослабления, прежде всего, парасимпатических влияний на водитель ритма сердца и, возможно, снижения эффективности барорефлекторных влияний.

Обсуждение

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, посвященных изучению связи ВРС с метеоусловиями у здоровых молодых добровольцев [5, 6, 12-16], лиц пожилого возраста [17], пациентов с ИБС [18-20], включая больных с ИМ в анамнезе [19].

Для изучения variability ритма сердца в амбулаторных условиях преимущественно применялась длительная регистрация ЭКГ в течение суток (суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру) [16]. Исследование ВРС при краткосрочной регистрации ЭКГ проводилось в ходе визитов больных в медицинское учреждение. Метод изучения краткосрочных записей (обычно 5-минутных фрагментов) в соотношении с температурой воздуха применялся в протоколах, включавших визит испытуемого в клинику и регистрацию ЭКГ под контролем исследователя. Подобные измерения проводились либо в термонейтральной среде в условиях лаборатории при фоновом воздействии метеофакторов (при этом проводилось сопоставление полученных результатов с данными местного метеобюро) [13, 17], либо в условиях эксперимента, моделирующего различные условия [14, 15]. Регистрация ЭКГ проводилась в различном количестве отведений, исследователи из Великобритании использовали также монитор ЧСС Polar [6]. Применение средств дистанционной передачи коротких фрагментов ЭКГ при изучении ВРС не проводилось.

Таким образом, нами предложен новый метод дистанционного мониторирования ВРС на фоне различных погодных условий на основании ЭКГ, самостоятельно регистрируемых пациентами. Преимущество данного метода заключается в том, что анализ коротких фрагментов ЭКГ потенциально мо-

жет обнаружить динамические изменения ВРС, возникающие в ответ на быструю смену погоды, нивелирующиеся при суточном мониторинговании ЭКГ.

Результаты, полученные в ходе исследования, согласуются с данными других авторов, полученными на территории Германии [17–19]. Также как и в нашем исследовании показатели парасимпатической активности ВНС оказались максимальными при среднесуточной температуре воздуха в пределах +(2–21) °С; при отрицательной температуре воздуха и в жару (Тсут.>21°С) отмечалось значимое их снижение. Именно в эти температурные периоды нами было отмечено ухудшение состояния больных во всей исследованной группе больных стабильной ИБС, проживающих в г. Москве [8].

Кроме того, при высокой температуре воздуха у наших пациентов выявлены признаки ослабления чувствительности барорефлекса, что может частично объяснять развитие ортостатических реакций и снижение переносимости физических нагрузок во время волн жары [21].

Оценить динамику показателей активности симпатического звена ВНС не представлялось возможным, так как практически все пациенты получали лечение β-блокаторами.

Это наблюдение соответствует данным о связи заболеваемости и смертности с температурой окружающей среды [17, 18]: по нашим данным наиболее неблагоприятными для больных ИБС являются холодные и жаркие дни [8]. В это же время отмечено снижение парасимпатической активности ВНС.

Полученные результаты свидетельствуют о возможности изучения механизмов метеочувствительности на уровне ВРС у больных ИБС. Кроме того, сопоставление динамики показателей ВРС с жалобами пациентов при различных погодных условиях позволит в дальнейшем прогнозировать эпизоды ухудшения самочувствия у лиц, наиболее подверженных воздействию метеорологических факторов.

Список литературы

1. Keatinge WR for the Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349: 1341–1346.
2. Barnett AG, Dobson AJ, McElduff P et al. for the WHO MONICA project. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. *J Epid Comm Health* 2005; 59: 551–557.
3. Козловская И. Л., Булкина О.С., Лопухова В. В. и др. Динамика госпитализаций больных острым коронарным синдромом и показатели состояния атмосферы в г. Москве в 2009–2012 гг. // *Терапевт. архив*. 2014. № 12. С. 20–26.
4. Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
5. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, et al. Novel measures of heart rate variability predict cardiovascular mortality in older adults independent of traditional cardiovascular risk factors: the Cardiovascular Health Study (CHS). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19:1169.
6. Степанова ГК, Дмитриева СМ, Устинова МВ. Вариабельность сердечного ритма в разные сезоны у юношей-якутов. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010 (2): 105–108.
7. Bruce-Low SS, Cotterrell D, Jones GE. Heart rate variability during high ambient heat exposure. *Aviat Space Environ Med*. 2006;77(9):915–920.
8. Козловская И.Л., Булкина О.С., Лопухова В.В, Чернова Н.А., Иванова О.В., Колмакова Т.Е., Шубина А.Т., Фомичева О.А., Сорокин Е.В., Талицкий К.А., Старостин И.В., Буза В.В., Бязрова Ф.Ф., Лукошкова Е.В., Ермишкин В.В., Емелина С.В., Рубинштейн К.Г., Карпов Ю.А. *Доктор.Ру Кардиология Терапия* 2016 №2 (119): 5–11
9. Хаятин ВМ, Бекбосынова МС, Лукошкова ЕВ. Тахикардия при глотании и спектральный анализ колебаний частоты сокращений сердца. *БюллЭкспБиолМед* 1999; 127: 620–624.
10. Хаятин ВМ, Лукошкова ЕВ. Колебания частоты сердечбиений: спектральный анализ. *Вестник Аритмологии* 2002; 26: 10–21.
11. Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *European Heart Journal* (1996) 17, 354–381
12. Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. 1992. *Numerical recipes in C: the art of scientific computing*. Cambridge University Press 994 p.
13. Поскотинова ЛВ, Григорьев ПЕ. Зависимость типологических особенностей реакций здоровых лиц от фоновых показателей гелиометеофакторов. *Экологиячеловека*. 2008 (5): 3–8.
14. Liu W, Lian Z, Liu Y. Heart rate variability at different thermal comfort levels. *Eur J Appl Physiol*. 2008 Jun; 103(3):361–6.
15. Yamamoto S, Iwamoto M, Inoue M, Harada N. Evaluation of the effect of heat exposure on the autonomic nervous system by heart rate variability and urinary catecholamines. *J OccupHealth*. 2007 May; 49(3):199–204.
16. Yao Y, Lian Z, Liu W, Jiang C, Liu Y, Lu H. Heart rate variation and electroencephalograph—the potential physiological factors for thermal comfort study. *IndoorAir*. 2009 Apr; 19(2):93–101.
17. Ren C, O'Neill MS, Park SK et al Ambient temperature, air pollution, and heart rate variability in an aging population. *Am J Epidemiol*. 2011 May 1; 173(9):1013–21.
18. Wasserman EB, Zareba W, Utell MJ et al. Acute changes in ambient temperature are associated with adverse changes in cardiac rhythm. *AirQuality, Atmosphere&Health*. February 2014
19. Hampel R, Schneider A, Brüske I et al. Altered cardiac repolarization in association with air pollution and air temperature among myocardial infarction survivors. *EnvironHealthPerspect*. 2010 Dec; 118(12):1755–61.
20. Дорошко ТН, Булгак АГ. Влияние гелиометеофакторов на показатели симпатической и парасимпатической активности по данным анализа вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной мерцательной аритмией. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2005(1): 6–9.
21. Crandall CG, Wilson TE Human cardiovascular responses to passive heat stress. *Compr Physiol*. 2015;5(1):17–43.

ВЛИЯНИЕ СИЛДЕНАФИЛА В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗОВЫХ РЕЖИМАХ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЕ СОПРЯЖЕНИЕ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

З.Х. Дадачева, В.М. Парамонов, А.А. Белевская, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

EFFECT OF SILDENAFIL IN DIFFERENT DOSAGE REGIMEN ON LEFT VENTRICULAR-ARTERIAL COUPLING AND CARDIAC REMODELING IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC ARTERIAL PULMONARY HYPERTENSION

Z.H. Dadacheva, V.M. Paramonov, A.A. Belevskaya, M.A. Saidova, T.V. Martynyuk, I.Ye. Chazova

Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Возможности лечения пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) значительно улучшились в последние годы за счет внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов патогенетического действия, среди них ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), которые воздействуют на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов. При прогрессировании ИЛГ нарушается функция не только правого желудочка (ПЖ), но и левого желудочка (ЛЖ). Проблема «сердечно-сосудистого сопряжения» (СС-сопряжения, под которым понимается взаимодействие желудочков сердца с артериальной системой при ИЛГ, практически не освещена в литературе.

Целью работы было изучение клинической эффективности и безопасности 16-недельной терапии силденафилом в различных дозовых режимах у больных ИЛГ, а также его влияния на сердечно-сосудистое сопряжение, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца.

Материал и методы: 29 пациентам с ИЛГ в возрасте $42,8 \pm 10,6$ лет II-IV функциональный класс (ФК) (ВОЗ), получавшим стабильную в течение 16 недель стандартную терапию (антикоагулянты, диуретики, гликозиды, антагонисты кальция), был назначен силденафил в дозе 20 мгХ3 раза в сутки в течение 16 недель. Исходно и через 16 недель оценивались ФК и тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), проводились трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и катетеризация правых отделов сердца (КПОС).

Результаты: исходная дистанция в Т6МХ составила $329,7 \pm 106,9$ м. Расчетное систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) по данным ЭхоКГ составило $89,3 \pm 19,3$ мм.рт.ст. При оценке гемодинамического статуса у пациентов отмечалось повышение среднего давления в легочной артерии (Дср.ЛА) до $49,4 \pm 16,5$ мм.рт.ст., легочного сосудистого со-

RESUME

In recent years the treatment possibilities of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) have improved dramatically due to the introduction into clinical practice of new pathogenetic drugs, among them- phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDEI-5) that influence NO-dependent pathway of pulmonary vasodilation. IPAH progression affects both right ventricle (RV) and left ventricle (LV). "Ventricular-arterial coupling" means the interaction between ventricles and arterial system This phenomenon is poorly described in the literature.

Aim: to assess clinical efficacy and safety of 16-wk treatment with sildenafil in different dosage regimen in IPAH pts, as well as its impact on left ventricular-arterial coupling and cardiac remodeling.

Materials and methods: 29 IPAH pts at the age of $42,8 \pm 10,6$ yrs II-IV functional class (FC) (WHO), on the stable standard therapy (anticoagulants, diuretics, glycosides, calcium channel blockers) for 16 wks were treated with sildenafil 20mg TID for 16 wks. At baseline and after 16 wks we evaluated FC, distance in 6-minute walking test (6-MWD), transthoracic echocardiography (Echo) and right heart catheterization (RHC).

Results: initial 6-MWD was 329.7 ± 106.9 m. Estimated systolic pulmonary artery pressure (SPAP) according to Echo was 89.3 ± 19.3 mmHg. RHC showed the increase of mean pulmonary artery pressure (PAPm) to 49.4 ± 16.5 mm.Hg, pulmonary vascular resistance (PVR) to 1368.1 ± 680 dynes/cm⁵, decrease in cardiac output (CO) to 3.2 ± 0.77 l/min/m². To 4 wks of therapy there was a slight increase in 6-MWD by +53m ($p < 0.01$) with the improvement of clinical status. Echo showed SPAP decrease 84.9 ± 16.7 mm. Hg. To 16 wks the 6-MWD increase was +113m ($p < 0.01$), SPAP decreased to 76.6 ± 12.9 mmHg ($p < 0.05$) by Echo following by FAC increase ($p < 0.01$). Sildenafil improved the key hemodynamic parameters- PAPm ($p < 0.05$), PVR ($p < 0.05$), CO ($p < 0.05$) to 16 wks. In IPAH pts different sildenafil dosage regimen resulted in the

противления (ЛСС) до $1368,1 \pm 680$ динамических см⁻⁵, снижение сердечного выброса (СВ) до $3,2 \pm 0,77$ л/мин/м². Через 4 недели терапии отмечалось некоторое увеличение дистанции в Т6МХ на 53м ($p < 0.01$) при улучшении клинического статуса. По данным ЭхоКГ отмечалось снижение расчетного СДЛА до $84,9 \pm 16,7$ мм.рт.ст. К 16 нед. лечения по сравнению с исходным отмечалось увеличение дистанции в Т6МХ +113м ($p < 0.01$), По данным доплерЭхоКГ отмечалось достоверное снижение СДЛА (до $76,6 \pm 12,9$ мм рт. ст., $p < 0.05$), повышение FAC ($p < 0.01$). Лечение силденафилом приводило к существенной динамике ключевых гемодинамических параметров - ДсрЛА ($p < 0.05$), ЛСС ($p < 0.05$), СВ ($p < 0.05$). результате 16-недельной терапии силденафилом в различных дозовых режимах у больных с ИЛГ отмечался сопоставимый прирост дистанции в Т6МХ (+118м и +106м соответственно), сопоставимое достоверное снижение давления в легочной артерии (ДЛА), улучшение показателей ремоделирования и сократительной функции сердца, уменьшение жесткости ЛЖ.

Побочные эффекты возникали в течение первых 2-3 дней терапии, были маловыраженными и не требовали коррекции дозы.

Выводы: у больных с ИЛГ 16-недельная терапия силденафилом показала положительный клинический и гемодинамический эффект в виде прироста дистанции в Т6МХ, уменьшения одышки по Боргу, улучшения показателей ЭхоКГ и КПОС. Дозовые режимы силденафила 60 мг и 240 мг в сутки являются в равной степени эффективными по влиянию на клинично-функциональный статус больных с ИЛГ и обеспечивают сопоставимый прирост дистанции в Т6МХ, вызывают сопоставимое достоверное снижение ДЛА, улучшение показателей, отражающих процесс ремоделирования сердца, и сократительной функции сердца, уменьшение жесткости ЛЖ. Терапия силденафилом как в обычном, так и в высоком дозовом режиме характеризуется благоприятным профилем переносимости и низкой частотой побочных эффектов.

Ключевые слова: силденафил, идиопатическая легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца.

comparable 6-MWD increase (+118m and +106m respectively), PAP decrease, improvement in cardiac remodeling and contractile RV function, reducing the LV stiffness. Side effects occurred during the first 2-3 days of treatment. They were just noticeable and did not require dose adjustment.

Conclusion: 16-wk sildenafil therapy in IPAH pts showed positive clinical and hemodynamic effects as improved 6-MWD, Borg index, Echo and RHC parameters. The dosage regimen of sildenafil 60 mg and 240 mg daily were equally effective, resulted in clinical and functional improvement, the comparable 6-MWD increase, PAP decrease, positive dynamic of cardiac remodeling indicators, RV contractile function, the reduction of LV stiffness. Sildenafil therapy in both dosage regimen characterized by favorable tolerability profile and low incidence of side effects.

Key words: idiopathic pulmonary arterial hypertension, phosphodiesterase type 5 inhibitors, sildenafil.

Сведения об авторах

Парамонов Виталий Михайлович	аспирант лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ; 8-915-284-57-69; paramonov.v.m@mail.ru
Белевская Анна Андреевна	аспирант отдела новых методов исследования НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ.; 8-495-414-67-70; annabelevskaya@gmail.com
Саидова Марина Абдулатиповна	руководитель лаборатории УЗИ- диагностики отдела новых методов исследования НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ; профессор, д.м.н.; 8-495-414-68-73; m.saidova@gmail.com
Мартынюк Тамила Витальевна	руководитель лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, д.м.н.; 8-495-414-64-50; trukhiniv@mail.ru
Чазова Ирина Евгеньевна	и.о. Генерального директора ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, руководитель отдела гипертензии, член-корр. РАН, профессор, д.м.н.; 8-495-415-52-05; chazova@hotmail.com

Ответственный

за связь с редакцией:

Дадачева

Заира Хаджимурадовна

аспирант лаборатории легочной гипертензии отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ; 8-926-022-01-01; d.zaira2010@yandex.ru

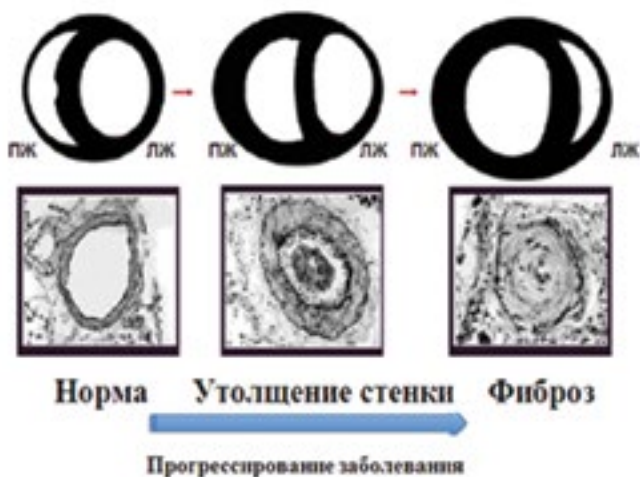
Возможности лечения пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) значительно улучшились в последние годы за счет внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов патогенетического действия. Специфическая терапия у большинства больных позволяет значительно улучшить функциональное состояние с достижением I и II функционального класса (ФК), практически нормализовать структуру и функцию правого желудочка (ПЖ), замедлить прогрессирование заболевания, улучшить прогноз и качество жизни [1].

Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) являются одной из групп новых препаратов для лечения ИЛГ [2,3]. Они воздействуют на NO-зависимый путь вазодилатации легочных сосудов. Оксид азота (NO) является мощным эндогенным вазодилатором, который синтезируется эндотелиальными клетками и оказывает эффект за счет повышения внутриклеточного содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [4,5]. Последний вызывает релаксацию гладкомышечных клеток (ГМК) вследствие открытия кальциевых каналов. Деградация (гидролиз) цГМФ осуществляется цГМФ-специфичными фосфодиэстеразами (ФДЭ).

Силденафил – это единственный ИФДЭ-5, одобренный Фармкомитетом нашей страны для терапии больных с легочной гипертензией (ЛГ) [1]. Механизм его действия осуществляется за счет ингибирования цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5 и уменьшения деградации цГМФ. Стандартная доза составляет 20 мг три раза в сутки, однако в современных рекомендациях подчеркивается, что в рутинной клинической практике часто требуется повышение дозы до 40–80 мг три раза в сутки [2].

В диагностическом алгоритме обследования пациентов с ИЛГ и другими формами легочной гипертензии основным неинвазивным методом является эхокардиография (ЭхоКГ) [1]. Она важна как для выявления степени ЛГ, так и проведения дифференциально-диагностического поиска, оценки тяжести заболевания. Известно, что при прогрессировании заболевания нарушается функция не только ПЖ, но и левого желудочка (ЛЖ) (рисунок 1) [6]. В этом аспекте особый интерес представляет изучение «сердечно-сосудистого сопряжения» (СС-сопряжение), под которым понимают взаимодействие желудочков сердца с артериальной системой. В англоязычной литературе СС-сопряжение обозначается терминами «ventricular-vascular coupling» или «arterial-ventricular interaction» [7].

Рисунок 1. Ремоделирование сердца при ИЛГ



Большинство исследований посвящено взаимодействию ЛЖ и сосудов большого круга кровообращения [8]. Проблема СС-сопряжения при ЛГ практически не освещена в литературе, в то же время имеется очевидный дефицит исследований, посвященных особенностям взаимодействия желудочков сердца при ЛГ различной этиологии.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности 16-недельной терапии силденафилом в различных дозовых режимах у больных ИЛГ, а также его влияния на сердечно-сосудистое сопряжение, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца.

Материал и методы

Группу ИЛГ в исследование составили 29 пациентов (2 мужчины и 27 женщин) в возрасте $42,8 \pm 10,6$ лет (19–62 лет), госпитализированные в Отдел гипертонии НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский Кардиологический Научно-Производственный Комплекс» МЗ РФ. Пациенты включались в исследование на основании следующих **критериев включения**: возраст >18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ; оценка гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отделов сердца КПОС в течение последних 3 мес.; отрицательная острая фармакологическая проба с ингаляционным оксидом азота; ФК (ВОЗ) II–IV; прием стандартной лекарственной терапии в течение последних 3 мес.; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии. **Критериями исключения** были: возраст <18 лет; легочная гипертензия вследствие поражения сердца, легких, смешанные форма или перенесенной тромбоэмболии в систему легочной артерии; несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста; беременность, лактация; хроническая обструктивная болезнь легких ($FEV1 < 70\%$ от должного), рестриктивные заболевания легких ($TLC < 70\%$ от должного); АГ или систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ); изменения лекарственной терапии в течение последних 3 мес. прием в течение последних 3 месяцев антагонистов рецепторов эндотелина, прастаноидов, ингаляционного NO, ИФДЭ-5.

Всем больным, соответствующим критериям включения/исключения, назначался силденафил в стартовой дозе 10 мг 3 раза в сутки для оценки переносимости терапии с дальнейшим титрованием дозы через 1 нед. от начала лечения до 20 мг 3 раза в сут. Спустя 4 недели от начала терапии больные обеих групп были рандомизированы методом конвертов на 2 группы.

Пациенты 1-й группы продолжали прием силденафила в прежней дозе на протяжении последующих 12 недель. Пациентам 2-й группы дозасилденафила была увеличена до 40 мг 3 раза в сут., на 8-й неделе при удовлетворительной переносимости доза препарата была увеличена до 80 мг 3 раза в сут. (рисунок 2).

ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией.¹⁻⁴

- Повышает переносимость физических нагрузок^{1,2}
- Улучшает ФК ЛГ¹⁻³
- Повышает выживаемость^{1,4}
- Хорошо переносится¹

Начать и продолжить с уверенностью

Ревацио®
силденафила цитрат
таблетки 20 мг

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО® **Международное непатентованное название:** силденафил. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафила цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанилилмонофосфат (цГМФ)-специфической фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Веноокклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, с гипотензивными средствами — стимуляторами гуанилатциклазы, такими как ризоцилат. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. итраконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней неартеритной ишемической невралгии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатой оболочки глаза (пигментный ретиinit). Тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Инсулит или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет. С осторожностью: I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию приапизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента СYP3A4 (в т.ч. эритромицином, саквинавиром, кларитромицином, телитромицином и незазодолом) и α-адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента СYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное

молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь, рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени (классы А и В по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с другими препаратами для лечения легочной гипертензии следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление подкожной клетчатки, грипп, неутонченный синусит, неутонченная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неутонченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотобоязнь, хромотопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, неутонченный ринит, кашель, заложенность носа, неутонченный бронхит, носовое кровотечение, неутонченный гастрит, неутонченный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, вздутие живота, сухость во рту, апноэ, эритема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гинекомастия, лихорадка. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

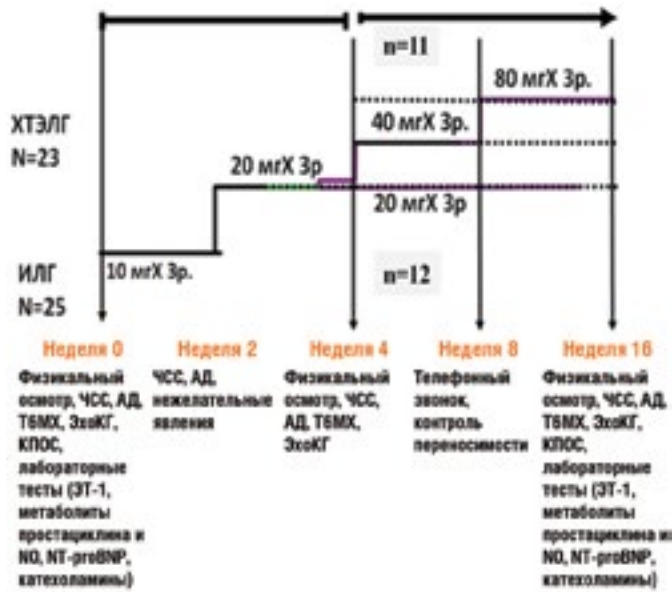
Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренной МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренная МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016. 2. Galle N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;363:2148-2157. 3. Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 10110 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest. Prepublished online May 5, 2011; DOI 10.1378/chest.10-0969.



000 «Пфайзер»:
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

Рисунок 2. Дизайн исследования



На этапе скрининга до начала лечения силденафилом, через 4 и 16 недель проводимой терапии у всех больных для оценки функционального состояния оценивался ФК в соответствии с классификацией ВОЗ, проводился ТЭМХ с оценкой индекса одышки по Боргу, а также проводилась комплексная ЭхоКГ на ультразвуковом аппарате системы GE Vivid 9 (США). Обследование проводилось по стандартному протоколу ЭхоКГ- исследования с использованием следующих методик: двухмерная ЭхоКГ, режим М-mode, доплерэхокардиография (режим импульсно- и постоянно - волнового доплера), режим цветного доплеровского картирования кровотока. У всех пациентов получали стандартные трансоракальные проекции и сечения. С целью определения фаз сердечного цикла использовалась синхронная запись с ЭКГ. При обследовании пациентов производилась запись на жесткий диск ультразвукового аппарата для последующего просмотра и кадрового анализа различных параметров работающего сердца больного в реальном масштабе и времени. В процессе эхокардиографического исследования проводились измерения размеров камер сердца, внутрисердечных структур, аорты и легочной артерии, исключалось наличие врожденных и приобретенных аномалий развития структур сердца. Выполняли оценку следующих показателей: систолическое, среднее, диастолическое давление в ЛА, диаметр НПВ, диаметр левого предсердия (ЛП), аорты; конечно - диастолический (КДР ЛЖ) и конечно - систолический размеры ЛЖ (КСР ЛЖ), индекс эксцентричности (ИЭ), конечно-диастолический и конечно-систолический объемы (КДО, КСО) ЛЖ, выносящий тракт ЛЖ, передне-задний размер ПЖ (ПЗР ПЖ), проксимальный и дистальный ВТПЖ, ТПСЖ, диаметр устья, ствола ЛА и ее ветвей; измеряли размеры и объемы обоих предсердий и желудочков, ФВ ЛЖ по Симпсону, FAC; TAPSE, пик E, пик A, их соотношение E/A. Также осуществлялась неинвазивная оценка легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА), сердечного выброса (СВ). Выполнялась количественная обработка ТМД с оценкой систолической и диастолической функции ПЖ в режиме off-line. Проводилась оценка глобальной и региональной сократимости продольных волокон миокарда (TissueVelocityImaging

(TVI)), показатель деформации (Strainrate). Оценка глобальной функции производилась в области фиброзного кольца трикуспидального (ТК) и митрального клапанов (МК) на латеральной и септальной стенках. При оценке региональной сократимости контрольный объем устанавливался по центру исследуемого сегмента, направление луча и исследуемой стенки было максимально параллельно (с погрешностью не более 20°). Оценка глобальной функции выполнена с помощью показателей стандартной ЭхоКГ: 1. индекс сократимости - FAC; 2. показатель экскурсии кольца ТК - TAPSE. Также оценивались показатель E' области кольца базального, среднего, апикального сегментов от латеральной стенки ПЖ и ЛЖ. Кроме этого, показатели трансстрикуспидального потока и данным ТМД позволили рассчитать соотношение E/E', которое использовалось для оценки диастолической функции ПЖ. О дисфункции ПЖ говорили следующие показатели: соотношение E/A (<0,8 или 2,1>), DT<120мс, а также соотношение E/E'>6.

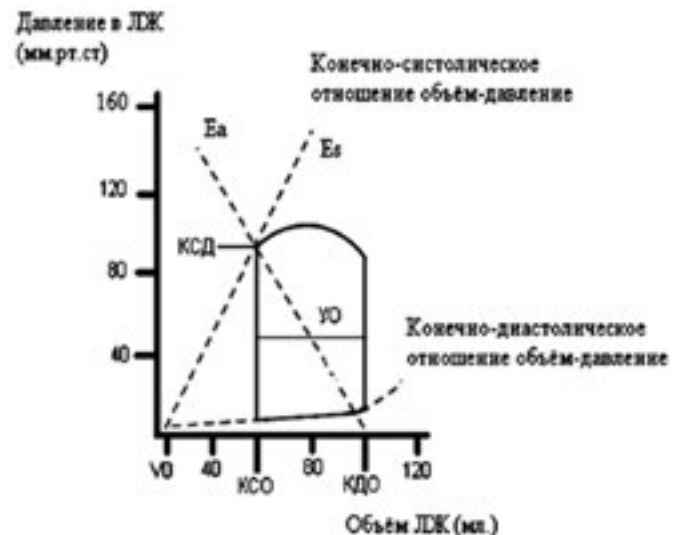
СС-сопряжение ЛЖ рассчитывалось как отношение КСО к УО, где КСО-конечно-систолический объем ЛЖ, УО- ударный объем ЛЖ (рисунок 3). Жесткость аорты рассчитывалась по формуле - $Ea = КСД/УО$, где КСД - конечно-систолическое давление в ЛЖ, УО – ударный объем ЛЖ, Ea- жесткость аорты. Жесткость левого желудочка (Es) рассчитывали по формуле – $КСД/КСО$, где КСД- конечно-систолическое давление ЛЖ, КСО- конечно- систолический объем ЛЖ. $КСД= 0,9 \times$ систолическое АД, где АД- артериальное давление.

Расчет ЛСС производился по формуле: $80 (СрДЛА-ДЗЛА)/СВ$.

Для расчета ДЗЛА использовалась формула Nagelh: $ДЗЛА= 1,9 + 1,24 \times (E/Em) + 1,9$, где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, измеренная с помощью импульсно-волновой доплерографии, Em – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца МК.

КПОС выполнялась исходно и спустя 16 недель от начала терапии силденафиломна аппарате "PhilipsAllureFD 10" с пакетным обеспечением NaetoSphere. Во время исследования оценивались: давление в правом предсердии (ДПП), давление в легочной артерии (систолическое (СДЛА), диастолическое (ДДЛА), среднее (Дср.ЛА), ДЗЛА, СВ (по методу Фика), ЛСС, насыщение кислородом артериальной и венозной крови.

Рисунок 3. Кривая объем-давление левого желудочка



Стандартная сопутствующая терапия у больных ИЛГ включала: варфарин 2,5-7,5мг - у 28 (96,5%); эноксапарин- у 2 (3,4%); петлевые диуретики (фуросемид 20-100мг; торасемид 2,5-10мг) - у 12 (41,7%), верошпирон 50-200мг- у 14 (48,3%), дигоксин 0,25мг- у 1 (2,9%) больного. Перечисленные лекарственные препараты в стабильных дозах больные получали в течение, как минимум 3мес., предшествующих включению в исследование.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statisticav. 10 для Windows (StatSoftInc., USA). Статистической обработкой материала предусматривалось получение данных в виде комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей: структуры (р), средних величин (М) и стандартных отклонений (\pm std). При нормальном распределении значения определялись среднее (М) и стандартное отклонение (σ). Для сравнения количественных показателей разных групп пациентов для нормально распределенных переменных использовался t-критерий Стьюдента. Непараметрические статистические методы (критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда закон распределения исследуемых величин отличался от нормального. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

У 29 пациентов с ИЛГ длительность периода с момента появления первых симптомов до установления диагноза варьировала от 3 месяцев до 3 лет. Длительность заболевания с момента установления диагноза составила, в среднем, 5,2 года (таблица 1).

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов ИЛГ

Показатели	ИЛГ
Возраст, лет	42,8 \pm 10,6
ФК (ВОЗ), [x]	2,85 \pm 0,6
Т6МХ, метры	329,7 \pm 106,9
Одышка по Боргу, баллы	3,1 \pm 1,3
Пол, м/ж (n,%)	2(6,8)/ 27(93,1)
Длительность периода от дебюта 1-х симптомов, годы	2,1 (\pm 0,8)

На первом этапе результаты лечения оценивались в общей группе пациентов с ИЛГ. Из 29 больных на заключительном визите к 16 неделе было 25 больных, 4- продолжали прием силденафила на протяжении всего периода исследования, однако не явились на контрольный визит и не были включены в статистический анализ. Исходно процентное распределение ФК в группе ИЛГ было следующим: II ФК- 17%, III ФК- 55%, IV ФК- 28%. Спустя уже 4 недели от начала проводимой терапии у всех пациентов отмечалось тенденция к улучшению ФК: I ФК- 4%, II ФК- 28%, III ФК- 56%, IV ФК- 12%. Спустя 16 недель терапии силденафилом по ФК пациенты распределились следующим образом: I ФК- 12%, II ФК- 63%, III ФК- 25%, IV ФК- 0% (рисунок 4). В группе ИЛГ значимо увеличилась дистанция, пройденная в Т6МХ: с 329,7 \pm 106,9м до лечения, к 4 неделе она достигла 383 \pm 87,9 метров ($p < 0,05$), к 16 неделе-

443,0 \pm 77,4 метров ($p < 0,01$) (рисунок 5). Положительная динамика Т6МХ сопровождалась уменьшением степени одышки по Боргу с 3,1 \pm 1,3 баллов до 2,9 \pm 1,1 баллов к 4 неделе и 2,6 \pm 0,7 баллов к 16 неделе ($p < 0,05$).

Рисунок 4. Динамика ФК у больных с ИЛГ на фоне терапии силденафилом

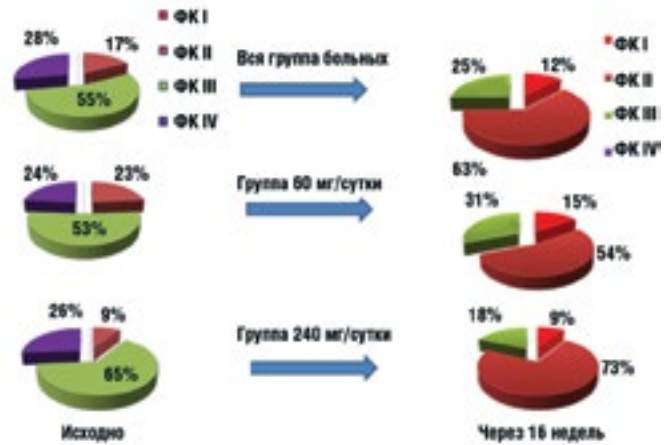
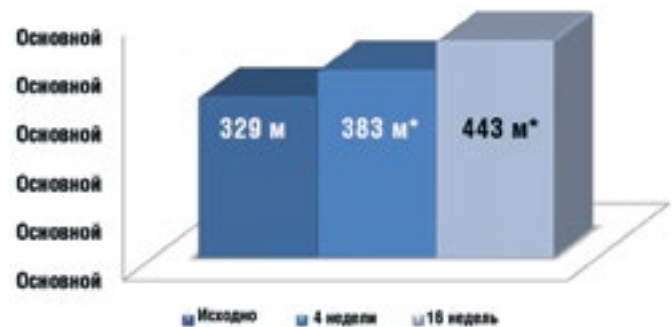


Рисунок 5. Изменение дистанции в Т6МХ у пациентов с ИЛГ



Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходным.

На фоне лечения силденафилом у всех пациентов с ИЛГ отмечалось улучшение показателей по данным ЭхоКГ. Так, спустя уже 4 недели проводимой терапии отмечалось некоторое снижение СДЛА с 89,3 \pm 19,3мм.рт.ст. до 84,9 \pm 16,7 мм.рт.ст. ($p > 0,05$) (таблица 2). К 16 неделе проводимой терапии отмечалось достоверное снижение СДЛА на 12,7 мм.рт.ст. ($p < 0,01$) и ДсрЛА на 8,3 мм.рт.ст. ($p < 0,05$). Несмотря на значимое снижение давления в легочной артерии (ЛА), степень трикуспидальной регургитации практически не уменьшилась.

Через 16 недель терапии силденафилом у больных ИЛГ было выявлено достоверное увеличение УО ЛЖ ($p < 0,01$), КДР ЛЖ ($p < 0,05$), КСО ЛЖ ($p < 0,01$), которые оставались ниже нормальных значений (таблица 2). ФВ ЛЖ, которая исходно была в пределах нормальных значений, что характерно для пациентов ИЛГ, спустя 16 недель терапии увеличилась с 63,5 \pm 4,9 % до 66,2 \pm 5,5%. 16 недельная терапия силденафилом привела к достоверному изменению ПЗР ПЖ ($p < 0,05$) и апикального размера ПЖ ($p < 0,05$). Выявлено улучшение сократительной функции ПЖ- TAPSE увеличился с 1,3 \pm 0,2 см. до 1,6 \pm 0,2 см ($p < 0,05$), FAC с 25,8 \pm 6,0 % до 34,2 \pm 5,6 ($p < 0,01$). Тем не менее показатели TAPSE и FAC оставались ниже нормальных значений. Позитивное влияние терапии силденафилом выразилось также в изменении показателя СС-сопряжения и жесткости ЛЖ. От-

мечалось некоторое увеличение СС-сопряжения с $0,4 \pm 0,1$ до $0,5 \pm 0,09$ ($+0,1$, $p < 0,05$) и значимое снижение жесткости ЛЖ с $4,7 \pm 0,9$ до $3,9 \pm 0,6$ ($-0,8$, $p < 0,01$), что, по всей видимости, отражает улучшение функции ЛЖ: увеличение УО, сократительной функции. Показатель Ea изменился недостоверно.

16-недельная терапия силденафилом привела к значимому снижению СДЛА по данным КПОС. ($-11,7$ мм.рт.ст., $p < 0,05$), ДсрЛА. (-10 мм.рт.ст., $p < 0,05$), ДДЛА ($-8,3$ мм.рт.ст., $p < 0,05$), ЛСС ($-602,6$, $p < 0,05$), увеличение СВ ($+0,8$, $p < 0,05$), УО ($+7,1$, $p < 0,05$) (таблица 3). ДПП достигло нормальных значений ($p < 0,01$).

Для сравнительной оценки эффективности различных дозовых режимов силденафила пациенты с ИЛГ были разделены на две подгруппы. Пациенты подгруппы 1 ($n=15$) в течение 16 недель получали силденафил в дозе 60 мг в сутки. Больным из подгруппы 2 ($n=14$) спустя 4 недели от начала лечения силденафилом в суточной дозе 60 мг, доза была увеличена до 120 мг в сутки, к 8-й недели терапии - до 240 мг в сутки. Обе подгруппы были сопоставимы по клиническим показателям, возрасту, полу, длительности ИЛГ (таблица 4).

При анализе клинических проявлений и жалоб больных спустя 16 недель терапии выявлена значительная положительная динамика (таблица 5).

Исходно на головокружение предъявляли жалобы в среднем примерно 90% больных в обеих подгруппах, к 16 неделе лечения - в первой подгруппе у 30,7%, во второй подгруппе - у 39% пациентов. У пациентов 1-й и 2-й подгруппы исходно наблюдались такие симптомы недостаточности кровообра-

щения, как отеки (56%, 66%), гепатомегалия (35%, 34%) и гидроперикард (12%, 9%) соответственно. Через 16 недель проводимой терапии признаков гидроперикарда и периферических отеков не было выявлено ни у одного пациента из обеих подгрупп.

На фоне проводимой терапии силденафилом в обеих подгруппах уже к 4 неделе выявлена тенденция к увеличению дистанции в Т6МХ (таблица 6). К 16 неделе выявлено достоверное увеличение дистанции в Т6МХ и уменьшения степени одышки по шкале Борга. В подгруппе, получавшей силденафил в дозе 60 мг в сутки, прирост дистанции оказался выше ($+118$ м), чем у больных, получавших силденафил в дозе 240 мг/сутки ($+106$ м, $p < 0,05$). Однако эти различия не были статистически значимыми. В обеих подгруппах наблюдалось достоверное уменьшение одышки по Боргу к 16 неделе терапии. Так, в подгруппе 1 отмечалось снижение степени одышки с $3,1 \pm 1,3$ баллов до $2,7 \pm 1,1$ баллов ($p < 0,05$), в подгруппе 2 - уменьшение одышки с $3,0 \pm 1,1$ баллов до $2,8 \pm 1,1$ баллов ($p < 0,05$).

Исходно 23% и 9% пациентов были отнесены к IV ФК в подгруппах 1 и 2 соответственно, более 50% больных в обеих подгруппах имели III ФК (рисунок 4). К 16 неделе проводимой терапии ни один из пациентов не относился к IV ФК, 15% и 9% пациентов группы 1 и 2 соответственно были отнесены к I ФК.

Таблица 2. Динамика параметров эхокардиографии у пациентов с ИЛГ на терапии силденафилом

Показатели	Исходно, n=29	4 недели, n=26	16 недель, n= 25	Группа контроля, n=23
СДЛА, мм.рт.ст.	89,3±19,3	84,9±16,7	76,6±12,9 **	<30
ДсрЛА, мм.рт.ст.	55,1±14,0	51,8±14,7	46,8±12,7 *	<25
НТК, степень	2,2±0,7	2,1±0,7	2,0±0,5	1±0,7
ПЗР ПЖ, см	3,8±0,6^	3,7±0,68	3,6±0,6*	2,4±0,22
БР ПЖ, см	4,8±0,6^	4,7±0,6	4,5±0,6*	3,4±0,21
ВТПЖ прокс., см	4,0±0,6^	3,9±0,6	3,8±0,5	3,2±0,5
СПЖ диаст., см	29,3±6,7^	29,7±6,9	28,7±5,4	16±2,44
СПП, см	23,4±7,0^	22,3±6,2	22±6,3	12±1,56
ТПСПЖ, см	0,7±0,1^	0,6±0,1	0,6±0,1	0,1±0,07
ТАРСЕ ПЖ, см.	1,3±0,2^	1,4±0,28	1,6±0,28 *	2,1±0,13
ФАС ПЖ, %	25,8±6,0^	27,1±6,3	34,2±5,6 **	41,3±3,9
УО ПЖ, мл	49,9±16,6^	51,9±17,2	49,9±16,0	64,1±4,9
КДР ЛЖ, см	3,8±0,64^	3,9±0,5	4,2±0,4 *	4,6±0,36
ИЭ ЛЖ	1,4±0,30^	1,4±0,2	1,3±0,2	1±0,1
КСО ЛЖ, мл	21,5±5,4^	23,3±6,07	26±5,7 **	41±5,1
КДО ЛЖ, мл	61,4±17,7^	62,8±16,2	66,9±17	98±22,7
УО ЛЖ, мл	45,4±10,7^	47,3±9,9	52,9±9,1 **	65,1±4,3
ФВ ЛЖ, %	63,5±4,9^	63,9±5,07	66,2±5,5*	66±2,1
Ea	2,2±0,5^	2,1±0,4	2,0±0,3	1,66±0,1
Es	4,7±0,9^	4,4±0,88	3,9±0,6 **	2,6±0,25
СС-сопряжение	0,4±0,1^	0,4±0,1	0,5±0,09 *	0,64±0,05

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с исходными значениями, ^ с контролем

Таблица 3. Динамика гемодинамических параметров по данным катетеризации правых отделов сердца на фоне терапии силденафилом

Показатели	Исходно, n=29	16 недель, n= 25
СДЛА, мм.рт.ст.	82,5±21,7	70,8±15,4 *
ДДЛА, мм.рт.ст.	38,3±13,7	30,5±12,1 *
Дср.ЛА, мм.рт.ст.	49,4±16,5	39,1±13,7 *
ДЗЛА, мм.рт.ст.	6,3±2,8	5,5±2,3
ЛСС, дин *сек/см ⁵	1368,1±680	1051±465,5*
СВ, л/мин	3,2±0,77	3,6±1 *
СИ, л/мин *м ²	1,8±0,56	2,1±0,5 *
УО КПОС, мл	45,0±14,7	52,1±14*
ДПП, мм.рт.ст.	9,6±5,1	5,7±1,9 **
SvO ₂ , %	56,1±9,6	58,7±10,4

Примечание: * p<0.05, ** p<0.01 по сравнению с исходным.

Таблица 4. Характеристика пациентов, включенных в исследование с силденафилом

Группы	Все пациенты, n=25	Подгруппа 1, n=13	Подгруппа 2, n=12
Возраст, лет	42,8±10,6	39,4±11	43,8±16,7
Пол, м/ж (n,%)	2(6,8)/ 27(93,1)	1(6,6)/14 (93)	1(7,1)/13(92,8)
Длительность ЛГ, лет	2,7 (± 0,8)	2,9(± 1,1)	2,7 (± 1,2)
Период от дебюта заболевания до постановки диагноза	2,3((±1,2)	1,9(± 0,7)	2,4(± 1,1)

Таблица 5. Динамика клинических проявлений у больных с ИЛГ в результате терапии силденафилом

Симптомы		Подгруппа 1, n=13	Подгруппа 2, n=12
Головокружение, %	Исходно	88	91
	16 недель	30,7	39
Боли в сердце, %	Исходно	65	66
	16 недель	15,3	-
Сердцебиение, %	Исходно	70,5	91
	16 недель	9	18
Синкопе, %	Исходно	18	29
	16 недель	-	-
Отеки, %	Исходно	56	66
	16 недель	-	-
Гепатомегалия, %	Исходно	35	34
	16 недель	0	5
Гидроперикард, %	Исходно	12	9
	16 недель	-	-

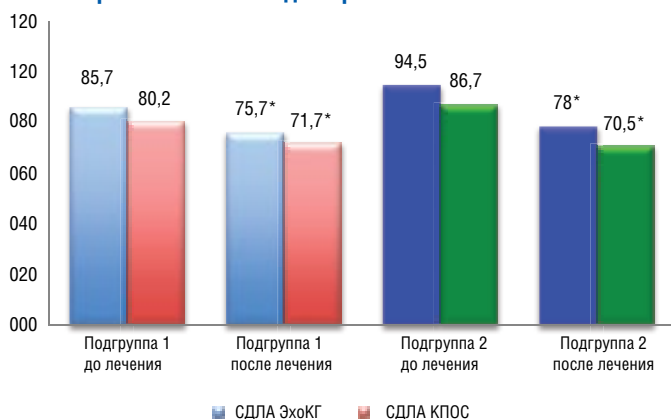
Таблица 6. Тест 6-минутной ходьбы в динамике в группах лечения

Показатели		Подгруппа 1, n=13	Подгруппа 2, n=12
Т6МХ, метры	Исходно	316±112,5	347±100
	4 недели	369±102	397±77
	16 недель	434±76 **	453±81 *
Одышка по Боргу, баллы	Исходно	3,1±1,3	3,0±1,1
	4 недели	2,7±1	2,9±0,9
	16 недель	2,7±1,1*	2,8±1,1*

Примечание: * $p_{0-16} < 0,05$, ** $p_{0-16} < 0,01$

Спустя 16 недель проводимой терапии у пациентов в обеих подгруппах была выполнена комплексная ЭхоКГ. Пациенты обеих подгрупп продемонстрировали улучшение в виде снижения давления в ЛА. В результате терапии у всех пациентов было зафиксировано достоверное снижение СДЛА по данным ЭхоКГ и КПОС, статистически значимой разницы между подгруппами исходно и к 16 неделе лечения не выявлено (рисунок 6).

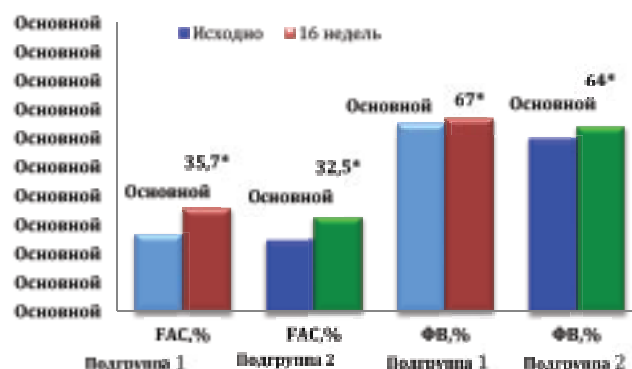
Рисунок 6. Сопоставление СДЛА по данным доплерэхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца у пациентов ИЛГ на фоне лечения силденафилом



Примечание: Достоверность внутри подгруппы исходно и к 16-нед. лечения: * $p < 0,05$.

Спустя 4 недели проводимой терапии в обеих подгруппах отмечалась тенденция к улучшению СДЛА. Спустя 16 недель проводимой терапии, в подгруппе 1 и 2 отмечалось достоверное снижение СДЛА. В обеих подгруппах больных отмечались выраженные признаки ремоделирования сердца под данным ЭхоКГ-выраженная гипертрофия и дилатация правых отделов сердца, уменьшение полости ЛЖ (таблица 7). Показатели ПЗР ПЖ и апикальный размер ПЖ достоверно изменились на фоне лечения в обеих подгруппах. Между собой показатели в обеих подгруппах существенно не отличались. Достоверное улучшения показателей КДР ЛЖ и ИЭ в обеих подгруппах не зарегистрировано. На фоне 16-недельной терапии силденафилом в обеих подгруппах больных отмечалось достоверное увеличение КСО ЛЖ и УО ЛЖ. В обеих подгруппах больных отмечалось улучшение сократительной функции ПЖ: достоверно увеличились показатели TAPSE, FAC, а также ФВ ЛЖ. Отмечена положительная динамика показателя Es в обеих подгруппах. Показатели Ea, СС-сопряжение изменились недостоверно.

Рисунок 7. Показатели ЭхоКГ, отражающие сократительную функцию сердца исходно и на фоне лечения силденафилом у больных с ИЛГ



Примечание: * $p < 0,05$

По данным импульсно-волнового доплеровского исследования транскуспидального потока у больных с ИЛГ 1-й подгруппы средние значения соотношения скоростей кровотока в фазу раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) от ТК были меньше 1, что отражает замедленную релаксацию ПЖ (таблица 8), во второй подгруппе превышали 1, что соответствует «псевдонормальной» диастолической функции. Спустя 16 недель проводимой терапии, достоверного изменения этого показателя в обеих подгруппах не наблюдалось. По данным доплеровского исследования трансмитрального потока снижение показателя Е/А<1 было обнаружено в обеих подгруппах исходно. К 16 неделе терапии силденафилом отмечалось улучшение диастолической функции в виде увеличения Е/А от МК до $1,12 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) в первой подгруппе.

По данным ТМД исходно отмечались низкие показатели ранней диастолической скорости движения кольца МК со стороны латеральной стенки ЛЖ (Е'мк) и снижение скорости движения кольца ТК со стороны свободной стенки ПЖ (Е'тк) в обеих подгруппах. 16 недельная терапия силденафилом привела к достоверному улучшению диастолической функции ПЖ и ЛЖ в обеих подгруппах.

При сопоставлении динамики гемодинамических параметров по данным КПОС между двумя подгруппами больных на фоне терапии различными дозами силденафила у пациентов, получавших силденафил 60 мг в сутки и 240 мг в сутки, была выявлена положительная динамика гемодинамических показателей (таблица 9). Уровни СДЛА/ДДЛА/Дср.ЛА достоверно снизились при назначении силденафила 60мг/сутки с $80,2 \pm 16,4/34,3 \pm 6,6/46,6 \pm 9,9$ мм.рт.ст. до $71,7 \pm 12,2/28,3 \pm 6,4/38,3 \pm 6,9$ мм.рт.ст. соответственно к 16 неделе лечения. В подгруппе высокого дозового режима также достигалось существенное снижение уровней СДЛА/ДДЛА/Дср.ЛА с $86,7 \pm 2,8/43,5 \pm 19,1/54,8 \pm 22,5$ мм.рт.ст. до $70,5 \pm 19/33 \pm 14/42,8 \pm 19$ мм.рт.ст. В обеих подгруппах достоверно снизились величины ЛСС, ДПП, возросли -УО и СИ. Некоторое повышение СВ отмечалась в обеих группах силденафила, однако статистическая достоверность была отмечена только в общей группе больных ИЛГ.

В течение 16-недельного периода наблюдения у пациентов отмечались побочные эффекты, представленные в таблице 9. Так, в подгруппе силденафила 60мг/сутки сердцебиение отмечалось у 5 пациентов (33%), приливы- у 2-х пациентов (13%), головная боль- у 4-х пациентов (26%). Системная ги-

Таблица 7. Сравнение данных ЭхоКГ у больных ИЛГ исходно и к 16 неделе лечения в зависимости от дозы силденафила

Показатели	Подгруппа 1 (60 мг/сутки)			Подгруппа 2 (240 мг/сутки)		
	до лечения	4 недели	16 недель	до лечения	4 недели	16 недель
СДЛА, мм.рт.ст.	85,7±9,5	82,7±10,6	75,5±10 *	94,5±27,7	87,3±21	78,0±15,6*
СрДЛА, мм.рт.ст.	51,3±14,0	48±6	43,4±6 **	60,5±19	57,5±19	50,6±18 *
НТК, степень	2,2±0,7	2,1±0,6	2,07±0,6	2,3±0,7	2,1±0,6	2,09±0,5
СПП, см	22,9±7,0	22,9±7,8	21,2±5	24,1±6,8	21,7±4,3	22,9±6,8
ПЗР, см	3,8±0,7	3,8±0,7	3,65±0,5*	3,7±0,5	3,7±0,5	3,4±0,6*
БР ПЖ, см	4,7±0,7	4,5±0,7*	4,3±0,6	4,9±0,4	4,9±0,4	4,7±0,4*
ВПЖ прокс., см	4,1±0,7	4±0,6	3,8±0,6	3,9±0,6	3,8±0,5	3,8±0,4
СПЖ диаст., см	28,5±8,2	28,6±9,8	28,4±6	30,5±4,1	30,7±3,5	29±3,4
ТПСПЖ, см	0,6±0,1	0,68±0,1	0,66±0,1	0,7±0,1	0,7±0,1	0,65±0,2
TAPSE, см.	1,3±0,1	1,39±0,1	1,53±0,3*	1,4±0,3	1,54±0,3	1,58±0,4*
FAC, %	26,5±5,8	27,6±6,3	35,7±5**	25±6,3	26,6±6,4	32,5±5 **
УО ПЖ, мл	48,9±15,6	49,4±14	47,5±17	52±18,7	53,8±19,2	52,5±14
КДРЛЖ, см	3,87±0,6	3,97±0,4	4,2±0,3	3,85±0,7	3,96±0,6	4,1±0,5
ИЭ, см	1,4±0,2	1,4±0,2	1,3±0,3	1,5±0,3	1,47±0,3	1,33±0,4
КСО ЛЖ, мл	20,7±4,9	22,4±5,4	25±5,2 *	21,7±4,9	24,2±6,7	27,2±6,2*
КДО ЛЖ, мл	64,4±15,7	61,4±20	67,6±13,7	57,2±18,2	64,2±8,6	66±21,4
УО ЛЖ, мл	45,5±10,3	48,6±9,1	52,3±9,5*	45,3±11,6	46,1±10	53,6±9*
ФВ ЛЖ, %	65,1±4,5	65±4,3	67±4*	60,0±3,8	62,0±5	64±6*
Ea	2,2±0,5	2,1±0,41	2,08±0,4	2,2±0,4	2,2±0,4	2,11±0,4
Es	4,8±0,9	4,5±0,9	4,1±0,7 *	4,5±0,88	4,39±0,9	3,8±0,5 *
СС-сопряжение	0,45±0,1	0,47±0,12	0,52±0,1	0,5±0,1	0,5±0,12	0,56±0,09

Примечание: Достоверность внутри подгруппы исходно и в конце лечения: * $p<0.05$, ** $p<0,01$

Таблица 8. Сопоставление данных, отражающих глобальную диастолическую функцию миокарда, на фоне лечения между подгруппами

Показатели	Подгруппа 1			Подгруппа 2		
	до лечения	4 недели	16 недель	до лечения	4 недели	16 недель
E/Атк	0,94±0,5	0,93±0,4	0,95±0,5	1,1±0,9	1,1±0,5	1,1±0,38
E/Амк	0,96±0,36	1,04±0,4	1,12±0,4*	0,92±0,41	0,93±0,4	0,95±0,2
E/E'тк	7,6±3,7	7,76±4,3	5,6±1,4	15,6±12	16,7±13	7,1±3,5*
E'тк, см/сек	4,5±1,5	5,14±1,6	6,3±1,2 **	4,8±2,7	4,7±2,9	6,6±2,3*
E'мк, см/сек	7,9±2,9	8,1±2,3	9,2±2,5*	7,3±3	7,7±3	9,3±2,7*

Примечание: Достоверность внутри подгруппы исходно и в конце лечения: * $p<0.05$; ** $p<0,01$

потония в начале лечения возникала у 1-го пациента (6,6%). В подгруппе с высоким дозовым режимом системная гипотония (САД<90) отмечалась у 1-го пациента (7%). На головную боль предъявляли жалобы 6 пациентов (42%), на сердцебиение- 6 пациентов (42%), на приливы- 2 пациента (14%). Вышеперечисленные побочные эффекты возникали в течение первых 2-3 дней терапии, были маловыраженными и не требовали

коррекции дозы. При контроле общего анализа крови на фоне проводимой терапии силденафилом отрицательной динамики не было отмечено ни у одного больного.

Всем больным, завершившим 16-недельный период наблюдения, указанная терапия была рекомендована для дальнейшего приема.

Таблица 9. Сопоставление данных центральной гемодинамики исходно и к 16 неделе лечения между подгруппами больных с ИЛГ

Показатели	Все больные исходно	Все больные 16 нед.	Подгруппа 1 исходно	Подгруппа 1 16 нед.	Подгруппа 2 исходно	Подгруппа 2 16 нед.
СДЛА, мм.рт.ст.	82,5±21,7	70,8±15,4 *	80,2±16,2	71,7±12,4*	86,7±2,8	70,5±19*
ДДЛА, мм.рт.ст.	38,3±13,7	30,5±12,1 *	34,3±6,6	28,3±6,4 *	43,5±19,1	33±14
Дср.ЛА, мм.рт.ст.	49,4±16,5	39,1±13,7 *	46,6±9,9	38,3±6,9 *	54,8±22,5	42,8±19 *
ДЗЛА, мм.рт.ст.	6,3±2,8	5,5±2,3	5,2±2,6	5±2,3	7,9±2,3	6,24
ЛСС, дин *сек/см ⁵	1368,1±680	1051±465,5*	1197±339	1017±330	1482±979	1091±603*
СВ, л/мин	3,2±0,77	3,6±1 *	3,3±0,7	3,6±0,8	3,1±0,8	3,7±1
СИ, л/мин *м ²	1,8±0,56	2,1±0,5 *	1,8±0,6	2,1±0,5*	1,9±0,4	2,1±0,5*
УО, мл	45,0±14,7	52,1±14*	44,2±12,7	49,7±11*	46±17,6	54,9±16*
ДПП	9,6±5,1	5,7±1,9 **	9,3±4,7	6±1,9 *	10,2±2,8	5,2±1,8 *
SvO ₂ , %	88,5±21,7	76,8±15,4 *	57,5±10	60,6±10,3	54,1±9,4	56,4±10

Примечание: Достоверность внутри подгруппы исходно и в конце лечения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблица 10. Переносимость терапии в зависимости от дозы силденафила у пациентов с ИЛГ

Побочные эффекты	Силденафил 60 мг, (n=15)	Силденафил 240 мг, (n=14)
Системная гипотония	1 (6,6%)	1 (7%)
Головная боль	4 (26%)	6 (42%)
Сердцебиение	5 (33%)	6 (42%)
Приливы	2 (13%)	2 (14%)

Обсуждение

В настоящем исследовании у больных ИЛГ были детально проанализированы в сравнительном аспекте результаты 16-недельной патогенетической терапии ИФДЭ-5 силденафилом. В рандомизированных исследованиях доказана способность этого препарата улучшать функциональные возможности, показатели легочной гемодинамики, уменьшать выраженность ремоделирования легочных сосудов у этой категории пациентов [4,9]. Хотя официально одобренной дозой силденафила является 60 мг в сутки, в современных рекомендациях подчеркивается, что в рутинной практике часто требуется повышение дозы до 40-80 мг 3 раза в сутки [1,2]. Влияние 12-недельной терапии силденафилом в различных дозах на функциональный и гемодинамический статус больных изучалось в единственном РКИ SUPER-1 (Sildenafilusein PulmonaryArterialHypertension) [9]. До настоящего времени остается не ясным, какие преимущества обеспечивает титрация дозы силденафила до максимальной у больных с ИЛГ, что и явилось задачей нашего исследования.

Для первичной оценки переносимости терапии больным из обеих подгрупп назначалась терапия силденафилом в стартовой дозе 10 мг 3 раза в сутки. В дальнейшем, через 1 неделю после начала лечения осуществлялась титрация дозы до 20 мг 3 раза в сутки. Спустя 4 недели больные с ИЛГ рандомизировались методом конвертов в 2 подгруппы. Пациенты 1-й подгруппы продолжали прием силденафила в прежней дозе на протяжении последующих 12 недель. Пациентам 2-й подгруппы доза силденафила была увеличена до 120 мг в сутки, а при хорошей переносимости к 8-й недели терапии - до 240 мг в сутки. Причем такой режим титрации в подгруппе 2 у больных

с ИЛГ удалось реализовать у всех больных, рандомизированных для приема силденафила 80 мг 3 раза в сутки.

Позитивные изменения функционального статуса в общей группе ИЛГ отражал значимый прирост дистанции в Т6МХ уже к 4 неделе лечения +53 м и далее, к 16 неделе +113 м по сравнению с исходной. Положительная динамика дистанции в Т6МХ сопровождалась уменьшением степени одышки к 16 неделе лечения. Наши результаты подтверждаются данными исследования SUPER-1, которое внесло важный вклад в доказательную базу, необходимую для официального одобрения препарата у этих больных [4]. Оно было выполнено по дизайну двойного слепого, многоцентрового исследования с целью изучения эффективности и безопасности силденафила в дозах 20, 40 и 80 мг 3 раза в сутки в сравнении с плацебо. В исследовании SUPER-1 преобладали больные ИЛГ (63%), преимущественно ФК II-III. Следует отметить быстрое наступление эффекта: повышение толерантности к физическим нагрузкам у наших больных отмечалось уже к 4 неделе лечения, как и в РКИ SUPER-1. В последнем улучшение дистанции в Т6МХ в течении 12 недель составило, в среднем, +45 м. Более значительный прирост Д6МХ у наших пациентов видимо был обусловлен значительной долей больных с выраженным нарушением функционального статуса - 82% больных имели ФК III и IV.

В рандомизированных клинических исследованиях силденафил применялся у пациентов с ИЛГ и легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, при хронической тромбоэмболии легочной артерии [1,2,10].

Наши данные можно сопоставить с пилотным исследованием А.В.Волкова и соавт. по изучению эффективности силденафила у 14 больных с легочной артериальной гипер-

тензией, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани- системной склеродермией (12 больных) и системной красной волчанкой (2 больных) [10]. Эта форма легочной гипертензии, как и ИЛГ, отличается прогрессирующим течением и неблагоприятным исходом. Исходно и через 16 нед. оценивались клинико-лабораторные показатели и показатели центральной гемодинамики. Больше половины пациентов в наших исследованиях имели ФК III. Больные с ИЛГ в нашей работе продемонстрировали прирост дистанции в Т6МХ уже к 4 неделе лечения, спустя 16 недель она увеличилась достоверно в среднем на 115 м. У больных с легочной гипертензией при системном заболевании соединительной ткани спустя 16 недель терапии прирост составил 31м, что может быть обусловлено мышечным и суставным компонентом. При анализе гемодинамических параметров среднее снижение Дср.ЛА составило -10 мм, что оказалось сопоставимым с нашими данными.

При оценке эффективности терапии силденафилом в подгруппах ИЛГ в зависимости от суточной дозы препарата были выявлены важные особенности. Так, у больных ИЛГ в группе силденафила 60мг в сутки отмечен несколько больший прирост дистанции в Т6МХ (+118м), чем у больных, получавших силденафил в дозе 240 мг в сутки (+106м). Однако эти различия между группами не были статистически значимыми. В РКИ SUPER-1 сопоставимый средний прирост Д6МХ к 12 неделе лечения в группах 20 (+45м, +13%), 40 (+46м, +13,3%), и 80мг 3 раза (+50м, +14,7%) в сутки послужил обоснованием для рекомендации суточной дозировки 60мг для клинического применения [4].

В обеих подгруппах наблюдалось достоверное и сопоставимое уменьшение одышки по Боргу к 16 неделе терапии. Это отличается от результатов SUPER-1, в котором силденафил во всех дозовых режимах не оказывал существенного влияния на индекс одышки по Боргу и время до развития клинического ухудшения.

При достоверном улучшении ФК в обеих дозовых группах силденафила наибольшей доля больных с достигнутым ФК I-II - 81% была в группе 240мг (69% в группе 60мг/сут.). Улучшение показателей функционального статуса у больных с ИЛГ подтверждалось динамикой клинических проявлений в виде уменьшения жалоб на головокружение, боли в сердце, сердцебиение. Спустя 16 недель терапии синкопе не беспокоили ни одного больного с ИЛГ. Значительно уменьшилась частота выявления проявлений недостаточности кровообращения: через 16 недель проводимой терапии признаков гидроперикарда и периферических отеков не было выявлено ни у одного пациента из обеих подгрупп.

В проспективном исследовании Chockalingam A. и соавт. у 15 больных ИЛГ с ФК III-IV при сравнительной оценке эффективности двух режимов терапии силденафилом 50 или 100 мг два раза в день в отношении функционального статуса выявили более выраженную позитивную динамику ФК, дистанции в Т6МХ и индекса одышки при назначении максимальной дозировки препарата [11].

При оценке динамики СДЛА по данным доплерЭхоКГ через 4 недели терапии силденафилом отмечалось снижение на 4,4мм.рт.ст., к 16 неделе - достоверное снижение на 12,7 мм.рт.ст. ДсрЛА по данным дЭхоКГ за 16 недель лечения уменьшилось на 8,3 мм.рт.ст. Эта динамика соответствовала данным КПОС: при анализе результатов 16- недельной терапии было отмечено достоверное снижение СДЛА на -11,7мм

рт.ст., ДДЛА на -8,3 мм.рт.ст., срДЛА на -10 мм рт.ст. ДПП достигло нормальных значений ($p < 0,01$). Величина ЛСС снизилась на -602,6 дин *сек/см⁵, СВ увеличился на 0,8 л/мин, УО+7,1мл. Эти данные соответствуют результатам исследования SUPER-1 [4].

Таким образом, у пациентов с ИЛГ была выявлена положительная динамика в виде улучшения показателей гемодинамики - снижения СДЛА, ДДЛА и ДсрЛА, а также сократительной функции сердца в виде увеличения УО и СВ, что привело к значительному уменьшению величины ЛСС. Эти результаты в полной мере согласуются с данными Н. Leuchte с соавт.: у 10 пациентов с ИЛГ при последовательном назначении ингаляционного NO и илопроста, силденафила per os во время КПОС отмечалось значительное снижение ДсрЛА и ЛСС. На фоне применения всех вазодилататоров несколько увеличивался сердечный выброс и сатурация смешанной венозной крови кислородом [12].

По данным ЭхоКГ к 16 неделе терапии силденафилом у больных ИЛГ было выявлено улучшение состояния правых отделов сердца в виде существенного снижения ПЗР ПЖ и апикального размера ПЖ, улучшения сократительной функции ПЖ, увеличение TAPSE и FAC, но при этом нормальных значений эти показатели не достигли. Положительная динамика давления в ЛА приводила к значимому увеличению КДР и КСО ЛЖ, которые не достигали нормальных величин, а также увеличению УО ЛЖ. ФВ ЛЖ, которая исходно находилась в пределах контрольных значений, что характерно для пациентов ИЛГ, спустя 16 недель терапии увеличилась с $63,5 \pm 4,9$ % до $66,2 \pm 5,5$ %.

Для оценки динамики СС-сопряжения у больных ИЛГ на фоне терапии силденафилом мы использовали методику Antonini-Canterin F. и соавт. [8]. Поддержание СС-сопряжения в нормальном диапазоне помогает гармонизировать энергетическую и механическую эффективность сердечно-сосудистой системы, что позволяет рассматривать показатели СС-сопряжения в качестве ключевых факторов адекватного функционирования системы кровообращения [8]. Большинство исследований посвящено взаимодействию ЛЖ и сосудов большого круга кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией [13].

При оценке СС-сопряжения играют роль два основных компонента- максимальная систолическая эластичность желудочков (E_{max} или E_s) и эффективная артериальная эластичность (E_a), отражающая сопротивление, которое желудочек преодолевает во время систолы. Для оптимального СС-сопряжения необходимо, чтобы эластичность желудочка и артериальной системы совпадали, то есть энергия от одной эластичной камеры- желудочка передавалась на другую эластичную камеру- артериальную систему. Следовательно, СС-сопряжение равно отношению эффективной артериальной эластичности- E_a к максимальной систолической эластичности желудочков- E_{max} (E_s) [8,14].

Позитивное влияние терапии силденафилом выразилось в повышении показателя СС-сопряжения и снижении жесткости ЛЖ, что отражает улучшение функции ЛЖ: увеличение УО, сократительной функции. Показатель E_a изменился недостоверно.

В ходе поиска оптимальной дозировки силденафила у больных с ИЛГ Chockalingam A. и соавт. сравнили эффекты препарата в дозах 50 мг и 100 мг 2 раза в течение 4 недель. Несмотря на улучшение ФК и Д6МХ параметры ЭхоКГ в обеих группах существенно не изменились, что, по-видимому, свя-

зано с небольшой длительностью лечения [11].

При назначении силденафила в дозах 60 мг и 240 мг в сутки в течение 16 недель мы наблюдали хорошую переносимость терапии в обеих подгруппах. В группе ИЛГ системная гипотония (САД <90 мм рт.ст.) в начале лечения возникала у 1-го пациента в каждой группе (6,6% и 7% соответственно). Частота возникновения приливов была сопоставимой (13% и 14% больных). Сердцебиения (33% и 42%) и головные боли (26% и 42%) у больных с ИЛГ возникали чаще в подгруппе 240мг/сутки.

Всем больным, завершившим 16-недельный период наблюдения, силденафил с той же дозе был рекомендован для дальнейшего приема.

По данным исследования SUPER-1 на фоне 12-недельного лечения силденафилом 60 мг в сутки у больных отмечались побочные эффекты в виде приливов у 10%, болей в спине у 13%, диспепсии у 13%, кровохарканья у 9% [4]. Причем переносимость 12-недельной терапии силденафилом не зависела от дозы (20,40 или 80мг 3 раза в сутки). По нашим данным за 16 недель наблюдения клиническое ухудшение не отмечалось ни у одного из наблюдаемых больных, что также соответствует результатам исследования SUPER-1. Анализ соотношения пациентов – Майера) показал, что период до клинического ухудшения значительно увеличивался у пациентов из группы силденафила.

Полученные нами результаты указывают на комплексный механизм положительного действия силденафила. Существенный вклад вносит вазодилатирующий эффект, на что указывает быстрое улучшение толерантности к физическим нагрузкам уже к 4 неделе от начала лечения. Влияние препарата на ремоделирование сосудов при ИЛГ, видимо, дополняется прямым воздействием на сократительную функцию сердца, учитывая повышение ФАС и ФВ ЛЖ у больных, получавших различные дозы препарата. Улучшение показателя СС-сопряжения и жесткости ЛЖ у больных с ЛГ на фоне терапии силденафилом, отражает улучшение ФК, толерантности к физическим нагрузкам и может свидетельствовать о регрессе процессов ремоделирования сердца.

Учитывая результаты 16-недельного наблюдения, доказавшие высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности силденафила в дозе 60мг и 240мг в сутки, возможно прогнозировать положительные долгосрочные результаты лечения.

Выводы

1. У больных с ИЛГ 16-недельная терапия силденафилом оказала положительный клинический и гемодинамический эффект в виде прироста дистанции в Т6МХ, уменьшения одышки по Боргу, улучшения показателей ЭхоКГ и КПОС.

2. Дозовые режимы силденафила 60 мг и 240 мг в сутки являются в равной степени эффективными по влиянию на клинико-функциональный статус больных с ИЛГ и обеспечивают сопоставимый прирост дистанции в Т6МХ (+118м и +106м соответственно), вызывают сопоставимое достоверное снижение давления в ЛА, улучшение показателей, отражающих процесс ремоделирования сердца, и сократительной функции сердца, уменьшение жесткости ЛЖ (Es).

3. Терапия силденафилом как в обычном, так и высоком дозовом режимах характеризуется благоприятным профилем переносимости и низкой частотой побочных эффектов.

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; 9:4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Careva N.A., dr. *Klinicheskirekomendacii podiagnostike i lechenijulegochnojgipertenzii. Terapevticheskijarhiv* 2014; 9:4–23.
2. Taichman D.B., Ornelas J., Chung L. et al. *Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST* 2014; 146 (2): 449 - 475.
3. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. *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* 2016; 37(1): 67-119.
4. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A., et al. *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
5. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, et al. *Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. Circulation* 2002; 105: 2398-2403.
6. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Gan CT, et al. *Interventricular mechanical asynchrony due to right ventricular pressure overload in pulmonary hypertension plays an important role in impaired left ventricular filling. Chest* 2005;128:628S–630S.
7. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. *Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol* 2008;105(4):1342-1351.
8. Antonini-Canterin F., Carerj S., Di Bello V. et al. *Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. Eur J Echocardiogr* 2009 10 (1): 36-43.
9. Sastry B.K., Narasimhan C., Reddy N.K., Raju B.S. *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
10. Волков А.В., Юдкина Н.Н., Курмуков И.А., Николаева Е.А., Насонов Е.Л. *Влияние силденафила на клинические проявления и гемодинамические показатели у больных легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системными ревматическими заболеваниями. Системные гипертензии* 2014;3:61-66. / Volkov A.V., Judkina N.N., Kurmukov I.A., Nikolaeva E.A., Nasonov E.L. *Vlijaniesildenafilanaklinicheskieprojavlenija i gemodinamicheskiepokazateli u bol'nyhlegochnojarterial'nojgipertenziej, associirovannoj s sistemnymirrevmaticheskimiimizabolevanijami. Sistemnyegipertenzii* 2014;3:61-66.
11. Chockalingam A, Gnanavelu G, Venkatesan S, et al. *Efficacy and optimal dose of sildenafil in primary pulmonary hypertension. Int J Cardiol* 2005; 99(1): 91-95.
12. Leuchte H H., Schwaiblmair M., Baumgartner R A., et al. *Hemodynamic Response to Sildenafil, Nitric Oxide, and Iloprost in Primary Pulmonary Hypertension. Chest* 2004; Vol, 125: 580–586.
13. Antonini-Canterin F, Enache R, Popescu BA, *Prognostic value of ventricular-arterial coupling and B-type natriuretic peptide in patients after myocardial infarction: a five-year follow-up study. J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22 (11):1239–1245.
14. Sunagawa K, Maughan WL, Sagawa K. *Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle. Circ Res* 1985;56:586-595.



Информация предназначена для специалистов здравоохранения

Краткая инструкция по применению препарата Ранекса®. МНН: ранолазин. Фармакотерапевтическая группа: антиангинальное средство. Показания к применению: Стабильная стенокардия. Способ применения и дозы: Препарат принимают вне зависимости от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая достаточным количеством жидкости, не измельчая, не разжевывая. Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг. При появлении побочных эффектов, вызванных приемом препарата Ранекса® (например, головокружение, тошнота или рвота), необходимо уменьшить разовую дозу до 500мг. Если после этого симптомы не исчезнут, применение препарата должно быть прекращено. Для пациентов с ХСН III-IV функциональные классы по классификации NYHA, с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин), печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью), с массой тела пациентов менее 60кг и пациентов старше 65 лет, а также для пациентов, принимающих ингибиторы изофермента CYP3A4 и P-gp (P-гликопротеин), рекомендуется титрация дозы препарата. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ (см. раздел Состав); дефицит лактазы, наследственная непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (только для дозировки 1000 мг); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид), кроме амиодарона; с сotalолом. Дети до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены); беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: печеночная недостаточность легкой степени тяжести (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью); почечная недостаточность легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-80 мл/мин); возраст старше 65 лет; масса тела пациента менее 60 кг; хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональные классы по классификации NYHA); синдром врожденного удлиненного интервала QT в анамнезе, в семейном анамнезе; диагностированное приобретенное удлинение интервала QT; недостаточность изофермента CYP2D6; одновременное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем, флуконазол, эритромицин); одновременное применение с индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, Зверобой продырявленный (Hypericum perforatum)); одновременное применение с ингибиторами P-gp (P-гликопротеин) (верапамил, циклоспорин). У пациентов с сочетанием нескольких из вышеперечисленных состояний возможно усиление действия ранолазина, в т.ч. увеличивается риск возникновения побочных эффектов. В этом случае необходим регулярный мониторинг состояния с целью раннего выявления побочных эффектов, при необходимости может потребоваться снижение дозы или отмена препарата. Побочные эффекты, наблюдаемые у пациентов, принимающих препарат Ранекса®, в большинстве случаев характеризуются легкой или средней степенью выраженности и развиваются обычно в течение первых 2-х недель. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами при применении препарата Ранекса® являются головокружение, головная боль, запор, тошнота, рвота, астения. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: индукторы и сильные ингибиторы фермента CYP3A: не использовать Ранексу® (см.противопоказания); умеренные ингибиторы CYP3A: рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина; CYP3A субстраты: ранолазин является слабым ингибитором изофермента CYP3A4, что может привести к повышению концентрации субстратов изофермента CYP3A4 в плазме крови и потребовать коррекции дозы чувствительных субстратов изофермента CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 (например, симвастатин, ловастатин) и субстратов изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус, веролюмин); Ингибиторы/субстраты P-гликопротеина:ранолазин является субстратом P-gp. Ингибиторы P-gp (например, циклоспорин, верапамил) повышают концентрацию ранолазина в плазме крови. Для пациентов, получающих лечение ингибиторами P-gp, рекомендуется титрация дозы ранолазина. Может потребоваться снижение дозы ранолазина. С другой стороны, ранолазин является умеренным ингибитором P-gp и может увеличивать концентрацию субстратов P-gp в плазме крови. Тканевое распределение лекарственных веществ, которые транспортируются с помощью P-gp, может быть увеличено. Подробная информация о препарате содержится в инструкции по применению ЛП 001978-23.01.2013 (с внесенными правками от 29.05.2014).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Ранекса от 23.01.2013 (с внесенными изменениями от 29.05.2014)

МНОГОСОСУДИСТОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ В СРАВНЕНИИ С ПОЭТАПНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ ВТОРОЙ ГЕНЕРАЦИИ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST: РЕЗУЛЬТАТЫ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.С. Тарасов, В.И. Ганюков, К.М. Вакосов, О.Л. Барбараш, Л.С. Барбараш

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, РФ

MULTIVESSEL STENTING VERSUS STAGED REVASCULARIZATION WITH SECOND GENERATION DRUG ELUTING STENTS IN ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS: RESULTS OF RANDOMIZED TRIAL

R.S. Tarasov, V.I. Ganyukov, K.M. Vakkosov, O.L. Barbarash, L.S. Barbarash

State Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Russia, Kemerovo

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить годовые результаты двух стратегий чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) с имплантацией зотаролиму-выделяющих стентов (ЗВС) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) при многососудистом коронарном атеросклерозе в рамках рандомизированного исследования (NCT01781715).

Материалы и методы: в исследование с 2013 по 2015 гг. было включено 136 пациентов с ИМпST, подвергающихся первичным ЧКВ. Критериями включения в исследование были следующие: (1) ИМпST давностью <12 ч; (2) многососудистое поражение коронарного русла; (3) имплантация ЗВС второй генерации; (4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании; критерии исключения: (1) стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$; (2) тяжелая острая сердечная недостаточность (отек легких или кардиогенный шок); (3) тромбоз стента в анамнезе. Пациенты путем рандомизации были распределены на две группы: (1) Многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ (n=67); (2) Поэтапное ЧКВ в рамках госпитального периода (10,1 \pm 5,1 дней), (n=69). На протяжении 30 дней и 12 мес. наблюдения оценивались такие неблагоприятные кардиоваскулярные события как смерть, инфаркт миокарда (ИМ), повторная незапланированная реваскуляризация миокарда (ПНРМ), учитывалась также частота тромбоза стента и комбинированной конечной точки.

Результаты: средний возраст в общей исследуемой выборке пациентов (n=136) составил 59 \pm 10,6 (31-88) лет, пре-

Summary

Aim: the assessment of the 12-month results of the two strategies after percutaneous coronary intervention (PCI) with implantation of zotarolimus-eluting stents (ZES) in multivessel disease patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) in a randomized trial (NCT01781715).

Methods: from 2013 to 2015 136 STEMI patients after primary PCI was included. Inclusion criteria were as follows: (1) STEMI <12 h; (2) Multivessel coronary disease; (3) The implantation of the second generation ZES; (4) Signed informed consent to participate in the trial; Exclusion criteria were: (1) Left main coronary artery stenosis $\geq 50\%$; (2) Severe acute heart failure (Killip III-IV); (3) A history of stent thrombosis; Patients were randomized in two groups: (1) Multivessel stenting (MS) within the primary PCI (n = 67); (2) Staged PCI within the hospital period (10,1 \pm 5,1 days), (n = 69). Adverse cardiovascular events (death, myocardial infarction (MI), re unplanned revascularization, stent thrombosis and the combined endpoint) were evaluated for 30 days and 12 months..

Results: the average age in the total study sample of patients (n = 136) was 59 \pm 10.6 (31-88) years, dominated by male patients (n = 92, 67.2%). The mean left ventricular ejection fraction was 51.2 \pm 8.3%. One in five patients (n = 30, 22.1%) suffered from diabetes, one in four (n = 33, 24.3%) had multifocal atherosclerosis. Acute heart failure (Killip II) observed in 13% of patients. About half of the patients (n = 63, 46.3%) had three-vessel coronary disease with an average value of SYNTAX score 18.9 \pm 7.5 points. The average number of implanted ZES was 2.7 \pm 0.7, the average length of stented segment 57.8 \pm 14.6 mm, an average diameter 3.3 \pm

обладали пациенты мужского пола (n=92, 67,2%). Среднее значение фракции выброса левого желудочка составило 51,2±8,3%. Каждый пятый пациент (n=30, 22,1%) страдал сахарным диабетом, каждый четвертый (n=33, 24,3%) имел мультифокальный атеросклероз. Острая сердечная недостаточность (Killip II ст.) отмечена у 13% больных. Около половины пациентов (n=63, 46,3%) имели трехсосудистое поражение коронарного русла со средним значением SYNTAX score 18,9±7,5 баллов. Среднее количество имплантированных ЗВС составило 2,7±0,7, при средней длине стентированного сегмента 57,8±14,6 мм и среднем диаметре 3,3±0,5 мм. Группы были сопоставимы по всем исходным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам. На протяжении 12 мес. наблюдения не было получено значимых различий по частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий между группами. Смерть от всех причин 3% и 2,9%, повторный ИМ 7,5% и 2,9%, ПНРМ 3% и 2,9%, тромбоз стента 5,9% и 2,9%, комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ПНРМ) 5,9% и 4,3% в группах МС и поэтапного ЧКВ, соответственно (p>0,05).

Заключение: полная реваскуляризация миокарда, реализованная в течение госпитального периода с применением двух стратегий у пациентов с ИМпST при использовании ЗВС второй генерации демонстрирует удовлетворительные сопоставимые результаты на протяжении 12 мес. наблюдения.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, первичное ЧКВ, многососудистое стентирование, поэтапная реваскуляризация, стенты с лекарственным покрытием второй генерации;

0.5 mm. The groups of patients were comparable for all baseline demographic, clinical and angiographic parameters. Over the 12 months of observation was not received significant differences in frequency of adverse cardiovascular events among the groups: death from all causes 3% and 2.9%, reinfarction 7.5% and 2.9%, re unplanned revascularization 3% and 2.9%, stent thrombosis 5.9% and 2.9%, the combined endpoint (death + MI + unplanned revascularization) 5.9% and 4.3% in the MS group and staged PCI group, respectively (p> 0.05).

Conclusion: complete revascularization during hospital period using two strategies in STEMI patients using second generation ZES demonstrates a satisfactory comparable results for 12 months of observation.

Key words: STEMI, primary PCI, multivessel stenting, staged revascularization, second generation drug-eluting stents;

Сведения об авторах

Ганюков Владимир Иванович	д.м.н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения ФГБНУ НИИ КПССЗ, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6. ganyukov@mail.ru
Ваккосов Камолиддин Мухамадович	Младший научный сотрудник ФГБНУ НИИ КПССЗ, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6., 5758999@mail.ru
Барбараш Ольга Леонидовна	д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6., olb61@mail.ru
Барбараш Леонид Семенович	д.м.н., академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ НИИ КПССЗ, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6., olb61@mail.ru
Ответственный за связь с редакцией: Тарасов Роман Сергеевич	д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ КПССЗ, 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6., roman.tarasov@mail.ru, +79235260446

Введение

Общепринятая модель выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ИМпST) при многососудистом поражении (МП) коронарного русла до сих пор не создана [1]. До 2014 года единственной стратегией чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с ИМпST и МП без кардиогенного шока, поддерживаемой международными рекомендациями, было стентирование только инфаркт-зависимой коронарной артерии (ИЗА) в рамках первичного ЧКВ и последующая поэтапная реваскуляризация (ПР) артерий, не связанных с зо-

ной инфаркта [2]. Эти рекомендации не содержали четких указаний на вид, объем и сроки вмешательства на сосудах, не связанных непосредственно с зоной инфаркта, а результаты исследований, сопоставляющих стратегию многососудистого стентирования (МС) в рамках первичного ЧКВ и стандартный подход – ПР, имели противоречивый характер [3].

В 2014 году в рекомендациях по реваскуляризации миокарда Европейского общества кардиологов впервые появилась детализация подходов к выбору стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМпST при МП коронарного русла [4]. Основная позиция рекомендаций заключается в том, что проведение первичного ЧКВ все еще должно ограничиваться ИЗА (за исключением случаев с кардиогенным шоком или

персистирующей ишемией, класс IIa, уровень доказательств B). Однако при манифестации ишемии ПР сосудов, не связанных с зоной инфаркта, должна выполняться в жестко лимитированные сроки – от нескольких дней до одной недели (класс доказательства IIa, уровень B). Более того, рекомендации были дополнены стандартом, позволяющим у определенной категории пациентов выполнение первичного ЧКВ не только на ИЗА, но и при поражениях других коронарных артерий (класс доказательства IIb, уровень B). Эти стандарты появились благодаря публикации данных рандомизированного исследования превентивной роли стентирования артерий, не связанных с областью инфаркта в рамках многососудистого первичного ЧКВ [5].

Известно, что первичное ЧКВ является оптимальным видом лечения при ИМпСТ при условии его быстрого выполнения в центрах, обладающих достаточным опытом [7-11]. При этом было показано, что больные с реокклюзией ИЗА после первичного ЧКВ имеют крайне неблагоприятный прогноз на протяжении 12 месяцев наблюдения [12]. Таким образом, одной из важнейших проблем среди пациентов, подвергшихся первичному ЧКВ является сохранение проходимости стентированного сегмента в ИЗА, предотвращение его острого и подострого тромбоза, а также реуаскуляризация других коронарных артерий, имеющих значимое стенотическое поражение [13, 14].

Одна из краеугольных проблем, которая может возникнуть после имплантации стента это тромбоз стента и рестеноз, причиной которого является повреждение эндотелия гиперплазия неоинтимы, связанный с неполной аппозицией эндопротеза, недостаточной эндотелизацией и проблемами, обусловленными антитромбоцитарной терапией [15].

Частота рестеноза, под которым понимается сужение в области стентированного сегмента $\geq 50\%$, после установки стента без лекарственного покрытия может составлять от 10 до 40% и зависит от клинических особенностей пациента, вида поражения и характера вмешательства [15]. Принципиальных достижений в профилактике и лечении рестеноза после имплантации коронарных стентов удалось достичь только в начале XXI века, когда в клинической практике стали применяться стенты с лекарственным покрытием, обеспечивающих антипролиферативный эффект. В их основу был положен принцип локального выделения цитостатиков, подавляющих гиперплазию гладкомышечных клеток и соединительной ткани.

Одним из наиболее крупных исследований в области применения стентов с лекарственным покрытием при ЧКВ по поводу ИМпСТ стал мета-анализ 13 рандомизированных исследований со средним периодом наблюдения не менее 6 месяцев, выполненный в 2010 году [16]. В данном мета-анализе была показана позитивная роль стентов с лекарственным покрытием при ИМ в сравнении с непокрытыми стентами по влиянию на риск реинфаркта, реуаскуляризацию целевого сосуда и частоту рестеноза, однако различий по общей смертности и тромбозу стента не прослеживалось, что согласуется с данными других исследований.

Тем не менее, результаты существующих исследований и международные рекомендации по реуаскуляризации при ИМпСТ не содержат достаточной доказательной базы о безопасности и эффективности многососудистого стентирования в рамках первичного ЧКВ и ПР в лимитированный интервал времени при использовании современных модификаций коронарных стентов. **Целью настоящего исследования** являлся

анализ годовых результатов двух стратегий ЧКВ с имплантацией зотаролимус-выделяющих стентов (ЗВС) второй генерации у пациентов с ИМпСТ при многососудистом коронарном атеросклерозе в рамках рандомизированного исследования (NCT01781715).

Материалы и методы

Протокол рандомизированного исследования (NCT01781715) соответствовал этическим нормам Хельсинкской декларации 1975 года и был одобрен локальным этическим комитетом НИИ. За период с 2013 по 2015 гг. в исследование было включено 136 пациентов.

Критериями включения в исследование были следующие: (1) ИМпСТ давностью <12 ч; (2) многососудистое поражение коронарного русла; (3) имплантация ЗВС второй генерации (Resolute Integrity); (4) подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: (1) стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$; (2) тяжелая острая сердечная недостаточность (отек легких или кардиогенный шок); (3) тромбоз стента в анамнезе. Пациенты путем рандомизации были распределены на две группы: (1) многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ ($n=67$); (2) поэтапное ЧКВ в рамках госпитального периода ($10,1 \pm 5,1$ дней), ($n=69$).

Под многососудистым поражением понималось наличие стенозов двух и более основных эпикардальных артерий и/или их крупных ветвей ($\geq 2,5$ мм) $\geq 70\%$. Все рандомизированные больные имели длительный ангинозный приступ (≥ 30 мин), начавшийся менее чем за 12 часов до госпитализации, элевацию сегмента на ЭКГ ≥ 1 мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей и/или ≥ 2 мм в грудных отведениях.

Под успешным ЧКВ понимался финальный кровоток по целевым артериям не менее третьей градации TIMI с резидуальным остаточным стенозом $\leq 20\%$. Перед началом ЧКВ все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля или тикагрелора и нефракционированный гепарин. Базовое медикаментозное сопровождение после ЧКВ подразумевало назначение ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля или тикагрелора (на 12 месяцев), бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и статинов.

Клинические и ангиографические данные были собраны в единую электронную базу. Процедуры ЧКВ были записаны на CD диски в формате DICOM.

Первичными конечными точками исследования были значимые кардиоваскулярные события (МАСЕ) под которыми понимались все случаи смерти (кардиальной и некардиальной), повторный инфаркт миокарда (ИМ), повторная незапланированная реуаскуляризация миокарда (ПНПМ). Кроме того, оценивалась частота комбинированной конечной точки, суммирующей смерть, повторный ИМ и ПНПМ.

Критериями рецидива инфаркта миокарда были симптомы миокардиальной ишемии, ассоциированные с депрессией или элевацией сегмента ST ≥ 1 мм в двух и более последовательных отведениях от конечностей или ≥ 2 мм в двух и более последовательных грудных отведениях длительностью 30 минут и более, а также появление нового зубца Q на ЭКГ, новой полной блокады левой ножки пучка Гиса и/или значимое повышение кардиоспецифических ферментов (МВ фракция

креатинфосфокиназы и тропонина).

Наличие определенного тромбоза стента (ТС) оценивали на всем протяжении наблюдения, согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium) [6].

Оценка результатов проводилась с помощью сбора клинических данных на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса спустя 30 дней и 12 месяцев после индексного события.

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Средний возраст в общей исследуемой выборке пациентов (n=136) составил 59±10,6 и колебался от 31 до 88 лет. Преобладали пациенты мужского пола. Среднее значение фракции выброса левого желудочка составило 51,2±8,3%. Подавляющее большинство больных имели артериальную гипертензию. Каждый пятый пациент страдал сахарным диабетом, у каждого четвертого был диагностирован мультифокальный атеросклероз. Острая сердечная недостаточность (Killip II ст.) отмечена у 13% больных (таб. 1).

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика общей выборки пациентов

Показатели	Общая выборка (n=136)	
	n	%
Возраст, лет	59±10,6 (31-88)	
Мужской пол	92	67,2
Фракция выброса левого желудочка, %	51,2±8,3	
Артериальная гипертензия	125	91,9
Сахарный диабет	30	22,1
Мультифокальный атеросклероз	33	24,3
Постинфарктный кардиосклероз	14	10,3
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	2	1,5
Острая сердечная недостаточность Killip II	18	13,2

Около половины пациентов (n=63, 46,3%) имели трехсосудистое поражение коронарного русла со средним значением SYNTAX score 18,9±7,5 баллов. Среднее количество имплантированных ЗВС составило 2,7±0,7, при средней длине стентированного сегмента 57,8±14,6 мм и среднем диаметре 3,3±0,5 мм. Интервал времени между ЧКВ в группе ПР не превысил 10,1±5,1 дней (таб. 2).

Таблица 2. Исходная ангиографическая характеристика общей выборки пациентов

Показатели	Общая выборка (n=136)	
	n	%
Одномоментное многососудистое стентирование	67	49,3
Поэтапная реваскуляризация	69	50,7
Интервал между этапами ЧКВ, дней	10,1±5,1	
Трехсосудистое поражение	63	46,3
SYNTAX score, баллы	18,9±7,5	
SYNTAX score ≥23, баллы	34	25
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	349,4±135,7	
Доза излучения, mGy	2608,7±858,3	
Среднее количество стентов в ИЗА	1,3±0,6	
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1,4±0,7	
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	30,1±13,8	
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	27,7±14,8	
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,3±0,4	
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,3±0,5	

Группы пациентов были сопоставимы по всем исходным клинико-демографическим и ангиографическим параметрам (таб. 3).

Значимых различий по ангиографическим характеристикам групп получено не было, тем не менее, отмечалась тенденция к большему суммарному объему рентгеноконтрастного вещества, использованному при поэтапных ЧКВ в сравнении с группой МС (таб. 4).

На протяжении 12 мес. наблюдения не было получено значимых различий по частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий между группами. Смерть от всех причин 3% и 2,9%, повторный ИМ 7,5% и 2,9%, ПНРМ 3% и 2,9%, тромбоз стента 5,9% и 2,9%, комбинированная конечная точка (смерть + ИМ + ПНРМ) 5,9% и 4,3% в группах МС и поэтапного ЧКВ, соответственно (p>0,05).

Таблица 3. Клинико-демографическая характеристика групп больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=67)		Позтапная реваскуляризация (n=69)		P
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	58,6±10,2		59,1±11,1		0,6
Мужской пол	48	71,6	43	62,3	0,3
Фракция выброса левого желудочка, %		50,7±9,2		51,8±7,3	0,5
Артериальная гипертензия	64	94	61	88,4	0,4
Сахарный диабет	16	23,9	14	20,3	0,8
Мультифокальный атеросклероз	13	19,4	20	29	0,3
Постинфарктный кардиосклероз	10	14,9	4	5,8	0,2
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	0	0	2	2,9	0,5
Острая сердечная недостаточность Killip II	10	14,9	8	11,6	0,8

Таблица 4. Ангиографическая характеристика групп больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=67)		Позтапная реваскуляризация (n=69)		P
	абс.	%	абс.	%	
Трехсосудистое поражение	32	47,8	31	44,9	0,9
SYNTAX score, баллы	19,1±7,9		18,6±7,1		0,9
SYNTAX score ≥23, баллы	18	26,9	16	23,2	0,8
Объем рентгеноконтрастного вещества, мл	325,8±110,2		373±154,5		0,06
Доза излучения, mGy	2558,4±980,3		2658,3±722,9		0,2
Среднее количество стентов в ИЗА	1,3±0,5		1,3±0,6		0,7
Среднее количество стентов в не-ИЗА	1,3±0,6		1,4±0,8		0,7
Средняя длина стентов в ИЗА, мм	30,7±13,4		29,4±14,2		0,5
Средняя длина стентов в не-ИЗА, мм	26,8±13,5		28,6±16,2		0,6
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,3±0,4		3,4±0,5		0,3
Средний диаметр стентов в не-ИЗА, мм	3,3±0,4		3,2±0,7		0,9

Таблица 5. Годовые результаты реваскуляризации в группах больных

Показатели	Многососудистое стентирование (n=67)		Позтапная реваскуляризация (n=69)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	2	3	2	2,9	0,9
<i>Из них в течение 30 дней</i>	2	100	1	50	-
Кардиальная смерть	2	3	1	1,4	0,6
Инфаркт миокарда	5	7,5	2	2,9	0,6
<i>Из них в течение 30 дней</i>	1	20	2	100	-
Незапланированная повторная реваскуляризация стентированной ИЗА	2	3	1	1,4	0,6
<i>Из них в течение 30 дней</i>	0	0	0	0	-
Незапланированная реваскуляризация стентированной не-ИЗА	0	0	1	1,4	0,9
<i>Из них в течение 30 дней</i>	0	0	1	100	-
Комбинированная конечная точка*	4	5,9	3	4,3	0,7
Тромбоз стента (по количеству пациентов)	4	5,9	2	2,9	0,7
<i>Из них в течение 30 дней</i>	1	25	2	100	-

* - смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная незапланированная реваскуляризация; ИЗА – инфаркт-зависимая артерия; не-ИЗА – не инфаркт-зависимая артерия;

Обсуждение

Одной из ключевых гипотез, подтвержденной результатами данного рандомизированного исследования, была идея о том, что в когорте пациентов ИМпСТ с МП, подвергшихся МС при первичном ЧКВ или в рамках поэтапного подхода ($10,1 \pm 5,1$ дней), применение ЗВС второго поколения имеет многообещающие результаты, несмотря на исходную тяжесть пациентов, в том числе, обусловленную высокой частотой встречаемости сахарного диабета (22,1%) и средней длиной стентированного сегмента $57,8 \pm 14,6$ мм.

В соответствии с предыдущими рекомендациями по реваскуляризации, ЧКВ при ИМпСТ должно выполняться лишь на ИЗА, за исключением случаев кардиогенного шока [17]. Эти рекомендации были основаны на гипотезе, что однососудистое ЧКВ более безопасно и экономически приемлемо. Действительно, ряд исследований показывают преимущества консервативного подхода со стентированием только ИЗА, выражающиеся в снижении риска осложнений, связанных с ишемией миокарда в области кровоснабжения не ИЗА, уменьшении времени процедуры, объема рентгеноконтрастного вещества и дозы излучения [18, 19]. При этом отсутствуют результаты рандомизированных исследований, которые могли бы дать окончательный ответ на вопрос о выборе стратегии реваскуляризации при ИМпСТ и МП. Также как нет доказательной базы, оценивающей результаты применения стентов с лекарственным покрытием второго поколения в данной когорте больных. Это особенно важно с учетом появления новых современных коронарных стентов с лекарственным покрытием, вероятно способных существенным образом улучшить исходы реваскуляризации.

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2014 года признают целесообразность МС в рамках первичного ЧКВ не только у больных с кардиогенным шоком или рефрактерной ишемией, но и у пациентов со стабильной гемодинамикой, основываясь на доказательствах превентивной роли такого подхода [4]. Настоящее исследование преследовало цель дополнить наши знания об исходах ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения при МС (в рамках первичного ЧКВ и ПР, выполненной на протяжении госпитального периода) у больных ИМпСТ. Было показано, что МС в рамках первичного ЧКВ у пациентов с ИМпСТ при использовании ЗВС второй генерации, ассоциируется с низкой частотой неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении 12 месяцев наблюдения. Это становится понятно при сравнении результатов с литературными данными, полученными на выборке пациентов с ИМпСТ и МП с использованием различных стентов (голометаллических и с лекарственным покрытием). Так риск неблагоприятных исходов в данной группе больных на протяжении 12 месяцев по результатам ряда исследований колеблется от 23,9 до 28%, частота повторного ИМ 1,6 - 8,8%, смерти 3,3-6,3%, ТС 1,8 - 4,2% [20, 21]. В настоящем рандомизированном исследовании при годовом наблюдении комбинированная конечная точка, ИМ, смерть и ТС регистрировались с частотой 5,9% и 4,3%, 7,5% и 2,9%, 3% и 2,9%, 5,9% и 2,9% случаев, в группах МС и ПР, соответственно.

Возможным объяснением высокой результативности стратегии многососудистого ЧКВ (первичного и поэтапного) с ЗВС второго поколения являются оптимальные сроки полной реваскуляризации, а также хорошие характеристики дан-

ного устройства (доставляемость, радиальная устойчивость, толщина страт, состав полимерного покрытия и др.), позволяющие выполнить эффективное лечение при МП у больных ИМпСТ. К тому же, системный воспалительный ответ, имеющий место при данной патологии, непосредственно связан с дестабилизацией атеросклеротических бляшек не только в ИЗА, но и в других регионах коронарного русла, в связи с чем полная реваскуляризация может положительно влиять на исходы заболевания.

Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу о том, что МС (при первичном ЧКВ или поэтапное) с применением второй генерации ЗВС безопасно и эффективно, что также может иметь и финансовую целесообразность по сравнению с неполной реваскуляризацией за счет снижения риска осложнений и числа внеплановых ЧКВ. Кроме того, данная стратегия более удобна для пациента на фоне отсутствия необходимости в повторной госпитализации для выполнения экстренного или планового ЧКВ.

Таким образом, в когорте пациентов с ИМпСТ и МП коронарного русла, подвергшихся реваскуляризации с применением стентов с лекарственным покрытием второго поколения МС в рамках первичного ЧКВ и ПР ($10,1 \pm 5,1$ дней между этапами) показывают сопоставимые удовлетворительные результаты и безопасность, а также демонстрируют большую эффективность при сравнении годовых результатов с литературными данными, включающими другие различные виды стентов.

Заключение

Результаты современных исследований и регистров не предлагают окончательных и оптимальных подходов к реваскуляризации у больных ИМпСТ и МП. С учетом полученных в настоящем исследовании результатов, становится очевидным, что МС в рамках первичного ЧКВ и ПР с лимитированным временным интервалом между ЧКВ может быть безопасной и эффективной стратегией лечения больных ИМпСТ с МП коронарного русла. По всей видимости, тенденция к более благоприятным исходам реваскуляризации одним из представленных способов МС обусловлена в частности неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа ЧКВ (на сосудах, не связанных с областью инфаркта миокарда) и ограниченной доступностью этого этапа для пациентов в условиях реальной клинической практики. Несмотря на неоднозначное место МС в рамках первичного ЧКВ у больных без кардиогенного шока, в представленном исследовании эта стратегия не ассоциировалась с существенным возрастанием риска ни одного из учитываемых неблагоприятных событий в ближайшем и отдаленном периоде наблюдения по сравнению с ПР.

1. Тарасов Р.С., Ганюков В.И. Определение оптимальной стратегии реваскуляризации у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла при помощи интерактивного калькулятора. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; (4):42-52. DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-42-52. Tarasov R., Ganyukov V.I. Determination of optimal revascularization strategy in st-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel coronary disease with interactive calculator. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(4):42-52. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2015-4-42-52
2. Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2010; 31(20): 2501-2555.
3. Widimsky P., Holmes Jr. David R. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? Eur Heart J. 2010; Advance Access published November 30, 2010. European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehq410.
4. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2014; 278:25-27.
5. David S. Wald, M.D., Joan K. et al. PRAMI Investigators Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction. N. Engl. J. Med. 2013; 369:1115-1123.
6. Cutlip D. E., Windecker S., Mehran R. et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. Circulation. 2007; 115:2344-2351.
7. Silber S., Albertsson P., Aviles F.F., et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2005; 26(8):804-847.
8. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W., et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2008; 51:210-247.
9. Boden W.E., Eagle K., Granger C.B. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction: A comprehensive review of contemporary management options. J Am Coll Cardiol. 2007; 50:917-929.
10. Nallamothu B.K., Wang Y., Magid D.J., et al. Relation between hospital specialization with primary percutaneous coronary intervention and clinical outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction-4 analysis. Circulation. 2006; 113:222-229.
11. Spaulding C., Morice M.C., Lancelin B., et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. Eur Heart J. 2006. 27:1054-1060.
12. Bauters C., Delomez M., Van Belle E., et al. Angiographically documented late reocclusion after successful coronary angioplasty of an infarct related lesion is a powerful predictor of long-term mortality. Circulation. 1999; 99(17):2243-2250.
13. Luscher T.F., Steffel J., Eberli F.R., et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. Circulation. 2007; 115(8):1051-1058.
14. Park D.W., Park S.W., Park K.H., et al. Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. Am J Cardiol. – 2006; 98(3):352-356.
15. Lowe H.C., Oesterle S.N., Khachigian L.M. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies. J Am Coll Cardiol. 2002; 39:183-193.
16. Hao P.P., Chen Yu.G., Wang X.Li., et al. Efficacy and Safety of Drug-Eluting Stents in Patients with Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction (A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials). Tex Heart Inst J. 2010; 37(5):516-524.
17. Hannan E.L., Samadashvili Z., Walford G., et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. JACC Cardiovasc Interv 2010; 3:22-31.
18. Van der Hoeven B.L., Liem S.S., Dijkstra J., et al. Stent malapposition after sirolimus-eluting and bare-metal stent implantation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Acute and 9-month intravascular ultrasound results of the MISSION! Intervention study. J Am Coll Cardiol Interv. 2008; 1:192-201.
19. Maehara A., Mintz G.S., Lansky A.J., et al. Volumetric intravascular ultrasound analysis of paclitaxel-eluting and bare-metal stents in acute myocardial infarction. The harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction intravascular ultrasound substudy. Circulation. 2009; 120:1875-1882.
20. Diaz de la Llera L.S., Ballesteros S., Nevado J., et al. Sirolimus-eluting stents compared with standard stents in the treatment of patients with primary angioplasty. Am Heart J. – 2007; 154(1):164-166.
21. Chechi T., Vittori G., Biondi Zoccai G.G., et al. Single-center randomized evaluation of paclitaxel-eluting versus conventional stent in acute myocardial infarction (SELECTION). J IntervCardiol. 2007; 20(4):282-291.

**1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквамер® – единственная
тройная фиксированная
комбинация для
комплексной терапии
пациентов с артериальной
гипертензией и дислипидемией¹



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- **24-часовая эффективная терапия** артериальной гипертензии и дислипидемии со статистически значимым снижением уровня АД, ОХС^{2,*}
- **Благоприятный профиль безопасности** с отсутствием клинически значимого отклонения уровня печеночных ферментов и креатинина крови²
- **Высокая приверженность терапии** благодаря однократному приему³

* См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквамер®

1. <http://gls.rasnimzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnrR=%D0%90%D0%BC%D0%86%D0%BE%D0%84%D0%88%D0%BF%D0%88%D0%8D%2B%D0%98%D0%88%D0%87%D0%88%D0%8D%D0%8E%D0%8F%D1%80%D0%88%D0%8A%D1%80%D0%8E%D0%87%D1%83%D0%82%D0%80%D1%81%D1%82%D0%80%D1%82%D0%88%D0%D&I=&TradeNmR=&OwnerName=&MnrOrg=&MnrOrgCountry=&sf=0&ND=-1®type=&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1>
2. Карпов Ю.А. Кардиотоник. 2015; 55(9): 10-15.
3. Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2013; 34: 2194.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ ГЛИКОКАЛИКС – ЗНАЧИМАЯ СОСТАВНАЯ ЧАСТЬ ДВОЙНОГО ЗАЩИТНОГО СЛОЯ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНДИКАТОР И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

А.В. Максименко

Институт экспериментальной кардиологии,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения Российской Федерации

ENDOTHELIAL GLYCOCALYX IS SIGNIFICANT CONSTITUTIVE PART OF DOUBLE PROTECTIVE LAYER INTO VASCULAR WALL: DIAGNOSTIC INDEX AND THERAPEUTIC TARGET

A.V. Maksimenko

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

Аннотация

В обзоре эндотелиальный гликокаликс предстает регулятором плазменного гомеостаза и гомеостаза сосудистой стенки. Рассмотрены современные данные о повреждении гликокаликса под действием ряда патологических процессов. Обоснована задача предохранения гликокаликса от разрушения и его восстановления лечебными средствами. Представлены исследовательские подходы в поиске таких терапевтических производных и подчеркнута перспективность выполнения указанных междисциплинарных исследований специалистами разных областей знания.

Ключевые слова: гликокаликс, эндотелиальные клетки, протеогликаны, гликозаминогликаны, гликопротеины, гликозидазы, деструкция гликокаликса, сосудистая проницаемость, реконструкция гликокаликса, 3D модели белковых структур.

Absract

The functions of endothelial glycocalyx were considered as regulator of plasma and vessel wall homeostasis. The data of glycocalyx impairment were generalized according to actions of pathological processes. Actual task for preservation from destruction and recovery of injured glycocalyx was formulated with help of remedial means. The review of research approaches was performed in respect to search for such derivatives and a perspective of multi-disciplinary development fulfillment were emphasized.

Key words: glycocalyx, endothelial cells, proteoglycans, glycosaminoglycans, glycoproteins, glycosidases, glycocalyx destruction, vascular permeability, glycocalyx reconstruction, 3D protein structure models.

Сведения об авторе

Ответственный
за связь с редакцией:
Максименко
Александр Васильевич

профессор, доктор биологических наук, отдел биоинженерных технологий и поддержки научных исследований ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава России, E-mail: alexmak@cardio.ru, тел. (495)-414-60-25, 121552, г.Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А

Введение

Расположение эндотелиального гликокаликса на границе взаимодействия кровотока и эндотелия кровеносных сосудов подразумевает его участие в широком ряде процессов функционирования сосудистой стенки, как в условиях нормы, так и патологии [1-4]. Эндотелиальный гликокаликс (ЭГЛК) рассматривается не только как простой инертный барьер и молекулярное сито на люминальной поверхности сосудистого

эндотелия, но и как самообновляющаяся трехмерная сеть, состоящая из различных протеогликанов и гликопротеинов, резервуар для биологически активных молекул, механотрансдуктор напряжения сдвига (shear stress) кровотока на слой эндотелия [1, 5-8]. Установлены структурные детерминанты состава ЭГЛК – протеогликаны (мембранные и растворимые) и гликозаминогликаны [1, 3, 5, 8]. Сам ЭГЛК имеет примембранный и растворимый (наружный обратимо связанный) слои и предстает достаточно крупной и организованной мо-

лекулярной структурой, покрывающей люминальную поверхность эндотелиальных клеток всей сосудистой системы организма [1, 3, 8]. Связанные с белками сульфатированные гликозаминогликаны, а также гиалуронан, гликопротеины и белки плазмы крови системы микро- и макроциркуляции входят в мембраносвязанный комплекс молекул. В условиях нормы эндотелий и его гликокаликс образуют двойной защитный слой сосудистой поверхности. Существующее динамическое равновесие между растворимыми компонентами гликокаликса и протекающей кровью позволяет обособлять поверхностный слой сосудов [1-3]. Одной из первых/начальных стадий сосудистого поражения предстает деструкция гликокаликса. Она наблюдается при развитии воспаления, диабета, заболеваний почек. Диагностическая ценность выявления состояния гликокаликса обусловлена терапевтической значимостью коррекции его повреждений [2, 4, 8]. Острая дегградация ЭГЛК у детей, подвергшихся хирургическому вмешательству кардиологического профиля, подчеркнула широту круга пациентов, ожидающих своевременной медицинской помощи [9]. Накопленные данные [1-9] способствовали интенсивным исследованиям ЭГЛК, развитию подходов и средств его репарации, биомедицинскому использованию ЭГЛК и его компонентов в молекулярной и клеточной инженерии. В настоящем рассмотрении приведены исследовательские данные минувшей декады (после обнаружения и определения характеристических свойств ЭГЛК в пионерных изучениях на рубеже XX - XXI века). ЭГЛК превращается в актуальный и перспективный объект исследования для клиницистов и физиологов, медицинских химиков и энзимологов, фармакологов и клеточных биологов.

Диагностическая чувствительность гликокаликсного индикатора

Важной частью защитного сосудистого барьера предстает ЭГЛК, поражение которого может вызывать гиперволемия и гипергликемия [10]. Методы атомно-силовой микроскопии (АСМ) позволяют рассматривать эндотелий как двухслойную структуру с относительно жестким клеточным компонентом и мягким защитным углеводным покрытием на люминальной поверхности – гликокаликсом [11]. Заметим, что эндотелиальные клетки растут в статичной культуре без экспрессии отчетливого слоя гликокаликса, а выращенные в условиях физиологического потока аппроксимируют гликокаликс, наблюдаемый *in vivo*. Данные АСМ показали заметное уменьшение толщины гликокаликса (от 266 ± 12 до 137 ± 17 нм, $p < 0,0001$) и его жесткости (от $0,34 \pm 0,03$ до $0,21 \pm 0,01$ нН/мн, $p < 0,0001$) у мышей с экспериментальным сепсисом (введение 1 мг липополисахарида (из *E. coli*) /кг) в сравнении с контролем [12]. Ассоциированные с сепсисом медиаторы (тромбин, фактор некроза опухолей – α /TNF- α) были выявлены в экспериментах *in vitro*. Они достаточно быстро снижали толщину гликокаликса (на 50 %, $p < 0,0001$) и его жесткость (на 20 %, $p < 0,0001$) на культивируемых легочных микроциркуляторных эндотелиальных клетках человека. Обработка легочных микроциркуляторных эндотелиальных клеток быка гепариназой III и гиалуронидазой снижала эффективную толщину их гликокаликса и демонстрировала заметную гетерогенность его состава между областью клеточных контактов и регионом ядра [13]. Действие напряжения сдвига потока на гладкомышечные клетки аорты крыс достоверно подавляло их проли-

ферацию и миграцию с ориентацией клеток по направлению потока и существенным увеличением продуцирования NO [14]. Обработка же гепариназой III снимала отмеченные эффекты: выделение NO ингибировалось, клетки оставались случайно ориентированными с уровнем пролиферации как в условиях отсутствия потока. Приведенные данные подчеркивали роль гепарансульфатпротеогликана (деградирующегося под действием гепариназы III) в механотрансдукции гладкомышечных клеток. Механочувствительность была присуща и эндотелию с его гликокаликсом [15]. ЭГЛК выступал как агент механотрансдукции и модулировал взаимодействия клеток крови с эндотелиальной поверхностью, участвовал в контроле проницаемости и, взаимодействуя с плазменным сфингозин-1 фосфатом (S1P), изменял как свой состав, так и регулировал эндотелиальные контакты.

Гликозидная регуляция состояния гликокаликса

ЭГЛК определяет вклад в разное (зависящее от молекулярных размеров растворенных веществ) сосудистое распределение растворенных соединений в плазме крови мышей [16]. Это было показано болюсным введением мышам гиалуронидазы (способствующей деструкции компонента ЭГЛК гиалуронана). Роли компонентов ЭГЛК в продуцировании NO и активных форм кислорода (АФК) были выявлены использованием обработки ферментами (гепариназой III, гиалуронидазой, нейраминидазой) выделенных фрагментов феморальных артерий свиней [17]. Оказалось, что гепарансульфат и сиаловая кислота не вовлечены напрямую в опосредованное напряжением сдвига продуцирование NO. Гиалуронан же опосредованно участвует в этих условиях в продуцировании NO, выделяя роль гепарансульфата и сиаловой кислоты в регуляции уровня АФК в сосудистой стенке в ответ на напряжение сдвига. Ранние изменения в структурной организации ЭГЛК появляются в течение начальных тридцати минут действия напряжения сдвига [18]. Его суточное (24 часа) воздействие способствует ремоделированию ЭГЛК, связанному с изменениями в мембранных рафтах и актиновом цитоскелете. Такая реорганизация ЭГЛК зависит от места и времени. Полученные данные указывают на изменение механизмов механотрансдукции в течение действия напряжения сдвига и согласуются с важностью регуляции эндотелиальной проницаемости. Действительно, фатальное поражение, подобное катастрофическому развитию сепсиса или острого нарушения дыхания [19], может быть обусловлено потерей или недостатком контроля целостности эндотелиального барьера, что ведет к избыточному проникновению жидкости и белков из сосудистой системы в ткани. При всем многообразии функциональных связей ЭГЛК сохранение/поддержание нормального уровня их реализации актуально для осуществления регуляторной роли гликокаликса в отношении плазменного гомеостаза и гомеостаза сосудистой стенки (рис. 1). Исследование ЭГЛК и эндотелия, как и регуляции эндотелиальной проницаемости, закономерностей разрушения и сохранения/восстановления целостности эндотелиального барьера определяет перспективы углубления знаний, необходимых для понимания и решения поставленной проблемы.

Рисунок 1. Функциональные связи гликокаликса, обособленного в эндотелиальный поверхностный слой кровеносного сосуда, как самообновляющейся трехмерной сети, находящейся в динамическом равновесии с протекающей кровью



Гликокаликс в условиях патологии

Заметно меняется структура и функция ЭГЛК в условиях воспаления разного типа [20]. В ходе развития диабета, атеросклероза, ишемии/реперфузии, сепсиса отмечалась модуляция структуры ЭГЛК. В результате поражения печени под действием ишемии/реперфузии образующиеся из гликозаминогликанов хлорамиды становятся специфическими мишенями для окислительно-восстановительного воздействия и быстрее фрагментируются, чем родительские молекулы [21]. В дополнение к эффектам АФК и азота гепараназы срезают с эндотелиальной поверхности гликокаликс. Системный воспалительный ответ организма на инфекционное поражение ведет к развитию сепсиса, обычно с острым поражением легких. Последнее инициируется деградацией легочного ЭГЛК, способствуя адгезии нейтрофилов и воспалению [22]. По механизму зависимому от TNF- α , с активацией гепараназы (вызывающей потерю гепарансульфата в ЭГЛК) – TNF- α чувствительной гепарансульфат-специфичной глюкоуридазы, происходит разрушение ЭГЛК. Деструкция ЭГЛК, вероятно, оказывается существенной начальной стадией в патофизиологии атеросклероза микроангиопатических осложнений диабета и хронических заболеваний вен [23]. ЭГЛК могут разрушать гиперхолестеролемия, гипергликемия, воспаление, избыток солей и изменение напряжения сдвига. Накапливаются данные о триаде нарушений – изменении ЭГЛК, альбуминурии и повышении системной микрососудистой проницаемости – встречающейся при ряде заболеваний, таких как поражения от ишемии/реперфузии, инфекционного заражения, диабета [24]. Пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на диализных процедурах, обнаруживают потерю барьерных свойств ЭГЛК [25]. В пробах их сывороток и плазмы определяется повышенный уровень гиалуронана и синдекана-1 (компонентов ЭГЛК) [26] и увеличивается активность гиалуронидазы [25]. Более высокий уровень воспаления у пациентов обнаруживает более заметное и достоверное поражение ЭГЛК, возможно, давая вклад в поддерживаемую активацию эндотелиальных клеток. Поражение ЭГЛК вовле-

чено в патогенез протеинурии при диабете [27]. Отмечалось ферментативное удаление гепарансульфата из гликокаликса гломерулярных эндотелиальных клеток и заметное снижение биосинтеза гликозаминогликанов под действием высокого уровня глюкозы. Гипергликемия увеличивает уязвимость сосудов, снижая объем ЭГЛК [28], что совпадает с эндотелиальной дисфункцией (повышение плазменного уровня гиалуронана) и активацией коагуляции (увеличение содержания фрагмента протромбина 1+2 и D-димера фибрина) in vivo. Ковалентное связывание свободных аминок групп биомакромолекул с восстанавливающими сахарами, как результат гликирования, ведет к образованию оснований Шиффа. Последние претерпевают молекулярные перестройки, дегидратацию и циклизацию с образованием более стабильных продуктов Амадори. Конечные/финальные продукты гликирования биомакромолекул (белков, липидов, ДНК) предстают как конечные продукты продвинутого гликирования (advanced glycation end products /AGEs/). Как образование оснований Шиффа, так и продуктов гликирования Амадори повышает уровень генерации свободных радикалов, снижающий антиоксидантную защиту и проявляющийся в поражении клеточных органелл и ферментов [29]. АФК деполимеризуют гликозаминогликановые цепи протеогликанов, которые определяют барьерную функцию ЭГЛК, способствуя потере (шеддингу) гепарансульфата и трансэндотелиальной утечке альбумина [30]. Высокий уровень окислительного стресса при диабетической нефропатии может вызывать развитие протеинурии. В целом, патологические факторы сосудистых нарушений вызывают значимые повреждения ЭГЛК, способствующие развитию острых и хронических заболеваний (рис. 2).

Рисунок 2. Схематический вид действия патологических факторов, повреждающих и разрушающих эндотелиальный гликокаликс и способствующих развитию атеросклероза, диабета, сепсиса, поражения от ишемии/реперфузии, опухолевого ангиогенеза, ракового метастазирования, острого легочного поражения



Маркер состояния сосудистой поверхности - гликокаликс

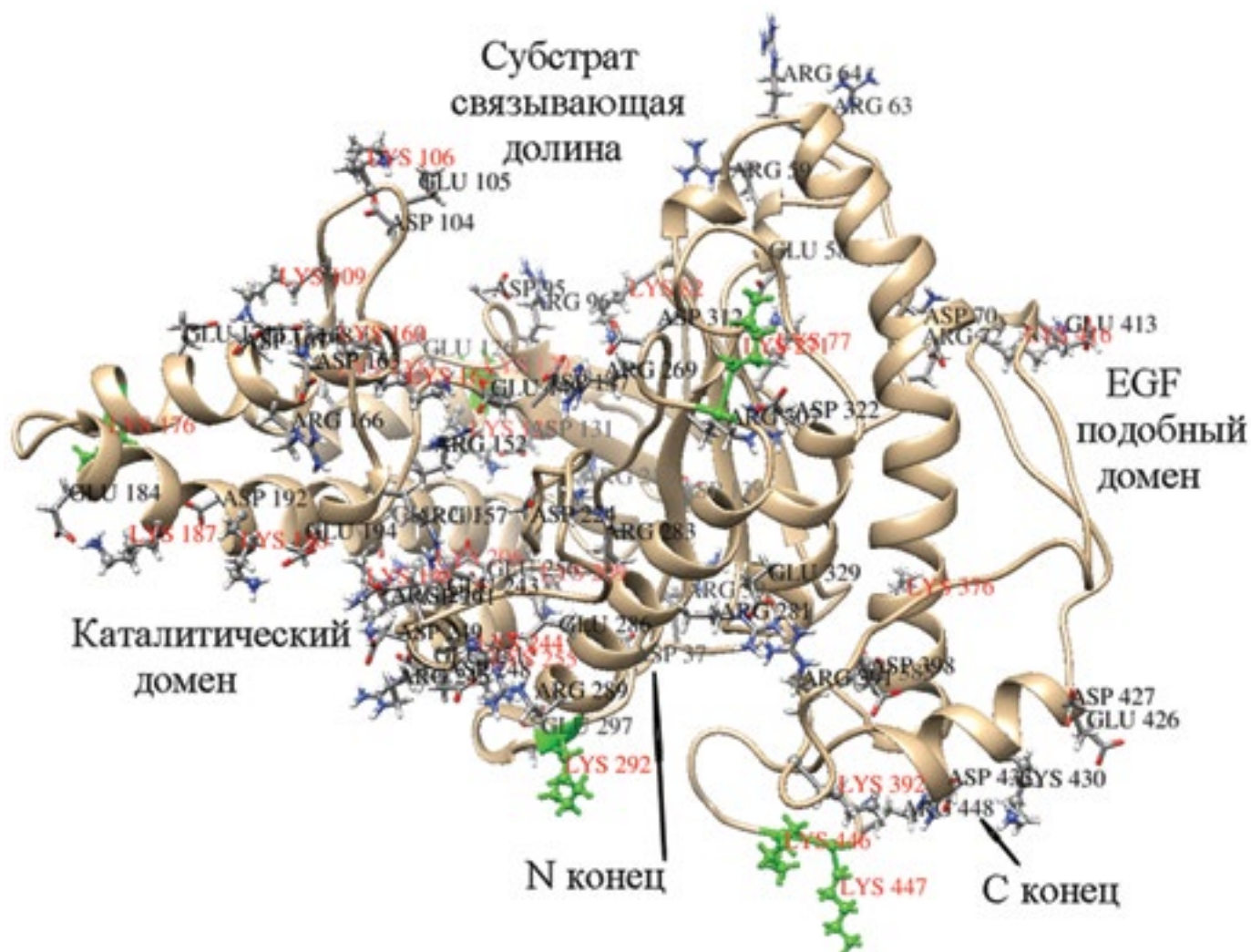
Разрушение ЭГЛК в начальный период развития многих патологий превращает его в важный диагностический индикатор заболеваний [31]. Наряду с этим, состояние ЭГЛК надежно информирует об эффективности проведения фармакологической и других видов терапии. Предупреждение разрушения и дисфункции ЭГЛК, его восстановление для блокирования развивающейся при этом мультиорганной недостаточности становится актуальной задачей исследовательского поиска новых терапевтических средств. Для предупреждения реакции гликирования предлагается конъюгирование лекарственных соединений (таких как метформин, пиридоксамин, аминогуанидин) с наночастицами золота с существенным снижением токсичности полученных лекарственных производных [29]. Сосудистая целостность регулируется ЭГЛК и клеточными контактами (рис. 1) [32]. Воздействие гиалуронидазы деградирует ЭГЛК и повышает проницаемость гломерулярного фильтрационного барьера, а протаминсульфат уменьшает шеддинг (срезание) ЭГЛК [33]. Одно из следствий воздействия ишемии/реперфузии связано с адгезией тромбоцитов к эндотелию [34]. Она может увеличиваться более чем в два с половиной раза в коронарном сосудистом русле (после инъекции тромбоцитов) при реперфузии. Предобработка сосудов гидрокортизоном или антитромбином III снижает тромбоцитарную адгезию, защищая ЭГЛК [34]. При гипергликемии наблюдается снижение гепарансульфата и повышенная секреция гепараназы [35]. Использование гликозаминогликанов и гликозаминогликановых соединений может способствовать сохранению гепарансульфата и предупреждению увеличения уровня гепараназы. Развитие технологий, основанных на картировании специфических гликозаминогликановых эпитопов, ответственных за взаимодействие с белками, рассматривается как целесообразный подход к дизайну новых лекарственных средств на основе гликозаминогликанов [36].

Варианты приемов реконструкции поврежденного гликокаликса

Нефракционированный гепарин достоверно защищал ЭГЛК от шеддинга, ингибируя развитие воспаления [37], что было показано на модели септического шока у собак. Интересно отметить, что у мышей гепарин способствовал повышению сосудистой проницаемости для декстранов разной молекулярной массы (40 и 70 кДа), ослабляя барьерные свойства гликокаликса и артериолярную вазодилатацию в ходе реактивной гиперемии [38]. Специфичность воздействия патологических процессов на состояние ЭГЛК (рис. 2) и важность белок-гепарансульфатных взаимодействий для функционирования гликокаликса [37, 38] подкреплялась этими результатами. На культуре венозных эндотелиальных клеток человека было обнаружено, что напряжение сдвига (shear stress) повышало количество встроенных в ЭГЛК гликозаминогликанов, содержащих 3Н-меченный глюкозамин [39]. Такой эффект напряжения сдвига давал вклад в вазопротективное действие против провоспалительных и проатеросклеротических стимулов. Обещающим агентом для восстановления ЭГЛК оказался сулодексид – смесь из высокоочищенных гликозаминогликанов (состоящая на 80 % из высокоподвижного гепарина и на 20 %

из дерматансульфата) [40]. Противодействие эндотелиальной дисфункции сулодексид проявляет снижением освобождения воспалительных цитокинов/хемокинов и ингибированием матриксных металлопротеиназ протеолитических каскадов. Рассмотрение процессов воспаления, дисфункции ЭГЛК и последующих изменений экстрацеллюлярного матрикса, как ключевых в развитии хронических венозных заболеваний, обосновывает актуальность исследования и применения сулодексида [41]. Клинические изучения поддерживают заключение о полезности гликозаминогликанов для восстановления нормальной эндотелиальной функции [42]. Гликозаминогликаны (такие как сулодексид) проявляют защитный эффект на разных уровнях: способствуют реконструкции ЭГЛК, контролируют функционирование ферментов, деградирующих гликокаликс, имеют противовоспалительное, антиапоптотическое и противовозрастное воздействие на эндотелиальные клетки. Сулодексид ингибирует экспериментальный артериальный тромбогенез (особенно после перорального приема агента), обнаруживая сосудопротективное действие независимое от факторов коагуляции крови [43]. Восстановление пораженного ЭГЛК и деградированного экстрацеллюлярного матрикса сопровождается антипролиферативной, противовоспалительной, антиоксидантной, антипротеолитической и антиишемической активностью. ЭГЛК, поражение которого предстает начальной фазой хронического развития сосудистых нарушений, участвует и в быстром формировании острых патологий. Отсутствие адекватного восстановления уровня микроциркуляции при достаточном обеспечении кровотока макроциркуляции (в ранее тромбозированном сосуде) проявляется в развитии явления отсутствия протока (no-reflow) [44]. Его своевременное устранение способствует ферментативное воздействие на ЭГЛК, причем предпочтительным оказывается использование нативной, а не модифицированной гиалуронидазы [45]. Эти результаты демонстрируют актуальность сохранения и реконструкции поврежденного ЭГЛК [29-43], как и важность целесообразной регуляции его состояния [44, 45] при острых нарушениях. Возможность осуществления последнего биохимическими средствами [45] повышает значимость применения методов расчетной/вычислительной химии для разработки структур новых гликозидаз [46]. Используя в качестве прототипа установленную пространственную структуру гиалуронидазы человека [47], была построена *in silico* методом гомологичного моделирования 3D структура бычьей тестикулярной гиалуронидазы в нативной и модифицированной хондроитинсульфатом форме [48] (рис. 3). Сочетание методов вычислительной химии *in silico* и экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* перспективно для продуктивного биомедицинского изучения ЭГЛК.

Рисунок 3. Карта расположения аминокислотных остатков лизина, аргинина, глутаминовой и аспарагиновой кислот на построенной *in silico* 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы. Остатки лизина по позициям 129, 176, 271, 292, 446, 447, не находящиеся в близком контакте с глутаминовой и аспарагиновой аминокислотами, экспонированы в растворитель, и, вероятно, при нейтральных значениях pH они непротонированы и могут быть селективно модифицированы для получения новых белковых производных. Расположенный вблизи субстрат-связывающей «долины» Lys-82 также может быть непротонирован при указанных значениях pH. Шесть остатков лизина первого уровня доступа окрашены в зеленый цвет



Биосинтез гликозаминогликанов гликокаликса

Рациональное управление процессами биосинтеза гликозаминогликанов и протеогликанов, в частности под действием напряжения сдвига [39] или контроля экспрессии генов, кодирующих ферменты, синтезирующие или деградирующие компоненты ЭГЛК [49, 50], соответствует целям регуляции состояния ЭГЛК. Повреждение ЭГЛК проявляется и в потере N-ацетилирования гиалуронана с увеличением возраста пациентов [51]. По способности активировать антигенпрезентирующие клетки деацелированные фрагменты гиалуронана (молекулярной массы 5, 16 и 110 кДа) были заметно слабее (в отношении индукции цитокинов), чем полномерный гиалуронан. Деацелирование гиалуронана с возрастом человека способствует многообразию иммунных ответов на отмеченную деградацию из-за структурной модификации гликозаминогликанов *in vivo*. Для выбора направления эффективной реконструкции поврежденного ЭГЛК важно понимание эволюционного развития гликозаминогликанов [52]. У беспозвоночных (хрупкие морские звезды) обнаружены в основном хондроитинсульфат/дерматансульфат с высокой степенью

сульфатирования и эпимеризацией гексоуроната, а присутствие гепарансульфата найдено весьма низким, зачастую ниже уровня чувствительности определения. Хондроитинсульфат/дерматансульфат промотируют на клеточных линиях с дефицитом гликозаминогликанов клеточный сигналинг, стимулированный факторами роста фибробластов (с которыми они связываются), весьма сходным с действием гепарина у позвоночных образцов. Деградация хондроитинсульфата/дерматансульфата с различными хондроитинлиазами [52], как и деполимеризация гликозаминогликанов со смесью гликозаминогликан-лиаз (гепариназа I, II, III, хондроитиназа ABC) и гликозаминогликан-эндогидролазой (кератиназа II) [53], приводит к образованию дисахаридов. Цикличность эволюционной деструкции/реконструкции сахаридных производных представляет гликозаминогликановые дисахариды как интересные и перспективные агенты для восстановления поврежденного ЭГЛК. Широта исследовательских подходов к предупреждению повреждения и восстановлению ЭГЛК не позволяет пока выделить доминирующее направление поиска таких средств (рис. 4). Проводимое лечение носит, в основном, поддерживающий характер. Имеющийся дефицит и со-

храняющаяся потребность в эффективных средствах защиты и реконструкции ЭГЛК подчеркивают растущую актуальность разработки терапевтических производных такого назначения.

Рис. 4. Разрабатываемые исследовательские подходы для защиты и восстановления поврежденного эндотелиального гликокаликса



Заключение

Граничное расположение эндотелиального гликокаликса между протекающей кровью и сосудистой стенкой обуславливает выполнение им ряда различных функций по поддержанию сосудистого гомеостаза. Патологические процессы, возникающие и протекающие в системах макро- и микроциркуляции, вызывают повреждение и разрушение гликокаликса. Нередко они становятся начальными стадиями развития острых и хронических заболеваний. Для их действенной профилактики и терапии необходимы новые лекарственные препараты, в том числе средства защиты и восстановления гликокаликса. В настоящее время ведется их интенсивный исследовательский поиск, обещающий успехи и перспективный для приложения усилий кардиологов и специалистов медицинской и биологической химии, фармакологии, химической и системной биологии. Эндотелиальный гликокаликс неуклонно становится актуальным исследовательским объектом.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант 15-04-03584) и Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Список литературы

1. Reitsma S., Slaaf D.M., Vink H. et al. The endothelial glycocalyx: composition, function, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007. Vol. 454. P. 345-359.
2. Broekhuizen L.N., Mooij H.L., Kastelein J.J.P. et al. Endothelial glycocalyx as potential diagnostic and therapeutic target in cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2009. Vol. 20. P. 57-62.
3. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. I. Обнаружение, компоненты, структурная организация. *Биоорган. химия.* 2014. Т. 40. С. 131-141 / Maksimenko A.V., Turashev A.D. Endothelial glycocalyx system of blood circulation. I. Discovery, components, structural organization. *Bioorgan. himija.* 2014. T. 40. S. 131-141.

4. Максименко А.В., Турашев А.Д. Эндотелиальный гликокаликс системы кровообращения. II. Биологические функции, состояние в норме и патологии, биоинженерное использование. *Биоорган. химия.* 2014. Т. 40, № 3. С. 237-251. / Maksimenko A.V., Turashev A.D. Endothelial glycocalyx of blood circulation system. II. Biological functions, state under normal and pathological conditions, and bioengineering applications. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2014. T. 40. № 3. C. 237-251.
5. Nieuwdorp M., Meuwese M.C., Vink H. et al. The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2005. Vol. 16. P. 507-511.
6. Tarbell J.M., Pahakis M.Y. J. Mechanotransduction and the glycocalyx. *Intern. Med.* 2006. Vol. 259. P. 339-350.
7. Gouverneur M., Berg M., Nieuwdorp M. et al. Vasculoprotective properties of the endothelial glycocalyx: effects of fluid shear stress. *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259. P. 393-400.
8. Van den Berg B.M., Nieuwdorp M., Stroes E.S., Vink H. Glycocalyx and endothelial (dys)function: from mice to men. *Pharmacol. Rep.* 2006. Vol. 58. Suppl. P. 75-80.
9. Bruegger D., Brettner F., Rossberg I. et al. Acute degradation of the endothelial glycocalyx in infants undergoing cardiac surgical procedures. *Ann. Thorac. Surg.* 2015. Vol. 99. № 3. P. 926-931.
10. Alphonsus C.S., Rodseth R.N. The endothelial glycocalyx: a review of vascular barrier. *Anaesthesia.* 2014. Vol. 69. P. 777-784.
11. Marssh G., Waugh R.E. Quantifying the mechanical properties of the endothelial glycocalyx with atomic force microscopy. *J. Vis. Exp.* 2013. Vol. 72. P. e50163.
12. Wiesinger A., Peters W., Chappell D. et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e80905.
13. O'Gallaghan R., Job K.M., Dull R.O., Hlady V. Stiffness and heterogeneity of the pulmonary endothelial glycocalyx measured by atomic force microscopy. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011. Vol. 301. P. L353-L360.
14. Kang H., Fan Y., Deng X. Vascular smooth muscle cell glycocalyx modulates shear-induced proliferation, migration, and NO produced responses. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. Vol. 300. P. H76-H83.
15. Tarbell J.M., Simon S.J., Curry F.R. Mechanosensing at the vascular interface. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2014. Vol. 16. P. 505-532.
16. Van Teeffelen J.W., Brands J., Janssen B.J., Vink H. J. Effect of acute hyaluronidase treatment of the glycocalyx on tracer-based whole body vascular volume estimates in mice. *Appl. Physiol.* (1985). 2013. Vol. 114. P. 1132-1140.
17. Kumagai R., Lu X., Kassab G.S. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Free Rad. Biol. Med.* 2009. Vol. 47. P. 600-607.
18. Zeng Y., Tarbell J.M. The adaptive remodeling of endothelial glycocalyx in response to fluid shear stress. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e86249.
19. Mehta D., Ravindran K., Kuebler W.M. Novel regulators of endothelial barrier function. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2014. Vol. 307. P. L924-935.
20. Kolarova H., Ambruzova B., Svihalkova Sindlerova L. et al. Modulation of endothelial glycocalyx structure under

- inflammatory conditions. *Mediators Inflamm.* 2014. Vol. 2014. P. 694312.
21. Van Golen R.F., Reiniers M.J., Vriskoop N. et al. The mechanisms and physiological relevance of glycocalyx degradation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Vol. 21. P. 1098-1118.
22. Schmidt E.P., Yang Y., Janssen W.J. et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis. *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 1217-1223.
23. Minari F.A.C. Medical significance of endothelial glycocalyx. Part 2. Its role in vascular diseases and diabetic complications. *Arch. Cardiol. Mex.* 2014. Vol. 84. P. 110-116.
24. Salmon A.H., Satchell S.C. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J. Pathol.* 2014. Vol. 226. P. 562-574.
25. Vlahu C.A., Lemkes B.A., Struijk D.G. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 23. P. 1900-1908.
26. Padberg J.S., Wiesinger A., di Marco G.S. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2014. Vol. 234. P. 335-343.
27. Singh A., Frieden V., Dasgupta I. et al. High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011. Vol. 300. P. F40F48.
28. Nieuwdorp M., van Haefen T.W., Gouverneur M.C. et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes.* 2006. Vol. 55. P. 480-486.
29. Ahmad S., Khan M.S., Akhter F. et al. Glycooxidation of biological macromolecules: a critical approach to halt the menace of glycation. *Glycobiology.* 2014, 24, 979-990.
30. Singh A., Ramnath R.D., Foster R.R. et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e55852.
31. Burke-Gaffney A., Evans T.W. Lest we forget the endothelial glycocalyx in sepsis. *Crit. Care.* 2012. Vol. 16. P. 121 (doi: 10.1186/cc11239).
32. Lennon F.E., Singleton P.A. Hyaluronan regulation of vascular integrity. *Am. J. Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 1. P. 200-213.
33. Sverrisson K., Axelsson J., Rippe A. et al. Dynamic, size-selective effects of protamine sulfate and hyaluronidase on the rat glomerular filtration barrier in vivo. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014. Vol. 307. P. F1136-F1143.
34. Chappell D., Brettner F., Doerfler N. et al. Protection of glycocalyx decreases platelet adhesion after ischemia/reperfusion: an animal study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2014. Vol. 31. P. 474-481.
35. Hiebert L.M., Han J., Mandel A.K. Glycosaminoglycans, hyperglycemia, and disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2014. Vol. 27. P. 1032-1043.
36. Agostino M., Gandhi N.S., Mancera R.L. Development and application of the mapping methods for the design of glycosaminoglycans. *Glycobiology.* 2014. Vol. 24. P. 840-851.
37. Yini S., Heng Z., Xin A., Xjaochun M. Effect of unfractionated heparin on endothelial glycocalyx in septic shock model. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2015. Vol. 59. P. 160-169.
38. Van Teeffelen J.W., Brands J., Janssen C. et al. Heparin impairs glycocalyx barrier properties and attenuates shear dependent vasodilatation in mice. *Hypertension.* 2007. Vol. 50. P. 261-267.
39. Gouverneur M., Spaan J.A., Pannekoek H. et al. Fluid shear stress stimulates incorporation of hyaluronan into endothelial cell glycocalyx. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. H458-H462.
40. Manello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. P. 236-242.
41. Andreozzi G.M. Role of sulodexide in treatment of CVD. *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. P. 255-262.
42. Masola V., Zaza G., Onisto M. et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and endothelium: biological role and pharmacological effects. *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. P. 243-254.
43. Coccheri S. Biological and clinical effects of sulodexide in arterial disorders and diseases. *Int. Angiol.* 2014. Vol. 33. P. 263-274.
44. Maksimenko A.V., Turashev A.D. No-reflow phenomenon and endothelial glycocalyx of microcirculation. *Biochem. Res. Intern.* 2012. Vol. 2012. Article ID 859231, doi: 10.1155/2012/859231.
45. Maksimenko A., Turashev A., Fedorovich A., Rogoza A., Tischenko E. J. Hyaluronidase proof for endothelial glycocalyx as partaker of microcirculation disturbances. *Life Sci.* 2013. Vol. 7. P. 171-188.
46. Stern R., Jedrzejewski M.J. Hyaluronidases: their genomics, structure, and mechanism of action. *Chem. Rev.* 2006. Vol. 106. P. 818-839.
47. Chao K.L., Muthukumar L., Herzberg O. Structure of human hyaluronidase-1, a hyaluronan hydrolyzing enzyme involved in tumor growth and angiogenesis. *Biochemistry.* 2007. Vol. 46. P. 6911-6920.
48. Максименко А.В., Турашев А.Д., Бибилашвили Р.Ш. Стратификация центров присоединения хондроитинсульфата к ферменту на 3D-модели бычьей тестикулярной гиалуронидазы и эффективный размер гликозаминогликановой оболочки модифицированного белка. *Биохимия.* 2015. Т. 80. № 3. С. 284-295 / Maksimenko A.V., Turashev A.D., Beabelashvili R.S. Stratification of chondroitin sulfate binding sites in 3D-model of bovine testicular hyaluronidase and effective size of glycosaminoglycan coat of the modified protein. *Biochemistry (Moscow).* 2015. Т. 80. № 3. С. 284-295.
49. Heldin P., Basu K., Olofsson B. et al. Deregulation of hyaluronan synthesis, degradation and binding promotes breast cancer. *Biochem.* 2013. Vol. 154. P. 395-408.
50. Mikami T., Kitagawa H. Biosynthesis and function of chondroitin sulfate. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. Vol. 1830. P. 4719-4733.
51. Zhang W., Mu H., Dong D. et al. Alteration in immune responses toward N-deacetylation of hyaluronic acid. *Glycobiology.* 2014. Vol. 24. P. 1334-1342.
52. Ramachandra R., Namburi R.B., Ortega-Martinez O. et al. Brittlestars contain highly sulfated chondroitin sulfate/dermatan sulfate that promote FGF2 induced cell signaling. *Glycobiology.* 2014. Vol. 24. P. 195-207.
53. Ucakurk E., Cai C., Li L. et al. Capillary electrophoresis for total glycosaminoglycans analysis. *Anal. Bioanal. Chem.* 2014. Vol. 406. P. 4617-4626.

СРАВНЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПРИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА И МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ЛЕЧЕНИИ (ОБЗОР)

В.П. Лупанов

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

COMPARISON OF PROGNOSTIC INDICATORS IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE WITH MYOCARDIAL REVASCULARIZATION AND MEDICAL TREATMENT (REVIEW)

V.P. Lupanov

Russian Cardiology Research and Production Complex,
Ministry of Health of Russia

РЕЗЮМЕ

Решение о проведении реваскуляризации миокарда должно быть основано на наличии значимой обструкции/стенозе коронарной артерии, величине связанной с этим ишемии и ожидаемой выгоде в плане улучшения прогноза и/или симптомов. При технической возможности, приемлемом уровне риска и хорошей ожидаемой продолжительности жизни реваскуляризация показана при хронической стенокардии, рефрактерной к оптимальной медикаментозной терапии. Кроме того, чрескожное коронарное вмешательство достоверно снижает уровень сердечно-сосудистой смертности или развития инфаркта миокарда. В дополнение к этому, в группе реваскуляризации было получено объективное доказательство уменьшения ишемии миокарда. В обзоре даны рекомендации, помогающие врачам в принятии решений по лечению пациентов с ишемической болезнью сердца в повседневной практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, стенозирующий коронарный атеросклероз, стратегия лечения, тактика ведения больных, проспективное наблюдение, прогноз

ABSTRACT

The decision to revascularize a patient should be based on the presence of significant obstructive coronary artery stenosis, the amount of related ischemia and the expected benefit to prognosis and/or symptoms. When technically feasible, with an acceptable level of risk and a good life expectancy, revascularization is indicated in chronic angina refractory to optimal medical therapy. Percutaneous coronary intervention also significantly reduce the rates of cardiac death and all-cause mortality or myocardial infarction. In addition, objective evidence of ischaemia was reduced in the revascularization group. The review provides with recommendations helping physicians with decision making on patients treatment with ischemic heart disease in everyday practice.

Key words: ischemic heart disease, stable angina, stenotic coronary atherosclerosis, treatment strategy, management tactics, prospective observation, prognosis.

Сведения об авторе

Ответственный за связь с редакцией:
Лупанов Владимир Павлович

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Российского Кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а, тел. 8-495-414-63-06, e-mail: Lupanovvp@mail.ru

Хроническая (стабильная) ИБС может иметь сравнительно доброкачественное течение на протяжении многих лет. Вместе с тем прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и сердечной недостаточности приводят к снижению функциональной активности больных, а у некоторых - к острым осложнениям, которые бывают фатальными (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), внезапная

сердечная смерть). Существенно снизить заболеваемость и смертность среди больных с хроническими формами ИБС помогают: своевременно установленный диагноз, стратификация риска развития осложнений, назначение адекватного медикаментозного и в необходимых случаях - хирургического лечения - коронарного шунтирования (КШ) или чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

При выборе метода лечения больных стабильной ИБС учитывают: 1) клиническую картину заболевания; 2) ведущий и дополнительные механизмы возникновения ИБС у конкретного больного с учетом состояния коронарного русла, осложнений основного патологического процесса и наличия сопутствующих заболеваний и состояний (возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, сахарный диабет, метаболический синдром, коагулопатии, анемии, системные заболевания и др.); 3) степень нарушений коронарного кровотока и резервы его компенсации [1].

В ряде проспективных исследований по оценке прогноза ИБС утверждалось, что пациенты с более распространенной ишемией получают большую пользу от реваскуляризации (если ишемия тяжелая и ее уменьшение существенное), что может приводить к улучшению выживаемости [2,3,4].

Эта гипотеза недостаточно изучена в проспективных исследованиях, хотя продолжительные рандомизированные исследования ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischaemia Pilot) [5] и SWISS II (Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II) [6], а также анализы в подгруппах пациентов с коронарным шунтированием (КШ) в исследовании BARI -2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) [7] плюс результаты по ЧКВ в исследовании FAME-2 (Fractional Flow Reserve vs Angiography for Multivessel Evaluation) [8] убедительно свидетельствуют о том, что степень устраняемой вмешательством ишемии играет ключевую роль в благоприятных эффектах, достигаемых путем реваскуляризации.

В соответствии с рекомендациями по ведению больных стабильной ИБС в схему медикаментозной терапии, помимо препаратов, улучшающих симптомы ИБС (β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, нитратов) должны быть обязательно включены препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз при этом заболевании, если у больного нет прямых противопоказаний к их приему (антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина).

Гипотеза о принятии решения об использовании инвазивного подхода до проведения ангиографии, а не после нее (как в исследованиях COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) [9] и BARI-2D) [7], на основании документально подтвержденной, клинически значимой ишемии при нагрузочной пробе или по данным гемодинамической оценки стенозов во время ангиографии) определенно нуждается в пересмотре [31]. Дизайн этих исследований имел определенные ограничения, связанные в первую очередь с невключением наиболее тяжелых больных. Так, в исследование COURAGE не включались больные с поражением ствола левой коронарной артерии и со снижением фракции выброса левого желудочка менее 30%. Трехсосудистое поражение коронарного русла имелось только у 1/3 пациентов, а признаки сердечной недостаточности на этапе включения лишь у 5% больных [11]. Эта гипотеза в настоящее время проверяется в рандомизированных исследованиях: в частности, в проводящемся исследовании ISCHEMIA (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) [21], где пациентов распределяли перед коронарной ангиографией на стратегию консервативной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) либо стратегию инвазивного вмешательства, если у них имелись доказательства ишемии миокарда, а первичной конечной точкой является смерть или развитие ИМ.

Еще одним недостатком ранее проведенных исследований было редкое использование стентов с лекарственным покрытием, а также частое выполнение баллонной ангиопластики без имплантации стента [11].

Стабильная стенокардия - одно из самых частых показаний для чрескожных коронарных вмешательств. Главной целью ЧКВ следует считать уменьшение частоты или исчезновение приступов стенокардии напряжения. ЧКВ показана: 1) при стенокардии напряжения с недостаточным эффектом от максимально возможной медикаментозной терапии, 2) при ангиографически верифицированном стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий, 3) при гемодинамически значимых изолированных стенозах 1-2 коронарных артерий в проксимальных сегментах [12,13].

Следует подчеркнуть, что эффективность медикаментозной терапии (снижение приступов стенокардии) является субъективным критерием и должна обязательно учитывать индивидуальный образ жизни и пожелания больного. Для очень активных пациентов даже стенокардия напряжения I функционального класса может оказаться неприемлемой, в то время как у пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни, более высокие градации стенокардии могут быть вполне допустимыми [14].

У больных со стабильной формой ИБС проведение процедур чрескожных коронарных вмешательств на фоне оптимальной медикаментозной терапии в ряде исследований не имело преимуществ по субъективным параметрам с частоты и тяжести болевых ощущений перед выбранной консервативной тактикой лечения [15,16,17].

В работе, проведенной в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФБГУ РКНПК МЗ РФ [10] у 503 больных стабильной ИБС, наблюдавшихся проспективно в течение 5 лет, не удалось показать улучшения прогноза стабильной ИБС в зависимости от выбранного метода лечения (медикаментозного или инвазивного). Конечными точками наблюдения были: фатальные и нефатальные кардиоваскулярные осложнения (кардиовакулярная смерть, острый коронарный синдром, транзиторные ишемические атаки, периферический артериальный тромбоз). Кумулятивная частота фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в группах консервативного лечения (179 пациентов) и инвазивного лечения - ЧКВ (302 пациента), достоверно не отличалась (5,3 и 4,8 на 100 человеко-лет, соответственно, $p=0,9$). Суммарная частота всех сердечно-сосудистых осложнений и случаев реваскуляризации пораженного сосудистого бассейна в группах консервативного и инвазивного лечения составила 7,1/100 человеко-лет и 7,3/100 человеко-лет соответственно [10]. В группе ЧКВ достигались оптимальные ангиографические результаты, выполнялась преимущественно имплантация стентов с лекарственным покрытием, и лишь у части пациентов - баллонная ангиопластика без имплантации стента. Следует отметить относительно высокую частоту назначения в этом исследовании препаратов, положительное влияние которых на отдаленный прогноз доказано (антиагреганты, ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, статины). При этом приверженность больных к предписанному лечению и, соответственно, контроль корригируемых факторов риска (артериальное давление, уровни холестерина и глюкозы крови, ожирение и частота курения) были достоверно лучше у больных, подвергнутых ЧКВ. У больных стабильной формой ИБС проведение плановых процедур ЧКВ на фоне оптимальной медикамен-

тозной терапии в этом исследовании не имело преимуществ перед выбранной консервативной тактикой лечения. У больных стабильной формой ИБС, относящихся к группе низкого риска (имеющих не более одного фактора риска), инвазивная тактика улучшала отдаленный прогноз как в отношении случаев фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (относительный риск 1,6; $p=0,001$), так и в отношении комбинированной конечной точки, включающей все сердечно-сосудистые осложнения и случаи реваскуляризации сосудисто-сосудистой (относительный риск 1,4; $p=0,001$).

При изолированном поражении коронарных артерий и благоприятных для ЧКВ стенозах можно проводить как коронарное шунтирование, так и ЧКВ.

Одной из наиболее вероятных причин отсутствия положительного влияния начальной инвазивной тактики на прогноз больных со стабильной стенокардией, в исследованиях [9,10,16], представляется то, что эндоваскулярное вмешательство осуществлялось, как правило, на гемодинамически значимых "старых" атеросклеротических бляшках, характеризующихся прочной фиброзной капсулой и небольшим липидным ядром. Несмотря на очевидную значимость в отношении клинических проявлений стенокардии, такие стабильные бляшки редко бывают причиной развития эпизодов острого коронарного синдрома [4,15,17].

Основной причиной развития острого коронарного синдрома и внезапной сердечной смерти в большинстве случаев является коронарный тромбоз, формирующийся на поверхности нестабильной атеросклеротической бляшки (АСБ). К настоящему времени сформировано четкое представление о морфологических и функциональных особенностях, отличающих нестабильную АСБ от стабильной. К ним относят: активное воспаление; крупное, богатое липидами ядро (более 40% от объема АСБ); тонкая (менее 65 мкм) фиброзная покрышка; эрозии интимы АСБ; надрыв покрышки бляшки; поверхностно расположенные узелки кальция; кровоизлияние в АСБ.

Визуализация нестабильных АСБ в коронарных артериях представляет собой важное диагностическое направление. В последние годы все активнее развиваются инвазивные и неинвазивные методы выявления нестабильных АСБ. К основным

неинвазивным инструментальным методикам, с помощью которых обнаруживают нестабильные АСБ, относятся: мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография [18].

У пациентов с окклюзиями и множественными осложненными поражениями коронарных артерий отдаленные результаты хирургического лечения лучше, чем после ЧКВ.

Операции коронарного шунтирования рекомендуется проводить в специализированных стационарах, где летальность при плановых вмешательствах у пациентов с неотягощенным анамнезом составляет менее 1%, количество периоперационного ИМ миокарда не превышает 1-4 %, а частота инфекционных осложнений в послеоперационном периоде - менее 3 % [19]. Во внимание принимают также анатомические особенности поражения коронарных артерий, клинические характеристики больного, операционный опыт данного учреждения (таблица 1). Как правило, от инвазивной процедуры КШ воздерживаются в тех случаях, когда оценочный риск смерти во время ее проведения превышает риск смерти конкретного пациента в течение года.

Известно, что ЧКВ, в том числе у больных, находящихся в стабильном состоянии, сопровождается активацией тромбоцитов, каскада коагуляции и матриксных металлопротеиназ [20]. Поэтому не исключено ухудшение системного процесса атеротромбоза за счет активации системы свертывания крови. Можно предположить, что у больных из группы среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений на первое место в прогнозе выходит распространенный характер атеросклеротического поражения коронарных, церебральных и периферических артерий, а не только локальный стеноз коронарных артерий, по поводу которого выполняется вмешательство.

В соответствии с современными рекомендациями по ведению больных стабильной ИБС в схему медикаментозной терапии, помимо препаратов, улучшающих симптомы (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты) должны быть обязательно включены препараты с доказанным положительным влиянием на прогноз при этом заболевании, если

Таблица 1. Показания для реваскуляризации пациентов со стабильной стенокардией или скрытой (безболевого) ишемией миокарда (Европейское общество кардиологов (ESC), /31/, Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов (EACTS)/32/

Степень выраженности ИБС (анатомическая и/или функциональная)	Класс рекомендаций для улучшения прогноза	Уровень доказательств
Стеноз ствола ЛКА $\geq 50\%$ по диаметру*	I	A
Любой проксимальный стеноз передней межжелудочковой ветви ЛКА $>50\%$ по диаметру	I	A
2-х или 3-х сосудистое поражение со стенозами $>50\%$ с нарушением функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ $<40\%$)	I	B
Доказанная большая зона ишемии ($>10\%$ ЛЖ)	I	B
Единственная оставшаяся открытой коронарная артерия (стеноз $>50\%$ по диаметру)	I	C
Любой коронарный стеноз $>50\%$ при наличии лимитирующей стенокардии или ее эквивалентов, неподдающихся медикаментозной терапии	Нет данных	A

Примечание * – с документально подтвержденной ишемией или фракционным резервом кровотока $\leq 0,80$ для ангиографических стенозов менее 90% по диаметру [8].

ЛКА- левая коронарная артерия, ЛЖ- левый желудочек.

у больного нет прямых противопоказаний к их приему (антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина).

Для предупреждения рестенозов после ЧКВ предпринимались попытки назначения различных препаратов. К ним относились: антагонисты кальция, антиоксидант пробукол, ингибиторы АПФ, аспирин, клопидогрел, статины и др. Однако эффективность их точно не установлена [22,23].

В последнее время с этой целью проводятся исследования с препаратом ранолозин – эффективным ингибитором позднего тока натрия, обладающим антиишемическими и метаболическими свойствами. В дозе 500–2000 мг в сутки препарат уменьшает стенокардию и увеличивает переносимость физической нагрузки, не влияя при этом на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и артериальное давление (АД) [24]. Европейское агентство по лекарственным препаратам (ЕМА) разрешило применять ранолозин в 2009 году в качестве дополнительного препарата у пациентов со стабильной стенокардией и неадекватным контролем или непереносимостью препаратов первой линии (β-адреноблокаторы и /или антагонисты кальция) [25].

Неполная реваскуляризация миокарда после ЧКВ связана с увеличением смертности и частоты сердечно-сосудистых событий [26]. Для оценки эффекта дополнительного назначения антиишемического фармпрепарата ранолозина на прогноз у больных с неполной реваскуляризацией после ЧКВ, было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое, плацебо контролируемое исследование RIVER-PCI (Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention) в 245 центрах в 15 странах Европы, Израиле, России и США; возраст пациентов ≥18 лет, у всех имелась хроническая стенокардия и неполная реваскуляризация после ЧКВ, которую определяли как сохранение одного или более пораженных сосудов со стенозами ≥50% и более по диаметру (в коронарной артерии ≥2 мм диаметром). Главными критериями включения в исследование были: анамнез хронической стенокардии (при включении у 52% больных отмечалась стенокардия II функционального класса (ФК) и у 26% – III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, плюс ангиографические доказательства неполной реваскуляризации после ЧКВ. Пациенты были рандомизированы (1:1) на группы: получающую перорально ранолозин 1000 мг 2 раза в день (в том числе на фоне уже проводившейся антиангинальной терапии) или группу плацебо. Рандомизация проводилась также у больных по наличию или отсутствию сахарного диабета и острого коронарного синдрома. Первичной конечной точкой было время до появления реваскуляризации связанной с ишемией, или до госпитализации, связанной с ишемией без проведения повторной реваскуляризации. Пациенты включались в исследование в 2011–2013 гг. После рандомизации из 2651 пациента, в группу ранолозина включено 1332 чел., в группу плацебо 1319 чел. Через 643 дня (медиана проспективного наблюдения) комбинированная конечная точка отмечена у 345 (26%) пациентов, получавших ранолозин и 364 (28%), получавших плацебо (95% доверительный интервал–0,82–1,10; p=0.48). Ишемические осложнения, связанные с реваскуляризацией, и ишемия миокарда, не связанная с госпитализацией, по частоте статистически не отличались между двумя группами больных: 189 (14%) в группе ранолозина и 137 (11%) при приеме плацебо. Следовательно, длительное рутинное лечение ранолозином не снижало часто-

ту реваскуляризаций, связанных с появлением ишемии или госпитализаций у пациентов с хронической стенокардией, у которых была выполнена неполная реваскуляризация миокарда после ЧКВ. Дальнейшие наблюдения в этой группе помогут подтвердить, сможет ли другое лечение улучшить прогноз больных с высоким риском в этой популяции.

Заключение

Выбор оптимальной стратегии и тактики ведения конкретного пациента с определенным состоянием, принимая во внимание влияние на прогноз, а также отношение риска и пользы для отдельных методов диагностических или терапевтических, остаются важными проблемами кардиологии [28,29]. Долгосрочный прогноз стабильной ИБС зависит от многих факторов, таких как клинические и демографические показатели, функция левого желудочка (ЛЖ), результаты нагрузочной пробы, оценки коронарной анатомии по данным ангиографических методов [30,31,32].

Отдаленный прогноз при стабильной стенокардии ЧКВ улучшает не лучше, чем оптимальная медикаментозная терапия. Важно помнить, что успешное проведение ЧКВ со стентированием и уменьшение/исчезновение в результате симптомов стенокардии – не может считаться поводом для отмены постоянной медикаментозной терапии. В некоторых случаях “лекарственная нагрузка” в послеоперационном периоде может и возрасти (за счет дополнительного приема антиагрегантных средств). Быстрое развитие техник реваскуляризации (например, появление стентов с лекарственным покрытием для ЧКВ и артериальных шунтов для коронарного шунтирования, а также антитромбоцитарных, антикоагулянтных, гиполипидемических и антиишемических препаратов делает многие исследования устаревшими в сравнении с современными стандартами или сложными для интерпретации (например, в них в основном использовались стенты без покрытия). В рандомизированных исследованиях по сравнению прогноза после медикаментозного и инвазивного лечения пациентов включали пациентов только после проведения коронарной ангиографии; в связи с чем полученные в них выводы нельзя распространять на пациентов с неизвестной коронарной анатомией. Своевременно поставленный диагноз, правильная стратификация риска осложнений, назначение полноценного медикаментозного и, в необходимых случаях, инвазивного лечения – способны улучшить качество жизни и существенно снизить частоту заболеваемости и смертности среди лиц с хроническими формами ИБС.

1. *Handbook of medical treatment cardiovascular disease Edited by academician E.I. Chazov. M, Practice, 2015, -320 p. Russian (Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. академика Е.И. Чазова. М., Практика, 2015,-320 с.)*
2. Myers W.O., Schaff H.V., Gersh B.J. et al. Improved survival of surgically treated patients with triple vessel coronary artery disease and severe angina pectoris: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 487-495.
3. Harris P.J., Harrell F.E.Jr., Lee K.E. et al. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60:1259 -1269.
4. Fox K.A., Pool-Wilson P., Clayton T.C. et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: The British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Lancet* 2005; 366: 914-920.
5. Pliesterer M., Buser P., Osswald S. et al. Outcome of Elderly Patients With Chronic Symptomatic Coronary Artery Disease With an Invasive vs Optimized Medical treatment Strategy. One-Year Results on the Randomized TIME Trial. /The Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients/. *JAMA* 2003; Vol.289, No.9: 1117-1123.
6. Erne P., Schoenenberger A.W., Burckhardt D. et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 1985-1991.
7. Frye R.L., August P., Brooks M.M. A randomized trial of therapies for 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*; 2009; 360 (24): 2503-2515.
8. de Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Eng J Med* 2012; 367: 991-1001.
9. Boden W.E., O'Rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(15):1503-1516.
10. Комаров А.Л., Илюшенко Т.А., Шахматова О.О. и др. Сравнительная эффективность консервативного и инвазивного лечения больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения). *Кардиология* 2012, том 52(8); 4-14. / Komarov A.L., Iliushenko T. A., Shakhmatova O.O. et al. Comparative efficacy of conservative and invasive treatment of patients with stable form of ischemic heart disease (according to results of five year prospective study) *Kardiologija* 2012; 52(8):4-14. Russian.
11. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Исследование COURAGE: обескураживают или воодушевляют его результаты? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2007; № 7: 95-104. / Aronov D.M, Lupanov V.P. COURAGE study results: disappointing or encouraging? *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2007; 7: 95-104. Russian.
12. Савченко А.П., Руденко Б.А., Черкавская О.В. Эндovasкулярные технологии и лечение ишемической болезни сердца: накопленный опыт и перспективы развития. *Кардиологический Вестник* 2010; № 10: 49-55. / Savchenko A.P., Rudenko B.A., Cherkavskaya O.V. Endovascular technologies in the treatment of coronary heart disease: accumulated experience and perspectives for development. *Kardiologicheskij Vestnik* 2010; № 10: 49-55). Russian.
13. Самко А.Н. Рентгеноэндоваскулярные методы лечения больных хронической ишемической болезнью сердца. В кн. "Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца" / Под ред. акад. Е.И. Чазова, чл.-кор. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова). М.: Медиа Медика, 2007, стр. 504-519.
14. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А, Лупанов В.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический Вестник* 2015; №3: 3-33. / Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Clinical guidelines. Kardiologicheskij Vestnik* 2015; №3: 3-33. Russian.
15. Simmons M.L., Windeker S. Chronic stable coronary artery disease: drugs vs revascularization. *Eur Heart J* 2010; 31: 530-541.
16. Евстифеева С.Е., Лупанов В.П., Самко А.Н., Наумов В.Г. Оценка клинического течения, прогноза и эффективности медикаментозного и немедикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца со стенозирующим коронарным атеросклерозом (данные 5-летнего проспективного наблюдения). *Кардиология* 2006; № 6: 4-9. / Evstifeeva S.E., Lupanov V.P., Samko A.N., Naumov V.G. Assessment of clinical course, prognosis and effectiveness of drug and nondrug treatment of patients with ischemic heart disease and occlusive coronary artery atherosclerosis (data of 5-year prospective follow-up). *Kardiologija* 2006; 46(6): 4-9. Russian.
17. Falk E., Shan P.K., Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3): 657-671.
18. Тагиева Н.Р., Шахнович З.М., Веселова Т. Н. Неинвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. *Кардиология* 2015; № 5: 80-88. / Tagieva N.R., Shakhnovich Z.M., Veselova T.N. Noninvasive Methods of Detection of Vulnerable Atherosclerotic Plaques in Coronary Arteries. *Kardiologija* 2015;5:80-88. Russian.
19. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Руденко Б.А. и др. Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств. *Кардиологический Вестник* 2011: том VI (XVIII); 2: 37-45. / Akchurin R.S., Shiryayev A.A., Rudenko B.A. et al. The angiographic patterns of the invasive intervention. *Kardiologicheskij Vestnik* 2011; vol. VI (XVIII); 2: 37-45. Russian.
20. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М. Спорт и культура 1999, 464 с. / Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B. Thrombosis in cardiology. Mechanisms of developments and possibilities of therapy. Moscow: Sport i kultura 1999: 464 p. Russian.
21. Wasilewski J., Polonski L., Lekston A. et al. Who is eligible for randomized trials? A comparison between the exclusion

- criteria defined by the ISCHEMIA trial (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches) and 3102 real-world patients with stable coronary artery undergoing stent implantation in single cardiology center. *Trials* 2015, Sep 15; 16: 411. doi: 10.1186/s13063-015-0934-4.
22. Лупанов В.П. Влияние антиоксиданта пробукола на частоту рестенозов после чрескожных транслюминальных коронарных вмешательств. *Российский кардиологический журнал* 1998; № 3:47-55. / Lupanov V.P. Antioxidant Probucol and incidence of restenosis after balloon coronary angioplasty (PTCA). *Russian Journal of Cardiology* 1998; №3: 476-55. Russian.
23. Лупанов В.П., Самко А.Н. Клопидогрел в профилактике осложнений у больных с коронарным атеросклерозом после чрескожных коронарных вмешательств (обзор). *Consilium Medicum* 2011; том 13, № 5:102-109. / Lupanov V.P., Samko A.N. Clopidogrel in preventing thrombotic complications in patients with coronary atherosclerosis after percutaneous coronary interventions (review). *Consilium Medicum* 2011; № 5:102-109. Russian.
24. Лупанов В.П. Ранолазин при ишемической болезни сердца. *Рациональная Фармакология в Кардиологии* 2012; 8(1): 103-109. / Lupanov V.P. New antianginal medicament Ranolazine in ischemic heart disease patients. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2012;8(1):103-109. Russian.
25. Morrow D.A., Scirica B.M., Karwatowska-Prokopczuk E. et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775-1783.
26. Gossli M., Faxon D.P., Bell V.R. et al. Complete versus incomplete revascularization with coronary artery graft or percutaneous intervention in stable coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5: 597-604.
27. Weisz G., Genereux P., Iniguez A. et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; Published online October 13: 1-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00459-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00459-6).
28. Pursnani S., Korley F., Gopaul R. et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(4): 476-490.
29. Bangalore S., Pusnani S., Kumar S., Bagos P.G. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy for prevention of spontaneous myocardial infarction in subjects with stable ischemic heart disease. *Circulation* 2013; 127: 769- 781.
30. Hueb W., Lopes N.H., Gersh B.J. et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II): a randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease *Circulation* 2007; 115: 1082-1089.
31. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34, 2949-3003.
32. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) /S.Windecker, P.Kolh , F.Alfonso et al. / *Eur Heart J* 2014;sept. 10, doi:10.1093/eurheartj/ehu 278.

ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ АТОРВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Г.В. Кузнецова¹, А.В. Потехина¹, Т.И. Арефьева², Е.А. Ноева¹, Е.А. Жарова¹, С.И. Проваторов¹

¹ Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

² Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, Москва

HIGH-INTENSIVE TREATMENT WITH ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

G.V. Kuznetsova¹, A.V. Potekhina¹, T.I. Arefieva², E.A. Noeva¹, E.A. Zharova¹, S.I. Provatorov¹

¹ A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Federal State Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex» of Ministry of Healthcare of Russian Federation

² Institute of Experimental Cardiology, Federal State Institution «Russian Cardiology Research and Production Complex» of Ministry of Healthcare of Russian Federation

АННОТАЦИЯ

В настоящем обзоре рассматривается опыт применения высокоинтенсивной терапии аторвастатином у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) как при стабильном течении заболевания, так и при остром коронарном синдроме, а также при выполнении у этих больных чрескожного коронарного вмешательства. Основное внимание уделяется результатам рандомизированных клинических испытаний аторвастатина в максимальной дозе при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства, аторвастатин, клинические исследования

ABSTRACT

This report summarizes the effects of high-intensive treatment with of atorvastatin in patients with stable coronary heart disease (CHD) and acute coronary syndrome, as well as after percutaneous coronary intervention. The results of the main randomized clinical trials evaluating the intensive therapy with atorvastatin in CHD patients are discussed.

Key words: coronary heart disease, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, atorvastatin, clinical trials.

Сведения об авторах

**Потехина
Александра Викторовна**

к.м.н., м.н.с. отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ России, 8-495-414-68-02, potekhina@gmail.com

**Арефьева
Татьяна Игоревна**

д.б.н., руководитель лаборатории клеточной иммунологии Института экспериментальной кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ России, 8-495-414-69-56, arefieva@cardio.ru

**Ноева Елена
Александровна**

к.м.н., ст.н.с. отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ России, 8-495-414-68-02, albumin1080@gmail.com

**Жарова
Екатерина Александровна**

д.м.н., проф., зав. отделением хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ России, 8-495-414-64-55, ekazharova@yandex.ru

**Проваторов
Сергей Ильич**

д.м.н., ст.н.с. отдела хронической ИБС Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ России, 8-495-414-61-98, semaver@me.com

**Ответственный
за связь с редакцией:
Кузнецова
Галина Владимировна**

аспирант отдела хронической ИБС, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» Минздрава России., тел. 414-68-02, gal.kuzn@inbox.ru

Введение

В настоящее время болезни сердца и сосудов, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), играют решающую роль в структуре заболеваемости и общей смертности в России и во многих экономически развитых странах; причем в России показатели кардиоваскулярной смертности значительно превышают таковые в странах Западной Европы, США и Австралии. Более того, за последние десятилетия стало очевидным ускорение темпов развития атеросклероза и утяжеление его форм [1-3]. В настоящее время доминирующей является точка зрения, что атеросклероз представляет собой хроническое неспецифическое воспаление сосудистой стенки, а традиционные факторы риска, главным образом нарушение липидного обмена, стимулируют этот процесс [4-6]. В свете вышеописанного поиски оптимальной медикаментозной терапии в ведении больных ишемической болезнью сердца представляются задачей особой важности.

С внедрением в повседневную клиническую практику для первичной и вторичной профилактики атеросклероза ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) началась «новая эра» в лечении гиперхолестеринемии и ИБС [7]. Выходу статинов на лидирующие позиции в лечении пациентов с атеросклерозом и его осложнениями предшествовало создание убедительной доказательной базы по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности данной группой препаратов. Здесь следует упомянуть такие крупные исследования как 4S (1994), CARE (1996), LIPID (1996), TIMI-II (1996-1998), OPUS-TIMI-16 (1997-1998). Механизм действия статинов заключается в уменьшении синтеза холестерина в печени путем конкурентного ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы. Снижение внутриклеточной концентрации холестерина вызывает экспрессию рецепторов липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на поверхности гепатоцитов, что способствует снижению концентрации циркулирующего в крови холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и других липопротеидов, содержащих апопротеин В [8]. Известно, что польза от приема статинов не ограничивается только липидснижающим действием. Для большинства статинов описаны так называемые плейотропные эффекты. Среди них рассматривают такие свойства как способность статинов улучшать функцию эндотелия, оказывать противовоспалительное действие, уменьшать окислительный стресс, а также антикоагулянтные, антиоксидантные, антипролиферативные, иммуномодулирующие, антиаритмические эффекты [7, 9 - 12] и др.

Аторвастатин – синтетический статин III поколения – от момента первого упоминания в научной литературе в 1995 году [13] и одобрения его Food and Drug Administration (FDA) в 1996 году к настоящему времени был хорошо изучен и твердо зарекомендовал себя как эффективный препарат в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [14, 15]. Отдельного внимания в целом ряде крупных исследований у больных ИБС был удостоен аторвастатин в высокой дозе 80 мг/сут.

Интенсивная терапия аторвастатином при стабильной ИБС

Самым первым проспективным рандомизированным клиническим исследованием (РКИ), связанным с агрессив-

ной гиполипидемической терапией, исследование ALLIANCE (1995-2002) [16]. В нем приняли участие 2442 пациента со стабильным течением ИБС и гиперлипидемией, которые были рандомизированы в группу лечения аторвастатином с титрованием дозы от 10 до 80 мг/сут в зависимости от концентрации в крови ХС ЛПНП или в группу обычной липидснижающей терапии (продолжение приема ранее назначенной терапии). Стоит отметить, что в группе аторвастатина 45% пациентов принимали препарат в дозе 80 мг/сут. Объектом наблюдения являлась частота развития сердечно-сосудистых осложнений (сердечная смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), успешно реанимированная остановка сердца, реваскуляризация миокарда и нестабильная стенокардия) и время до их наступления. Преимущество интенсивного лечения аторвастатином по сравнению с группой стандартной терапии выразилось в сокращении риска сердечно-сосудистых осложнений на 17% ($p=0,02$) за счет уменьшения частоты случаев нефатального ИМ на 47,4% ($p=0,0002$). В обеих группах случаев развития миопатии и рабдомиолиза не зарегистрировано. В исследовании даже была проведена оценка частоты выявления онкологических заболеваний на фоне проводившейся терапии, которая в обеих группах оказалась сопоставимой. Не смотря на то, что данное исследование не ставило целью оценку эффективности высокой дозы аторвастатина (средняя доза аторвастатина составила 40,5 мг/сут), была показана безопасность применения максимальной дозы аторвастатина, что стало предпосылкой для последующих работ в этом направлении [17].

В качестве еще одного примера исследований без использования фиксированной дозировки аторвастатина можно привести многоцентровое открытое РКИ GREACE, в котором приняли участие 1600 пациентов с доказанной ИБС [18]. Больные рандомизировались в группу лечения аторвастатином с титрованием дозы от 10 до 80 мг/сут. и в группу стандартной терапии. Период наблюдения составил 3 года. В группе аторвастатина были достигнуты не только целевые уровни показателей липидного профиля у 95% больных, но и улучшение прогноза пациентов с ИБС в виде существенного снижения общей смертности на 43%, сердечно-сосудистой смертности на 47%, уменьшения количества нефатальных инфарктов миокарда на 59%, случаев нестабильной стенокардии – на 52%.

В дальнейшем с возрастанием интереса к высокоинтенсивной терапии статинами последовал целый ряд крупных исследований с применением фиксированной дозы аторвастатина 80 мг/сут. Так, в многоцентровом исследовании TNT [19] на базе 256 центров из 14 стран мира проводилось сравнение влияния на прогноз у пациентов с установленным диагнозом ИБС различных доз аторвастатина: 10 мг/сут и 80 мг/сут. К первичной конечной точке относили такие сердечно-сосудистые осложнения как коронарная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией, фатальный или нефатальный инсульты. В исследование был включен 10001 пациент, большинство из которых перенесли ИМ и чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Период наблюдения составил 4,9 лет. В группе приема максимальной дозы аторвастатина отмечено снижение риска нефатального ИМ на 22% ($p=0,004$), снижение необходимости в повторной реваскуляризации миокарда на 27% ($p < 0,0001$), уменьшение риска развития фатального и нефатального инсультов на 25% ($p=0,02$) по сравнению с группой терапии аторвастатином 10 мг/сут. Важно отметить, что интенсивная терапия аторваста-

тином показала свою эффективность не только в общей группе, но и в различных подгруппах больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, хронической почечной недостаточностью, перенесенным коронарным шунтированием [20-22]. Переносимость обеих доз аторвастатина была сопоставима, что послужило очередным доказательством высокого профиля безопасности аторвастатина в максимальной дозе в течение продолжительного периода.

В другом подобном крупном исследовании IDEAL [23], проведенном в 190 центрах Северной Европы, выполнялось сравнение двух терапевтических стратегий у больных до 80 лет после перенесенного не менее 21 месяца назад ИМ: агрессивной (аторвастатин 80 мг/сут) и умеренной (симвастатин 20-40 мг/сут). Всего было рандомизировано 8888 пациентов. Период наблюдения составил 4,8 года. Первичной конечной точкой служили коронарная смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с успешной реанимацией. Достижение первичной конечной точки было зафиксировано у 10,4% больных из группы симвастатина и у 9,3% пациентов из группы аторвастатина ($p=0,07$). Однако, после проведения коррекции с учетом пола, возраста, давности ИМ, уровня общего холестерина и ХС ЛПНП и приема статинов до рандомизации было выявлено статистически значимое снижение общего риска сердечно-сосудистых осложнений в группе интенсивной терапии ($p=0,04$) за счет уменьшения случаев развития нефатального ИМ ($p=0,02$). Переносимость обоих режимов гиполипидемической терапии была сопоставимой (отмечено 3 случая выраженной миопатии и рабдомиолиза в группе симвастатина и 2 – в группе аторвастатина). Существенных различий между группами по частоте общей смертности, в частности по причине онкозаболеваний, не отмечено. При проведении дополнительного ретроспективного анализа всех зарегистрированных событий было показано, что пациенты из группы аторвастатина имели снижение относительного риска развития первого сердечно-сосудистого осложнения на 17% ($p<0,0001$), второго - на 24% ($p<0,0001$), третьего - на 19% ($p=0,035$), четвертого - на 24% ($p=0,058$), и пятого - на 28% ($p=0,117$) [23, 25].

Важно отметить, что аторвастатин в высокой дозе не только положительно влияет на прогноз у пациентов с ИБС, но и способен существенно улучшать качество их жизни. В этом смысле очень примечательны результаты двойного слепого РКИ DUAAL, в котором было продемонстрировано антиишемическое действие аторвастатина в дозе 80 мг/сут у больных с рефрактерной стенокардией [26]. В исследовании приняли участие 312 пациентов, рандомизированных на 3 группы (около 100 человек в каждой группе) для терапии амлодипином 10 мг/сут, аторвастатином 80 мг/сут или комбинации этих двух препаратов на протяжении 24 недель. Уменьшение средней продолжительности преходящей ишемии миокарда (более чем на 75%) и общего количества ишемических эпизодов (более чем на 66%) по данным 48-часового непрерывного мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) во всех группах было сопоставимым, кроме того по данным пробы с физической нагрузкой на велоэргометре стресс-индуцируемая ишемия миокарда перестала регистрироваться во всех группах примерно у 50% пациентов. Здесь принципиально отметить, что в группе терапии интенсивной дозой аторвастатина наблюдалось значимое снижение уровня С-реактивного белка, оцененного «высокочувствительным» методом (вЧСРБ), на основании чего исследователи сделали вывод о различии

механизмов реализации антиишемического действия у амлодипина и аторвастатина. В продолжение можно привести результаты исследования SAGE [27], в котором проводили сравнение влияния интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут) и умеренной (правастатин 40 мг/сут) терапии статинами на преходящую ишемию миокарда у 893 пациентов пожилого возраста (65-85 лет) с ИБС под контролем холтеровского мониторинга ЭКГ. Уже через 3 месяца терапии статинами было продемонстрировано значительное уменьшение общей длительности эпизодов ишемии миокарда, сопоставимое между обеими группами. При этом следует отметить, что применение высоких доз аторвастатина было связано с появлением тенденции к снижению частоты развития острых сердечно-сосудистых событий ($p=0,114$) и со значительным снижением общей смертности в течение 12 месяцев наблюдения ($p=0,014$). На основании этих данных исследователи предположили, что высокая доза аторвастатина эффективна для стабилизации атеросклеротических бляшек (АСБ), а антиишемический эффект статинов реализуется за счет других механизмов и не является дозозависимым.

Выраженность воспалительной реакции при атеросклеротическом поражении рассматривается в настоящее время как один из важнейших факторов риска прогрессирования атеросклероза, при этом системными проявлениями данного процесса является повышение в крови уровня различных маркеров воспаления. В ряде клинических исследований была продемонстрирована взаимосвязь повышенных уровней вЧСРБ крови с риском развития коронарного атеросклероза и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [28, 29, 30, 31]. СРБ является независимым предиктором возникновения ишемических событий в различных сосудистых бассейнах как у лиц без признаков сердечно-сосудистых заболеваний, так и у пациентов с документированным атеросклерозом [32]. В крупномасштабных исследованиях MRFIT, ECAT, Women's Health Study, Physicians Health Study, MONICA, ARIC и др. была продемонстрирована выраженная связь между уровнем СРБ в крови и развитием сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, одним из плеiotропных эффектов статинов является противовоспалительное действие, которое отражается, в частности, в снижении концентрации вЧСРБ. В этом смысле представляют интерес результаты многоцентрового проспективного РКИ CAP, где было продемонстрировано дозозависимое влияние аторвастатина у пациентов со стабильной ИБС на уровень вЧ СРБ вне зависимости от динамики показателей липидного профиля [33]. В исследование были включены 339 пациентов, рандомизированных в примерно одинаковом соотношении в группу приема аторвастатина 10 мг/сут и в группу терапии интенсивной дозой аторвастатина. Период наблюдения составил 26 недель. Через 5 недель лечения аторвастатином в группе приема 10 мг/сут уровень вЧ СРБ снизился на 25%, а в группе 80 мг/сут - на 36,4%, продолжая снижаться и в дальнейшем периоде наблюдения.

Возможно, наиболее важным с точки зрения практической кардиологии можно назвать многоцентровое двойное слепое РКИ REVERSAL, в котором впервые была показана возможность замедления прогрессирования коронарного атеросклероза у больных с ИБС при применении высокой дозы аторвастатина [34]. В исследование были включены 502 пациента со стенозирующим коронарным атеросклерозом, рандомизированные в группу терапии аторвастатином 80 мг/сут ($n=253$) и группу приема правастатина 40 мг/сут ($n=249$). Прогрессиро-

вание коронарного стенозирования было определено с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), проводившегося исходно и через 18 месяцев терапии. По результатам повторного ВСУЗИ в группе правастатина было отмечено увеличение объема атеросклеротической бляшки на 2,7%, в то время как в группе atorвастатина размеры атеросклеротических поражений существенно не изменились ($p=0,001$). Также, в группе atorвастатина было отмечено значимое снижение уровня ХС ЛПНП по отношению к исходному значению ($p<0,001$) в отличие от группы правастатина. Однако, отсутствие прогрессирования коронарного атеросклероза авторы объясняли не только более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП, но и существенным снижением уровня СРБ в группе atorвастатина по сравнению с правастатином - на 36,4% и 5,2% соответственно, как отражение противовоспалительного эффекта интенсивной терапии atorвастатином.

В приведенных исследованиях IDEAL, CAP и REVERSAL оценивался эффект высокоинтенсивной терапии atorвастатином в сравнении с умеренной терапией статинами других групп. В дальнейшем были инициированы исследования по сравнению наиболее эффективных в плане гиполипидемического действия представителей ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы - atorвастатина и розувастатина в соотносимых дозах. Так, в многоцентровом проспективном РКИ SATURN с участием 1385 пациентов с доказанным коронарным атеросклерозом проводилось изучение влияния терапии atorвастатином 80 мг/сут ($n=691$) и розувастатином 40 мг/сут ($n=694$) на течение атеросклероза на основании данных ВСУЗИ [35]. Длительность исследования составила 104 недели. В группе розувастатина отмечалось более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП, чем в группе терапии atorвастатином ($p<0,001$), при этом более чем у 60% больных в обеих группах был отмечен регресс атеросклеротического поражения коронарных артерий. Частота побочных эффектов между группами достоверно не различалась.

Таким образом, на основании результатов приведенных выше исследований у больных со стабильным течением ИБС было показано, что высокодозовая терапия atorвастатином имеет явное превосходство по сравнению с умеренным режимом дозирования статинов в отношении подавления прогрессии атеросклероза, а также снижения риска сердечно-сосудистых осложнений за счет нефатальных инфарктов миокарда. По всей видимости, такой эффект высокоинтенсивной терапии связан со стабилизацией атеросклеротических поражений и снижением темпов прогрессии, что является следствием как гиполипидемического, так и выраженного противовоспалительного действия. Важно отметить, что всех процитированных исследований был продемонстрирован высокий профиль безопасности интенсивной терапии atorвастатином.

Высокие дозы atorвастатина при остром коронарном синдроме

Одним из первых исследований у больных с перенесенным острым инфарктом миокарда, подтвердивших взаимосвязь между повышенным уровнем СРБ и риском повторных коронарных событий вне зависимости от значения показателей липидного профиля, можно назвать плацебоконтролируемое РКИ с правастатином CARE [36]. Что касается изучения влияния atorвастатина в высокой дозе на течение острого

периода ИБС, то первым исследованием в этой области стало MIRACL [37], в котором приняли участие 3086 пациентов в первые 24–96 часов после возникновения острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST. Больные были рандомизированы в группу терапии atorвастатином 80 мг/сут или в группу приема плацебо с периодом наблюдения 16 недель. Первичными конечными точками являлись такие сердечно-сосудистые осложнения как нефатальный ИМ, остановка сердца с реанимацией, рецидив ишемии миокарда с необходимостью повторной госпитализации, смерть от любых причин. На протяжении 16 недель наблюдения терапия atorвастатином в отличие от плацебо снижала риск этих сердечно-сосудистых осложнений с пограничным уровнем достоверности ($p=0,048$), главным образом за счет снижения частоты развития симптомной ишемии миокарда, потребовавшей повторной госпитализации ($p=0,02$). Также было отмечено снижение риска развития мозгового инсульта любой этиологии на 50% ($p=0,04$) [38, 39]. Средние значения концентрации СРБ значительно снизились по отношению к исходному уровню сопоставимо в обеих группах, что авторы назвали вполне закономерным для пациентов с ОКС. Иными словами, исследование MIRACL показало безопасность раннего назначения atorвастатина при ОКС, однако эффективность его применения оказалась недостаточно убедительной.

В дальнейшем, при более длительном периоде наблюдения преимущества ранней интенсивной терапии atorвастатином при ОКС были показаны в рамках другого крупного РКИ - PROVE-IT TIMI-22. В этом исследовании проводился сравнительный анализ эффективности приема высокой дозы atorвастатина (80 мг/сут) и, как в уже упомянутых исследованиях SAGE и REVERSAL, терапии правастатином 40 мг/сут [40]. Такую высокую частоту применения в различных исследованиях правастатина в дозе 40 мг/сут можно объяснить тем, что к моменту начала ряда испытаний по atorвастатину правастатин уже имел достаточно обширную доказательную базу на основании более ранних научных работ [41]. В исследовании PROVE-IT TIMI-22 приняли участие 4162 пациента в первые 10 суток госпитализации по поводу ОКС. Период наблюдения составил 2 года. К первичной конечной точке относили смерть от любой причины, ИМ, потребовавшую повторной госпитализации нестабильную стенокардию, необходимость реваскуляризации миокарда через 1 месяц после включения в исследование и мозговой инсульт. Описанные сердечно-сосудистые осложнения достоверно реже регистрировались в группе лечения atorвастатином по сравнению с группой терапии правастатином ($p=0,005$), при этом данные различия уже имели место на 30-е сутки после начала терапии. К этому моменту еще не было достигнуто достоверной разницы по степени снижения ХС ЛПНП при различных режимах гиполипидемической терапии, поэтому преимущество интенсивной терапии объяснялось с позиции противовоспалительного действия atorвастатина. Это подтверждалось достоверными различиями в концентрации СРБ к 30-му дню наблюдения: 1,6 мг/л в группе atorвастатина и 2,3 мг/л в группе правастатина ($p<0,001$). Спустя 2 года наблюдения средний уровень ХС ЛПНП при лечении правастатином снижался до 2,46 ммоль/л, в то время как на фоне приема 80 мг atorвастатина - до 1,6 ммоль/л ($p<0,001$). Частота отмены терапии в обеих группах достоверно не различалась ($p=0,3$). По истечении периода наблюдения было показано, что наибольшее снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений отмечалось у больных, достигших

«двойной» цели — уровня ХС ЛНП менее 2 ммоль/л и уровня вчСРБ менее 2 г/л [42].

У больных с ОКС с подъемом сегмента ST влияние высокой дозы аторвастатина, назначенной непосредственно перед чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), на периперационный период и частоту больших сердечно-сосудистых событий в течение последующих 30 дней наблюдения было изучено в открытом РКИ STATIN STEMI [43]. В исследовании принимал участие 171 пациент. Все больные дополнительно к 600 мг клопидогрела перед ЧКВ получали аторвастатин в дозе 80 мг (n=86) или 10 мг (n=85). Первичной конечной точкой считали смерть от любых причин, нефатальный ИМ, повторная реваскуляризация. При таком дизайне исследования аторвастатин в дозе 80 мг/сут не показал преимуществ в снижении частоты сердечно-сосудистых осложнений (p=0,26), однако отмечалось значимое улучшение перфузии миокарда непосредственно после ЧКВ, что определялось по более быстрой обратной динамике снижения сегмента ST на ЭКГ (p=0,01).

Интересные результаты были получены в исследовании с участием 80 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, рандомизированные в 4 группы по 20 человек в каждой: группу контроля (аторвастатин 40 мг/сут), группу «низкой нагрузки» (нагрузочная доза аторвастатином 80 мг за 12 часов до ЧКВ на фоне приема аторвастатина 40 мг/сут), группу «средней нагрузки» (аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ и аторвастатин 40 мг за 2-4 часа до ЧКВ на фоне приема аторвастатина 40 мг/сут), группу «высокой нагрузки» (аторвастатин 80 мг за 12 час до ЧКВ и аторвастатин 60 мг за 2-4 часа до ЧКВ на фоне приема аторвастатина 40 мг/сут). Период наблюдения составил 30 дней. Частота сердечно-сосудистых осложнений оказалась дозозависимой: 40%, 25%, 10% и 0% для контрольной группы, групп с малой, средней и высокой нагрузки соответственно (p < 0,05). После ЧКВ было отмечено менее выраженное повышение уровней в крови МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и вчСРБ в группе с высокой нагрузкой по отношению к контрольной группе (p < 0,007). Уровни печеночных трансаминаз после ЧКВ во всех четырех группах были значительно выше, чем до вмешательства, но сохранялись в пределах нормы; случаев развития миалгии не наблюдалось [44].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о целесообразности раннего применения при ОКС интенсивной терапии статинами (аторвастатин 80 мг/сут), направленной на достижение более низких уровней как ХС ЛНП (<2,0 ммоль/л), так и вчСРБ (<2 мг/л). Применение высоких доз аторвастатина при ОКС является безопасным и сопоставимым по частоте побочных эффектов с умеренным режимом гиполлипидемической терапии как минимум на протяжении 2х лет.

Высокодозовая терапия аторвастатином и баллонная ангиопластика коронарных артерий

Эффективность применения высокой дозы аторвастатина при интервенционных вмешательствах изучалась как у больных со стабильной стенокардией и плановым ЧКВ, так и у больных с острым коронарным синдромом.

Самым показательным исследованием высокодозовой терапии аторвастатином можно назвать AVERT [45], в котором сравнивали результаты консервативной терапии аторвастатином и эндоваскулярного лечения (коронарной ангиопластики). В исследовании принял участие 341 пациент со

стабильной ИБС (стенокардия напряжения I-II ФК) и со стенозированием более 50% как минимум одной коронарной артерии по данным коронароангиографии. Больные были рандомизированы в группу приема аторвастатина 80 мг/сут или в контрольную группу, где была проведена ангиопластика с дальнейшим назначением стандартной терапии. К 18 месяцам наблюдения было зарегистрировано достоверное снижение частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в группе аторвастатина по сравнению с контрольной группой (p=0,027). Полученные результаты демонстрируют, что у пациентов со стабильной стенокардией напряжения I - II ФК применение высокой дозы аторвастатина сопровождается уменьшением риска ишемических осложнений и может отсрочить необходимость проведения реваскуляризации миокарда.

Одним из первых исследований по оценке эффективности аторвастатина в снижении риска периперационного ИМ при проведении ЧКВ, стало проспективное двойное-слепое плацебоконтролируемое РКИ ARMYDA, в котором пациентам со стабильной стенокардией за 7 дней до планового ЧКВ назначался аторвастатин в дозе 40 мг (n=76) либо плацебо (n=77). Было показано достоверное снижение риска развития ИМ во время вмешательства на 80% в группе приема статина [46]. В последующее исследование ARMYDA-ACS [47] был включен 171 пациент с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, которые были направлены для проведения ранней (до 48 часов от начала заболевания) коронарной ангиографии. Пациенты рандомизировались в группу аторвастатина 80 мг (n=86) и группу плацебо (n=85). После ЧКВ все пациенты получали аторвастатин в дозе 40 мг/сут. Первичной конечной точкой служило развитие сердечно-сосудистых осложнений (смерть, инфаркт миокарда, необходимость повторной реваскуляризации) в течение 30 дней после первичного ЧКВ. Достижение первичной конечной точки имело место в 5% случаев из группы аторвастатина и в 17% - в группе плацебо (p<0,01). В группе аторвастатина достоверно снизилась частота нефатального ИМ (p<0,04). Также в группе аторвастатина отмечалось менее выраженное повышение уровня МВ-КФК (p=0,001) и тропонина I (p=0,039) в крови. Уровни СРБ в группах не различались как до, так и после ЧКВ (p=0,13), однако среднее увеличение концентрации СРБ по сравнению с исходными значениями было достоверно меньшим в группе терапии аторвастатином (p=0,01).

В рамках последовавшего плацебоконтролируемого РКИ ARMYDA-RECAPTURE [48] проводилось изучение эффективности высоких доз аторвастатина до ЧКВ у пациентов, уже находящихся на постоянной терапии статинами не менее 30 суток. В данное исследование включили 383 больных со стабильной стенокардией или с ОКС без подъема сегмента ST, которые были рандомизированы в группу терапии аторвастатином в дозе 80 мг за 12 часов и 40 мг непосредственно перед ЧКВ (n=192) или в группу плацебо (n=191). После вмешательства все пациенты получали аторвастатин 40 мг/сут. В группе назначения высоких доз аторвастатина отмечалось достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений (коронарная смерть, ИМ, повторная реваскуляризация) на 50% в течение 30 дней после процедуры (p=0,037), в основном за счет снижения количества нефатальных ИМ. Кроме того, в группе аторвастатина отмечалось уменьшение выраженности повышения МВ-КФК (p=0,017) и тропонина I (p=0,021) после ЧКВ.

Важно отметить способность atorвастатина в высокой дозе снижать риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), что было показано в исследовании ARMYDA-CIN [49], в котором принял участие 241 пациент с ОКС без подъема сегмента ST. Рандомизация проводилась в группу atorвастатина (80 мг за 12ч и 40 мг за 2ч до ЧКВ, n=120) и в группу плацебо (n=121). После ЧКВ все пациенты получали atorвастатин 40 мг/сут. Первичной конечной точкой послужила частота развития КИН, диагностируемая при повышении уровня креатинина крови более чем на 25% от исходного значения. Терапия atorвастатином снизила риск развития КИН на 66%, первичная конечная точка значительно реже отмечалась в группе atorвастатина, чем в группе плацебо (p=0,046).

Преимущество назначения высокой дозы atorвастатина у больных со стабильной ИБС перед плановым эндоваскулярным вмешательством было продемонстрировано в открытом РКИ NAPLES II, включавшем 668 пациентов, ранее не получавших статины [50]. Накануне запланированного ЧКВ производилась рандомизация в группу atorвастатина (однократная доза 80 мг за 24 ч до ЧКВ) и группу плацебо. В постоперационном периоде все пациенты получали atorвастатин 20 мг/сут. Первичной конечной точкой было принято развитие перипроцедурного ИМ, определенного по повышению уровня биомаркеров некроза миокарда более чем в 3 раза от верхней границы нормы. В ходе исследования была показана эффективность однократного применения нагрузочной дозы atorвастатина 80 мг за 24 ч до планового стентирования для сниже-

ния риска развития перипроцедурного повреждения миокарда (p = 0,014). В группе atorвастатина частота значимого повышения уровней маркеров некроза миокарда (МВ-КФК и тропонина I) после ЧКВ оказалась существенно меньше (p=0,014 и p<0,001 соответственно). Кардиопротективное действие atorвастатина оказалось более выражено в подгруппе пациентов с исходно повышенным уровнем вЧСРБ (выше 6,0 мг/л), в то время как при нормальном значении вЧСРБ частота послеоперационного повышения маркеров некроза миокарда более чем в 3 раза от верхней границы нормы между группами достоверно не различалась как для МВ-КФК (p=0,18), так и для тропонина I (p=0,056).

Таким образом, даже кратковременное назначение высокой дозы atorвастатина перед ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST улучшает ближайший прогноз пациентов преимущественно за счет снижения риска развития нефатального ИМ. Мета-анализ 9 РКИ [51] показал, что у пациентов с ОКС при приеме нагрузочной дозы atorвастатина 80 мг/сут перед ЧКВ по сравнению с контрольными группами (плацебо или atorвастатин 10 мг/сут) значительно снижается риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в течение 30 дней. У больных со стабильной стенокардией назначение максимальной дозы atorвастатина даже в пределах суток до планового ЧКВ приводит к снижению риска периоперационного ИМ, причем высокодозовая терапия наиболее оправдана при исходно повышенном уровне вЧСРБ крови. Назначение максимальной дозы atorвастатина имеет

Список международных клинических исследований, упомянутых в работе

4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
ALLIANCE	Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events
ARMYDA	Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty
ARMYDA-ACS	Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty – Acute Coronary Syndrome
ARMYDA-CIN	Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Contrast-Induced Nephropathy
ARMYDA-RECAPTURE	Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty
AVERT	Aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments
CAP	Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects
CARE	The Cholesterol and Recurrent Events Trial
DUAAL	The DoUble-blind Atorvastatin AmLodipine
GREACE	The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation
IDEAL	Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering
LIPID	The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
MIRACL	Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering
NAPLES II	Novel Approaches for Preventing or Limiting Events
OPUS-TIMI-16	Orbifiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes - Thrombolysis in Myocardial Infarction
PROVE IT-TIMI 22	Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22
REVERSAL	REVERSing Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering
SAGE	The Study Assessing Goals in the Elderly
SATURN	Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus Atorvastatin
STATIN STEMI	Efficacy of High Dose atorvastatin Loading Before Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction
TIMI-II	Thrombolysis in Myocardial Infarction II
TNT	Treating to Mew Targets

преимущества у пациентов с ИБС как получавших ранее терапию статинами, так и у не принимающих статины.

Заключение

Благодаря целому ряду крупных рандомизированных контролируемых исследований, многие из которых были подробно рассмотрены выше, собрана достаточно большая доказательная база по оценке эффективности и безопасности применения высоких доз аторвастатина (80 мг) как при остром коронарном синдроме, так и у пациентов со стабильной ИБС.

В завершение, следует привести данные мета-анализа крупных исследований, проведенного группой ведущих американских кардиологов [52]. Авторы мета-анализа проанализировали данные 4 крупных РКИ (n=27548), в которых проводилось сравнение долговременной клинической эффективности высоких и стандартных доз статинов у пациентов с установленной ИБС. Такими исследованиями стали описанные выше PROVE IT-TIMI-22 [40], TNT [21], IDEAL [22], а также исследование A-to-Z (Aggrastat-to-Zocor), включавшее 4497 пациентов, рандомизированных после ОКС без подъема сегмента ST на прием в течение 2 лет симвастатина в дозах 20 или 80 мг/сут [53]. Анализ объединенных данных выявил достоверное снижение смертности в группах с высокоинтенсивной терапией статинами от коронарной болезни сердца и ИМ - на 16% (p<0,00001), и от комбинации коронарной смерти с любым сердечно-сосудистым событием (ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, реваскуляризация) - также на 16% (p<0,0000001). Кроме того, было показано снижение частоты инсульта на 18% при использовании максимальных доз статинов. Авторы, экстраполируя полученные данные на общую популяцию, рассчитали, что на каждый миллион больных с ИБС применение высоких доз статинов в сравнении с терапией стандартными дозами в течение 5 лет предотвратит более 35000 сердечно-сосудистых событий, в основном нефатальных ИМ.

Применение аторвастатина в дозе 80 мг до ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС или при ОКС приводит к достоверному снижению риска как перипроцедурного ИМ [47, 50], так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде, преимущественно за счет уменьшения количества нефатальных ИМ [48].

Аторвастатин оказался гиполипидемическим препаратом, при применении которого в максимальной суточной дозе впервые зарегистрировано прекращение прогрессирования атеросклеротических изменений сосудов [34]. При сравнении наиболее эффективных в плане гиполипидемических свойств представителей ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы - аторвастатина и розувастатина, несмотря на более выраженное гиполипидемическое действие последнего, по влиянию на уровень маркеров воспаления, а также на прогрессирование атеросклероза оба препарата в максимальных суточных дозах оказались сопоставимы [35].

Более того, аторвастатин в высокой дозе не только положительно влияет на прогноз у пациентов с ИБС, но и имеет ряд уникальных способностей в виде существенного улучшения качества жизни больных с рефрактерной стенокардией [26], и снижения риска развития такого нередкого осложнения после эндоваскулярных вмешательств как контраст-индуцированная нефропатия [49].

Таким образом, у пациентов с ишемической болезнью

сердца применение высоких доз аторвастатина улучшает клинические исходы по сравнению с традиционной тактикой лечения, не сопровождаясь дополнительными рисками. Целесообразно рассмотрение вопроса о необходимости широкого внедрения в клиническую практику высокодозовой терапии статинами как у пациентов, перенесших ОКС, так и у больных со стабильной ИБС, а также об оптимальной продолжительности такой интенсивной терапии.

Список литературы

1. Харченко В.И., Какорина Е.П., Корякин М.В., Вирин М.М., Ундрицов В.М., Смирнова Н.Л., Онищенко П.И., Потиевский Б.Г., Михайлова Р.Ю. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (Аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме). *Российский кардиологический журнал*, 2005; 2: 5-17. / Harchenko V.I., Kakorina E.P., Korjakin M.V., Virin M.M., Undricov V.M., Smirnova N.L., Onishhenko P.I., Potievskij B.G., Mihajlova R.Ju. Smernost' ot boleznej sistemy krovoobrashhenija v Rossii i v jekonomicheski razvityh stranah. Neobhodimost' usilenija kardiologicheskoj sluzhby i modernizacii medicinskoj statistiki v Rossijskoj Federacii (Analiticheskij obzor oficial'nyh dannyh Goskomstata, MZ i SR Rossii, VOZ i jekspertnyh ocenok po probleme). *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2005; 2: 5-17.
2. Национальные клинические рекомендации (третий пересмотр). - М.: Издательство «Силиция-Полиграф», Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008; 116-117. / Nacional'nye klinicheskie rekomendacii (tretij peresmotr). - M.: Izdatel'stvo «Siliceja-Poligraf», Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika, 2008; 116-117.
3. Аронов М.Д., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2011; №1: 48-56. / Aronov M.D., Lupanov V.P. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza. *Ateroskleroz i dislipidemii*, 2011; №1: 48-56.
4. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.*, 1999; 138(5): 419-420.
5. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Bethesda, Md: National heart, lung, and Blood Institute, 1993. (NIH publication no. 93-3095).
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease; the Scandinavian Simvastatin Survival study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
7. Беленков Ю.Н., Сергеев И.В., Лякишев А.А., Кухарчук В.В. Статины в современной кардиологической практике. М., 2007; 64:17-31. / Belenkov Ju.N., Sergeenko I.V., Ljakishev A.A., Kuharchuk V.V. Statiny v sovremennoj kardiologicheskoj praktike. M., 2007; 64:17-31.
8. Zeljko Reiner, Alberico L. Catapano, Guy De Backer et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*, 2011 (32); 1769-1818, doi:10.1093/eurheartj/ehr158.
9. Takemoto M., Liao J.K. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21:1712-19.
10. Lefer A.M., Scalia R., Lefer D.J. Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*, 2001; 49:281-287.
11. Haendeler J., Hoffmann J., Zeiher A.M., Dimmeler S. Antioxidant Effects of Statins via S-Nitrosylation and Activation of Thioredoxin in Endothelial Cells. A Novel Vasculoprotective Function of Statins. *Circulation*, 2004; 110:856-861.
12. Dichtl W., Dulak J., Frick M. et al HMG-CoA Reductase Inhibitors Regulate Inflammatory Transcription Factors in Human Endothelial and Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23:58-63.
13. Nawrocki J.W., Weiss S.R., Davidson M.N. et al. Reduction of LDL Cholesterol by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 1995; 15:678-82.
14. Arca M., Gasparone A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Drugs*, 2007; 67 Suppl 1:29-42.

15. Singh V., Deedwania P. Expanding roles for atorvastatin. *Drugs Today (Barc)*, 2008 Jun; 44(6):455-71.
16. Isaacsohn J.L., Davidson M.H., Hunninghake D. et al. Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) – rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am J Coll Cardiol*, 2000; 86:250-2.
17. Koren M.J., Hunninghake D.B. Clinical Outcomes in Managed Care Patients with CHD Treated in Aggressive Lipid-Lowering s using Atorvastatin Versus Usual Care. The ALLIANCE Study. *Am J Coll Cardio*, 2004; Vol. 44, №9: 1772-79.
18. Athyros V.G., Papageorgiou A.A., Mercouris B.R. et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*, 2002; 18:220-228.
19. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Treating to New Targets (TNT) Investigator-tors. Intensive lipid lowering with atorva-statin in patients with stable corona ry disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352(14):1425-35.
20. Shah S.J., Waters D.D., Barter P. et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51(20):1938-43.
21. Shepherd J., Barter P., Carmena R. et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 2006; 29(6):1220-6.
22. Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. et al. TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51(15):1448-54.
23. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294 (19): 2437-45.
24. Tikkanen M.J., Szarek M., Fayyad R. et al. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL trial. *Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (25):2353-7.
25. Tikkanen M.J., Szarek M., Fayyad R. et al. Statin Therapy: Insights From the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Total Cardiovascular Disease Burden: Comparing Intensive With Moderate Through Aggressive Lipid Lowering) Trial. *J Am. Coll Cardiol*, 2009; 54:353-57.
26. Deanfield J., Sellier P., Thaulow E. et al. Potent anti-ischaeemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? *J Eur Heart*, 2010;31:2650-59.
27. Deedwania P., Stone P.H., Bairey Merz C.N. et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circ*, 2007; 115(6):700-7.
28. Boroumand M.A., Sotoudeh A.M., Sheikhatan M. et al. Do C-reactive protein and lipoprotein (a) have different impacts on the severity of coronary artery disease in diabetic and non-diabetic patients? *J Tebran Univ Heart Cent*, 2008; 3:163-8.
29. Sabatine M.S., Morrow D.A., Jablonski K.A., et al. PEACE investigators. Prognostic significance of the centers for disease control/American heart association high-sensitive C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation*, 2007; 115:1528-36.
30. Calabro P., Golia E., Yet E.T. CRP and the risk of atherosclerosis events. *Semin Immunopathol.*, 2009; 31:79-94.
31. Van Der Meer I.M., De Maat M.P., Hak A.E. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam Study. *Stroke*, 2002; 33:2750-5.
32. Zacho J., Tybjaerg-Hansen A., Jensen J.S., et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2008; 359:1897-908.
33. Bonnet J., McPherson R., Tedgui A., et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: results of CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Cin Ther*, 2008 Dec; 30(12):2298-313.
34. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291:1071-80.
35. Nicholls S.J., Ballantyne C.M., Barter Ph. J. et al. Effect of two intensive statin regimens on hrogression of coronary disease. *N Engl J Med*, 2011; 365:2078—87.
36. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med*, 1996; 335:1001-09.
37. Schwartz G.G., Oliver M.F., Ezekowitz M.D. et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1998; 81:578—81.
38. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001; 285:1711—18.
39. Waters D.D., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation*, 2002; 106:1690—95.
40. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with atatinas after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350(15):1495-1504.
41. Грацианский Н.А. Аторвастатин: результаты испытаний при невысоком исходном холестерине липопротеидов низкой плотности. *Consilium Medicum*, 2005; 11:903-912. / Gracianskij N.A. Atorvastatin: rezul'taty ispytaniy pri nevysokom ishodnom holesterine lipoproteidov nizkoj plotnosti. *Consilium Medicum*, 2005; 11:903-912.
42. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*, 2005; 352(1):20-28.
43. Kim J., Kim J., Choi D. et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010; 3(3):332-9.
44. Sun Y, Qi G, Gao Y, et al. Effect of different loading doses of atorvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes. *Can J Cardiol*. 2010; 26:481–85.
45. McCormick L.S., Black D.M., Waters D. et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). *Am J Cardiol*, 1997; 80:1130—3.
46. Patti G., Chello M., Pasceri V. Protection From Procedural Myocardial Injury by Atorvastatin Is Associated With Lower Levels of Adhesion Molecules After Percutaneous Coronary Intervention Results From the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) Substudy. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48:1560—66.
47. Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention. Results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49:1272—78.
48. Sciacisco G.Di., Patti G., Pasceri V. et al. Efficacy of Atorvastatin Reload in Patients on Chronic Statin Therapy Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54:558-65.
49. Patti G., Ricottini E., Nusca A. et al. Short-term, high-dose Atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty-contrast-induced nephropathy] trial. *Am J Cardiol*, 2011; 108:1-7.
50. Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel approaches for preventing or limiting events (Naples) II trial: impact of a single high loading dose of atorvastatin on periprocedural myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54(23):2157-63.
51. Liu Y., Su Q., Li L. et al. Efficacy of Short-Term High-Dose Atorvastatin Pretreatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-analysis of Night Randomized Controlled Trials. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/clc.2219.
52. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A. et al. Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes Trials Comparing Intensive Versus Moderate Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol.*, 2006; 48:438-45.
53. de Lemos J.A., Blazing M.A., Wiviott S.D. et al. Early intensive vs. a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004; 292:1307–16.

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

Сентябрь 2016 г.

Российский национальный конгресс кардиологов 2016	20-23.09.2016	Екатеринбург, Россия	www.cardiocongress.ru
The Pulse of Asia 2016 Seoul	24-26.09.2016	Seoul, Korea	http://www.pulseasia.org/2016
Euro CTO Club 2016	30.09-01.10.2016	Krakow, Poland	eurocto2016.com

Октябрь 2016 г.

IV Евразийский конгресс кардиологов	10-11.10.2016	Ереван, Армения	http://eurasian.cardioweb.ru/
9-я Научная сессия Азиатско-Тихоокеанского Общества ритма сердца (APHRS 2016)	12-15.10.2016	Seoul, Korea	www.aphrs2016.com
Acute Cardiovascular Care 2016	15-17.10.2016	Lisbon, Portugal	www.escardio.org
Всероссийская Конференция по клинической гемостазиологии и гемореологии	20-22.10.2016	Москва, Россия	http://cith2016.ru/

Ноябрь 2016 г.

Europe AF 2016	07-08.11.2016	London, Great Britain	https://www.europeaf.com/
----------------	---------------	-----------------------	---

КАЛЕНДАРЬ МЕРОПРИЯТИЙ

НАЗВАНИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	ДАТА	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ	ССЫЛКА НА ИСТОЧНИК
----------------------	------	------------------	--------------------

Июль 2016 г.

ANA Scientific sessions	12-16.11.2016	New Orleans, Louisiana, USA	http://professional.heart.org/professional/EducationMeetings/Meetings/ScientificSessions/UCM_316900_Scientific-Sessions.jsp
IX Всероссийский форум «Вопросы неотложной кардиологии 2016»	23-25.11.2016	Москва, Россия	http://nk-2016.cardioweb.ru/
Региональная научно-практическая конференция «Экстренная кардиология»	29-30.11.2016	Нижний Новгород, Россия	http://nzs-nn.ru

Декабрь 2016 г.

Международный научно-практический форум «Российская неделя здравоохранения» 2016	05-09.12.2016	Москва, Россия	http://www.rnz-expo.ru
16th World Cardiology Congress	08-09.12.2016	Dubai, UAE	http://worldcardiology.conferenceseries.com/call-for-abstracts.php
Конгресс Общества Специалистов по Сердечной Недостаточности 2016	09-10.12.2016	Москва, Россия	http://congress.ossn.ru/events/kongress-serdechnaya-nedostatochnost-2016/
IV Всероссийский конгресс по лёгочной гипертензии	15-16.12.2016	Москва, Россия	http://cardioweb.ru/conferentions/item/678

ПРАВИЛА

направления, рецензирования и опубликования статей, направляемых в журнал «Кардиологический вестник»

«Кардиологический вестник» публикует статьи по всем проблемам заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также по смежным проблемам с другими медицинскими специальностями. В издании сделан акцент на новые возможности для современной диагностики и лечения важных аспектов сердечно-сосудистой патологии, необходимой для специализированной врачебной практики.

Редакция журнала «Кардиологический вестник» принимает к рассмотрению передовые и оригинальные статьи и материалы, краткие сообщения, заметки из практики, лекции, обзоры, отражающие новые научные взгляды, значимые результаты и достижения фундаментальных и теоретико-прикладных исследований в области кардиологии и смежных специальностей. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

1. ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

1.1. Рукопись статьи должна быть представлена в электронном виде и на бумажном носителе, напечатанной в редакторе Microsoft Word шрифтом Times New Roman, цвет – чёрный, размер шрифта – 14 через 1,5 интервала на одной стороне писчей бумаги размером А4 (210x297 мм) с полями 2 см со всех сторон текста.

1.2. Вся рукопись представляется в одном документе с соответствующим распределением в тексте таблиц, иллюстраций, рисунков и подписей к ним. Рекомендуются использовать только общепринятые сокращения и избегать англоязычных аббревиатур.

1.3. К рукописи необходимо приложить официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

1.4. Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) резюме; 3) ключевые слова и колонтитул; 4) введение; 5) материал и методы; 6) результаты; 7) обсуждение; 8) библиографию. Страницы должны быть пронумерованы.

1.5. Статьи следует присылать по адресу: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская, 15 а, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России, и электронной почте: vestnik@cardioweb.ru

1.6. Направление в редакцию статей, ранее опубликованных или направленных в другой журнал, не допускается. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

2. ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ ПУБЛИКАЦИЙ

2.1. Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать рукописи.

2.2. Целью рецензирования поступающих в редакцию журнала материалов (передовых статей, оригинальных статей, обзоров, лекций, описаний клинических и экспериментальных наблюдений и др.) является объективная оценка их содержания (целей, методов, полученных результатов и обсуждения их в свете современного состояния вопроса).

2.3. Статьи направляются на рецензию специалистам, занимающимся проблематикой, одноименной или близкой с вопросами, излагаемыми и обсуждаемыми автором (авторами) рецензируемой статьи. Для проведения рецензирования рукописей статей в качестве рецензентов могут привлекаться

как члены редакционной коллегии/редакционного совета журнала, так и внешние рецензенты – высококвалифицированные ученые и признанные специалисты, обладающие профессиональными знаниями и опытом работы по тематике рецензируемых материалов, и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. В случае если статья касается широкого спектра вопросов, рецензирование осуществляется большим числом рецензентов, чем один.

2.4. Рецензию рецензенты направляют в редакцию журнала, и она рассматривается на очередном заседании редакционной коллегии с принятием решений: а) о целесообразности публикации статьи; б) об отказе в публикации статьи, мотивированном на основе заключения рецензента либо на основе выводов членов редколлегии; в) о необходимости переработки (доработки) статьи в соответствии с замечаниями рецензента (рецензентов) и членов редакционной коллегии.

2.5. Редакция направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса.

2.6. Рецензии хранятся в издательстве и в редакции издания в течение 5 лет.

2.7. Статьи, получившие положительный отзыв рецензента (рецензентов) и принятые к печати решением редакционной коллегии, включаются в состав очередного выпуска журнала и направляются в издательство, выпускающее журнал.

3. ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ

3.1. Общие правила

Титульный лист (всё на русском и английском языках) должен содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, имена и отчества полностью, место работы, почтовый адрес и индекс, учёное звание, степень, должность, E-mail и телефоны всех авторов (также указывается автор, ответственный за контакты с редакцией);
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- 4) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

Резюме (на русском и английском языках) должно быть структурированным:

а) цель исследования; б) материал и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме должен быть не более 200-250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» на русском и английском языках (от 3 до 10 слов).

Текст

Объем оригинальной статьи не должен превышать 8-10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3-4 страниц. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12-15 страниц, перед текстом должна быть аннотация.

3.2. Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру

Введение. В нём формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках необходимо указывать производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведённые в таблицах. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер (расположение над таблицей), соответствующий упоминанию её в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются непосредственно под рисунком. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) не должны быть перегружены текстовыми надписями. Помимо расположения иллюстраций в тексте все рисунки должны быть в электронном виде отдельными файлами (jpeg, tiff, pdf).

Библиография (список литературы). Каждый источник печатается с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

3.3. Порядок составления списка литературы:

а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и соавт.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после запятой – год издания. Если ссылка даётся на главу из книги, сначала упоминаются авторы, затем название главы, через две косых линии – название книги, через одну косую – ответственные редакторы и далее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала через две косые приводятся сокращённое название журнала, через точку – год издания, затем том и номер отечественного журнала (между ними запятая), после точки номер первой и последней (через дефис) страницы.

3.4. Примеры оформления пристатейной литературы:

Статья в журнале

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царёва Н.А., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив 2014; 9:4–23.
2. Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.O.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur. Heart. J. 1996. Vol. 17. P. 1694–1702.
3. Davis L., Angus R.M., Calverley M.A. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lancet. 1999. Vol. 354, N 15. P. 456–460.

Книги и монографии

1. Волошин А.И., Субботин Ю.К. Болезнь и здоровье: две стороны приспособления. М.: Медицина, 1998.
2. Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. Ed. Albany. N. Y.: Delmar Publishers, 1996. 234 с.

Глава в книге или монографии

1. Ноздрачёв А.Д. Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. Болезни органов кровообращения / Ред. Е.И. Чазов. М.: Медицина, 1997. С. 8-89.
2. Phillips S.Y., Whisnant Y.P. Hypertension and stroke. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. Eds. Y.H. Laragh, B.M. Brenner. 2nd ed. N. Y.: Raven Press, 1996. P. 465-478.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Европейское общество по артериальной гипертонии
Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ

XIII Всероссийский конгресс

«АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ»

Тезисы принимаются до 10 февраля 2017 г.

*E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.gipertonik.ru*

*22-24 марта 2017 года
г. Уфа*



ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению
с варфарином²

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
больших
кровотечений
по сравнению
с варфарином²

ЭЛИКВИС® ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта/системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотечений*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Торговое название: Эликвис®. МНН: аликсабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Показания к применению:** • Профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; • Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключения составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **Противопоказания:** • Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; • Клинически значимое кровотечение; • При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений; • Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений; • Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе; • Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют); • Беременность (данные о применении препарата отсутствуют); • Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют); • Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений; • Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** Наиболее часто встречаются следующие побочные действия: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тошнота. **Способ применения и дозы:** Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. В случае пропуска приема препарат следует принять как можно скорее, а в дальнейшем продолжить прием 2 раза в сутки в соответствии с исходной схемой. **У пациентов с фибрилляцией предсердий:** по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки. При наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). **У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава:** 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА):** По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Решение о длительности терапии должно основываться на оценке наличия и обратимости факторов, предрасполагающих к рецидивированию (т.е. предшествующее хирургическое вмешательство, травма, период иммобилизации и т.д.), а также проявлений ТГВ и/или ТЭЛА, составляя, как минимум, 3 месяца. **Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА):** По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002007 от 19.02.2013 ЛП-001475 от 03.02.2012. **Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС® ЛП-002007, ЛП-001475 от 22.12.2015.** Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. **Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата!**

Медицинским работникам просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер. 1. Эликвис® (аликсабан). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. МЗ РФ, 22.12.2015. 2. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.

* Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер». Россия 123317, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300

WRUELQMO15188

С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹



БРИЛИНТА®
тикагрелор таблетки

**ПРЕДОТВРАЩАЕТ БОЛЬШЕ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СМЕРТЕЙ
У ПАЦИЕНТОВ С ИМ, ЧЕМ КЛОПИДОГРЕЛ¹**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА®. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, у пациентов, подвергнутой чрезмерному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата, активное патологическое кровоизлияние; внутрисердечное кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, клотримазолом, нефазодолом, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предрасположенность пациентов к развитию кровотечения (например, в связи с недавней полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавними желудочно-кишечным кровотечением) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени; обморочко, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае необходимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повышаться (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»). В связи с чем необходимо производить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гипертонической или подострым артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперуремической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой поддерживающей дозы ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении дигоксина и препарата Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина P (например, верапамил и хинидин), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ®.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушья и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определена с использованием следующих условных обозначений: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко — гиперуриемия. Нервная система: нечасто — внутричерепное кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко — парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто — кровоизлияние (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко — кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто — одышка, носовое кровотечение; нечасто — кровохарканье. Пищеварительная система: часто — желудочно-кишечные кровотечения; нечасто — рвота с кровью, кровотечения из язвы ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко — ретроперитонеальное кровоизлияние, запор Кожа и подкожные ткани: часто — подкожные или кожные гематомы, синяки; нечасто — оль, зуд Опорно-двигательная система: редко — гемартроз. Мочевыводящая система: нечасто — кровотечение из мочевыводящих путей. Repродуктивная система: нечасто — вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко — увеличение концентрации креатинина в крови Прочие: часто — кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто — кровотечение после процедуры; редко — кровотечение из раны, травматическое кровоизлияние. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения — 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение ЛП-001058 от 27.10.2011
3. Полную редакцию раздела Способ применения и дозы смотрите в полном варианте инструкции.
4. Полную редакцию раздела Побочное действие смотрите в полном варианте инструкции.