

КАРДИОЛОГИЯ

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

KARDIOLOGIJA

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

7'2014**Том 54**

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

«Кардиология» – рецензируемый научно-практический журнал.

Основан в 1961 году

Учредитель журнала

Региональная общественная организация популяризации научно-медицинской литературы «Кардиомаг»

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Зав. редакцией: Круглова И.М.

Научные редакторы: Лякишев А.А., Савина Н.М., Явелов И.С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Бионика Медиа»

Адрес для корреспонденции: 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3
www.idbionica.ru

Председатель Совета директоров: И.Г. Красивская
Генеральный директор: А.И. Дроздов

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа»
Директор по рекламе: Корепанова Д.П.
Руководитель отдела рекламы: Крекшина О.Н.
Менеджеры отдела рекламы: Кочеткова И.Л., Бахирева Е.В., Донских А.В., Петрова М.Н.
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: kochetkova@bionika-media.ru

Отдел по работе с рекламными агентствами:

E-mail: ra@bionika-media.ru

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Отдел дизайна и верстки:

Григорьева М.Н., Полякова М.И., Панова И.А., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.Н. Беленков
Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко
Отв. секретарь А.А. Лякишев

М.Н. Алехин, А.В. Ардашев, А.П. Голиков, С.П. Голицын, Н.А. Грацианский, Д.А. Затейшиков, В.И. Капелько, Ю.А. Карпов, Ж.Д. Кобалава, М.Н. Мамедов, В.Ю. Мареев, Р.Г. Оганов, Н.Р. Палеев, Г.В. Погосова, А.В. Покровский, Л.В. Розенштраух, М.Я. Руда, Е.И. Соколов, В.А. Сулимов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван)
В.А. Азизов (Баку)
О.Ю. Атьков (Москва)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
Ю.В. Белов (Москва)
А.К. Джусипов (Алма-Ата)
Д.Г. Иоселиани (Москва)
Р.С. Карпов (Томск)
Н.Н. Кипшидзе (Тбилиси)
В.Н. Коваленко (Киев)
Р.Д. Курбанов (Ташкент)
Ю.М. Лопатин (Волгоград)
И.В. Першуков (Воронеж)
М.И. Попович (Кишинев)
Г.И. Сидоренко (Минск)
Н.М. Савина (Москва)
Е.И. Чазов (Москва)
С.В. Шалаев (Тюмень)
И.С. Явелов (Москва)

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,983.

Формат 60×90 1/8. Усл. печ. л. 13. Отпечатано в ОАО «ИПК «Чувашия».

Дата выхода 17.07.2014. Тираж 5000 экз.

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

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

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н., Сергиенко В.Б., Карпов Ю.А., Чернышева И.Е., Иоселиани Д.Г.

Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с микроваскулярной стенокардией

Агмадова З.М., Каллаева А.Н.

Особенности прогрессирования ремоделирования миокарда у больных с различными формами нестабильной стенокардии

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лобжанидзе Т.В., Кравцова О.А.
Возможности оптимизации ведения больных артериальной гипертонией в условиях дневного стационара с использованием двух- и трехкомпонентных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов

Посненкова О.М., Киселев А.Р., Попова Ю.В., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Ощепкова Е.В., Евстифеева С.Е.

Перспективы применения доказательных критериев контроля артериального давления у больных артериальной гипертонией

Семенкин А.А., Новиков А.И., Нечаева Г.И., Живилова Л.А., Фисун Н.И., Притыкина Т.В., Назаров А.Г.

Эндотелиальный и метаболические эффекты периндоприла у больных эссенциальной артериальной гипертензией

Погодина А.В., Долгих В.В., Рычкова Л.В.

Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков

АРИТМИИ СЕРДЦА

Рудакова А.В., Татарский Р.Б.

Фармакоэкономические аспекты применения апиксабана и других новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

РАЗНОЕ

Смирнова М.Д., Свирида О.Н., Вицня М.В., Кузмина А.Е., Ланкин В.З., Тихазе А.К., Коновалова Г.Н., Агеев Ф.Т.

Использование мeldonия для улучшения адаптации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к воздействию жары и коррекции связанного с ней окислительного стресса

Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С., Бизяева Е.А., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П.

Кардиопротективные возможности препарата мeldonия при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда

ISCHEMIC HEART DISEASE

4 *I.E. Karpova, L.E. Samoilenko, G.N. Soboleva, V.B. Sergiyenko, Yu.A. Karpov, I.E. Chernysheva, D.G. Ioseliani*

Adenosine Triphosphate Stress ^{99m}Tc-MIBI Single-Photon Emission Computed Tomography in the Diagnosis of Myocardial Ischemia in Patients With Microvascular Angina

Z.M. Agmadova, A.N. Kallaeva

9 Special Characteristics of Progression of Myocardial Remodeling in Patients With Various Forms of Unstable Angina

ARTERIAL HYPERTENSION

17 *Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, T.V. Lobzhanidze, O.A. Kravtsova*

Optimization of Arterial Hypertension Management by the Use of Two- and Three-Drugs Fixed Dose Combinations at the Daily Stay Department

25 *O.M. Posnenkova, A.R. Kiselev, Yu.V. Popova, V.I. Gridnev, P.Ya. Dovgalevsky, E.V. Oschepkova, S.E. Evstifeeva*

Perspectives of Application of Evidence-Based Measures of Blood Pressure Control in Patients with Arterial Hypertension

31 *A.A. Semenkin, A.I. Novikov, G.I. Nechaeva, L.A. Zhivilova, N.I. Fisun, T.V. Pritykina, A.G. Nazarov*

Endothelial and Metabolic Effects of Perindopril in Patients With Essential Hypertension

36 *A.V. Pogodina, V.V. Dolgikh, L.V. Rychkova*

Uric Acid and Factors of Cardiometabolic Risk in Adolescents With Arterial Hypertension

CARDIAC ARRHYTHMIAS

43 *A.V. Rudakova, B.A. Tatarsky*

Cost-Effectiveness of Apixaban Compared to Other New Oral Anticoagulants in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation

MISCELLANEOUS

53 *M.D. Smirnova, O.N. Svirida, M.V. Vitsenya, A.E. Kuzmina, V.Z. Lankin, A.K. Tihaze, G.N. Konovalova, F.T. Ageev*

Using Meldonium to Improve the Adaptation of Patients With Cardiovascular Disease to the Effects of Heat and Correction of Associated Oxidative Stress

60 *N.P. Lyamina, E.V. Kotelnikova, E.S. Karpova, E.A. Bizyaeva, V.N. Senchihin, T.P. Lipchanskaya*

Cardioprotective Capabilities of Drug Meldonium in Secondary Prevention After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Documented Myocardial Ischemia

ОБЗОР REVIEW

- Громова О.А., Торшин И.Ю., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Громов А.Н., Гришина Т.Р.* 66 *O.A. Gromova, I.Yu. Torshin, N.V. Yudina, E.Yu. Egorova, A.N. Gromov, T.R. Grichina*
Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов
Magnesium Deficiency and Dysregulation of Vascular Tone

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ PRACTICAL CARDIOLOGY**Приложение для практических врачей Supplement For Practising Physicians****КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ CLINICAL SEMINARS**

- Миронов Н.Ю., Нестеренко Л.Ю., Голицын С.П.* 73 *N.Yu. Mironov, L.Yu. Nesterenko, S.P. Golitsyn*
Значение фармакогенетических факторов в медикаментозном лечении аритмий
Pharmacogenetic Aspects of Antiarrhythmic Drug Therapy
- Крылова Н.С., Демкина А.Е., Потешкина Н.Г., Хашиева Ф.М.* 79 *N.S. Krylova, A.E. Demkina, N.G. Poteshkina, F.M. Khashieva*
Тканевое доплеровское исследование и ультразвуковые способы оценки деформации миокарда в диагностике гипертрофической кардиомиопатии
Tissue Doppler Imaging and Ultrasonic Methods for Evaluating Myocardial Deformation in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy
- Алтарев С.С., Барбараш О.Л.* 85 *S.S. Altarev, O.L. Barbarash*
Антиагрегантная терапия перед коронарным шунтированием. Возможна ли «переходная» терапия?
Antiplatelet Therapy Before Coronary Artery Bypass Surgery. Is the Bridging Therapy Possible?
- Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Г.* 92 *A.S. Ametov, L.L. Kamynina, Z.G. Akhmedova*
Кардиопротективный эффект агонистов рецепторов глюканоподобного пептида-1
Cardioprotective Effects of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists

Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных микровазкулярной стенокардией

И.Е. КАРПОВА, Л.Е. САМОЙЛЕНКО, Г.Н. СОБОЛЕВА, В.Б. СЕРГИЕНКО, Ю.А. КАРПОВ, И.Е. ЧЕРНЫШЕВА, Д.Г. ИОСЕЛИАНИ

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Adenosine Triphosphate Stress ^{99m}Tc -MIBI Single-Photon Emission Computed Tomography in the Diagnosis Myocardial Ischemia in Patients With Microvascular Angina

I.E. KARPOVA, L.E. SAMOILENKO, G.N. SOBOLEVA, V.B. SERGIYENKO, Yu.A. KARPOV, I.E. CHERNYSHEVA, D.G. IOSELIANI

A.L. Myasnikov Institute of Cardiology, Russian Cardiology Research- and-Production Complex; 121552 Moscow, ul. Tretiya Cherepkovskaya, 15a

Цель исследования — определение диагностических возможностей однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ) в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия (АТФ) по сравнению с нагрузочной пробой в выявлении ишемии миокарда у больных микровазкулярной стенокардией (МС). В исследование были включены 25 пациентов с клинической картиной стенокардии и положительными результатами нагрузочных тестов при ангиографически неизмененных коронарных артериях. По 3-дневному протоколу проводилась ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ: в покое, в сочетании с велоэргометрической (ВЭМ) пробой (ОЭКТ-ВЭМ), фармакологической пробой с АТФ (ОЭКТ-АТФ). Перфузию миокарда левого желудочка оценивали по 20-сегментарной модели в баллах от 0 до 4. При сопоставлении результатов исследований ОЭКТ-ВЭМ и ОЭКТ-АТФ выявлены нарушения перфузии миокарда легкой степени у 43% пациентов против 50%; умеренной — в 19% случаев против 12,5% и тяжелой — в 5% случаев против 16,7% соответственно. Таким образом, результаты исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с АТФ в выявлении ишемии миокарда у больных МС, сопоставимую с ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной пробой.

Ключевые слова: ОЭКТ миокарда с АТФ, аденозинтрифосфат натрия, фармакологическая проба, микровазкулярная стенокардия.

Purpose: To assess diagnostic potential of ^{99m}Tc -MIBI-single-photon emission computed tomography (SPECT) with intravenous adenosine triphosphate (ATP) infusion in comparison with exercise stress (EX) SPECT in patients with microvascular angina. **Material and methods.** Patients with angina, positive exercise test and normal coronary angiogram ($n=25$) were included in the study. Patients underwent a three-phase ^{99m}Tc -MIBI-SPECT scan: at rest, exercise stress test and pharmacological stress with ATP infusion. Perfusion was graded on scale of 0–4. **Results.** EX- and ATP-SPECT images showed mild reversible perfusion defects in 43 and 50%, moderate – in 19 and 12.5%, severe – in 5 and 16.7% of patients, respectively. **Conclusion.** Our results demonstrate that adenosine triphosphate stress ^{99m}Tc -MIBI-SPECT is comparable with exercise ^{99m}Tc -MIBI-SPECT in detection of ischemia and may be useful tool for diagnosing microvascular angina.

Key words: SPECT with adenosine triphosphate (ATP); exercise stress; microvascular angina.

Согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по лечению стабильной стенокардии [1], состояние, характеризующееся клинической картиной стенокардии напряжения, положительными результатами исследований, подтверждающими наличие ишемии миокарда, и ангиографически неизмененными субэпикардальными коронарными артериями, обозначается термином «микровазкулярная стенокардия» (МВС). В качестве одной из возможных причин снижения резерва миокардиальной перфузии и развития ишемии миокарда у больных МВС рассматривается дисфункция эндотелия микрососудов [2–8].

Наиболее доступным неинвазивным методом, позволяющим оценить функциональную значимость микровазкулярных нарушений коронарного русла, в том числе вследствие дисфункции эндотелия, у этих пациентов является одно-

фотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) миокарда в сочетании с нагрузочными и фармакологическими пробами.

Целью нашего исследования явилось определение диагностических возможностей ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -МИБИ) в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия (АТФ) по сравнению с нагрузочной пробой в выявлении ишемии миокарда у больных МВС.

Материал и методы

В исследование включали пациентов с клинической картиной стенокардии напряжения, документированной ишемией миокарда, по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру или нагрузочных тестов (снижение сегмента ST горизонтального или косонисходящего характера не менее 1 мм, измеренное на расстоянии 80 мм от точки J, в двух отведениях и более), и интактными или

малоизмененными (со стенозом просвета до 20%) коронарными артериями, по данным коронарографии.

Пациенты со стабильной симптоматической или эссенциальной артериальной гипертензией, гипертрофией миокарда левого желудочка, заболеваниями клапанов сердца, аномалиями развития коронарных артерий, миокардиальными мостиками, кардиомиопатиями, нарушениями ритма и проводимости сердца, перенесенным инфарктом миокарда, сахарным диабетом и другой тяжелой эндокринной патологией, бронхиальной астмой, системными аутоиммунными и онкологическими заболеваниями, дыхательной, печеночной и почечной недостаточностью в исследование не включались.

Все пациенты давали письменное информированное согласие на проведение ОЭКТ миокарда в сочетании с фармакологической пробой с АТФ.

Методика проведения ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с нагрузочной и фармакологической пробой с АТФ. В соответствии с целями исследования вся антиангинальная терапия была отменена за 48 ч до проведения исследования.

Исследование перфузии миокарда методом ОЭКТ проводили на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips ADAC SkyLight с синхронизацией с ЭКГ, через 1 ч после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc-МИБИ активностью 370—444 МБк. Исследование выполняли по трехдневному протоколу. В 1-й день проводили исследование в покое, на 2-й день — в сочетании с велоэргометрической (ВЭМ) пробой, которая выполнялась на аппарате Astrocard Polysystem-FS по стандартному протоколу Bruce. При достижении критериев прекращения нагрузочной пробы внутривенно вводили РФП активностью 370—444 МБк, после чего пациент продолжал выполнять нагрузку в течение 1 мин. На 3-й день ОЭКТ миокарда проводили в сочетании с фармакологической пробой с АТФ.

Реконструкцию изображений выполняли в трех ортогональных плоскостях с формированием косых срезов и математической обработкой результатов с помощью системы PACS Philips JetStream с применением программ AutoSPECT, QPS/QGS AutoQUANT с построением гистограмм относительного распределения индикатора в системе полярных координат («бычий глаз»). Перфузию миокарда левого желудочка оценивали по 20-сегментарной модели в баллах от 0 до 4, где 0 баллов соответствует нормальной перфузии, 1 — умеренным, 2 — выраженным, 3 — тяжелым нарушениям перфузии миокарда, 4 — отсутствию накопления РФП.

Фармакологическую пробу с АТФ проводили по протоколу, указанному в работе М. Miyagawa и соавт. [9]. Исследование выполняли натощак, в положении больного лежа на спине. За 24 ч исключалось употребление чая, кофе, препаратов, содержащих кофеин.

В течение 5 мин вводили 1% раствор АТФ через периферический венозный катетер с помощью шприцевого инфузионного дозатора с постоянной скоростью 0,16 мг/кг/мин.

Через 3 мин от начала инфузии АТФ или при появлении загрудинных болей и/или ишемической динамики на ЭКГ, не прерывая инфузии, внутривенно болюсно вводили ^{99m}Tc-МИБИ той же активности, что и при ВЭМ-пробе с последующим промыванием катетера 10 мл изотоническим раствором натрия хлорида.

В случаях развития выраженных побочных эффектов внутривенно медленно вводили раствор эуфиллина в дозе 4 мг/кг.

Фармакологическую пробу проводили под непрерывным контролем ЭКГ с помощью мониторинга в 12 отведениях. Гемодинамические параметры (артериальное давление — АД, частоту сердечных сокращений — ЧСС) регистрировали исходно, на каждой минуте инфузии и в течение 3 мин после ее окончания.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета компьютерных программ Origin 5. Результаты в таблицах представлены в виде $M \pm SD$ (средней величины и стандартного отклонения).

Результаты

В исследование были включены 25 некурящих пациентов в возрасте от 30 до 65 лет, из них 23 (92%) женщины. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с МВС (n=25)

Показатель	Значение
Возраст, годы	54,0±10,72
Продолжительность заболевания, мес	83,2±64,09
Стенокардия I—II ФК, абс. (%)	20 (80)
Стенокардия III—IV ФК, абс. (%)	5 (20)
ИМТ, кг/м ²	27,1±4,01
Общий ХС, ммоль/л	5,4±0,89
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4±0,86

Примечание. МВС — микроваскулярная стенокардия; ФК — функциональный класс; ИМТ — индекс массы тела; ХС — холестерин; ЛНП — липопротеиды низкой плотности.

ВЭМ-проба проведена 21 из 25 пациентов. Результаты пробы были положительными у 14 (67%) из 21 пациентов. У 6 больных ВЭМ-проба отрицательная и у 1 больной не доведена до субмаксимальной ЧСС. Средняя продолжительность нагрузки у пациентов с положительными результатами ВЭМ-пробы составила 428,5±180,04 с.

При анализе результатов ОЭКТ миокарда в покое и в сочетании с ВЭМ-пробой у 14 (67%) больных из 21 выявлялись переходящие дефекты перфузии, у 7 (33%) распределение РФП было в пределах нормы.

Фармакологическая проба с АТФ завершена у всех пациентов. У 22 (88%) из 25 пациентов на фоне инфузии АТФ развился приступ стенокардии различной интенсивности, при этом ишемическая динамика на ЭКГ при проведении пробы зарегистрирована у 20 (80%) больных. Средняя продолжительность фармакологической пробы с АТФ у больных с ишемическими изменениями на ЭКГ составила 161,1±77,3 с.

У 76% пациентов во время инфузии АТФ наблюдались различные побочные эффекты: чувство нехватки воздуха (52%), переходящие нарушения проводимости (8%), головная боль (24%), прилив жара (24%), тяжесть в эпигастральной области и тошнота (4%). В большинстве случаев негативные реакции были кратковременными, легкой степени тяжести и купировались самостоятельно после прекращения инфузии АТФ.

Гемодинамические эффекты, вызванные внутривенным введением АТФ, отмечались в виде увеличения ЧСС и незначительного повышения уровней систолического и диастолического АД (табл. 2). Нормализация гемодинамических показателей происходила в пределах 3 мин после окончания инфузии.

При анализе результатов ОЭКТ миокарда в сочетании с фармакологической пробой с АТФ у 19 (79,2%) из 24 больных МВС выявлялись преходящие дефекты перфузии различной степени выраженности, при этом у 14 пациентов наблюдались множественные дефекты перфузии, у 5 (20,8%) — ухудшения перфузии миокарда на фоне инфузии АТФ не зарегистрировано. При сопоставлении локализации выявленных преходящих нарушений перфузии у 15 (79%) из 19 больных МВС наблюдалось частичное или полное совпадение по результатам обеих проб.

Следует отметить, что при проведении ОЭКТ миокарда с пробой с АТФ значительно чаще наблюдались приступы стенокардии в сочетании с другими критериями ишемии (динамикой сегмента ST на ЭКГ или преходящими дефектами перфузии), а выявление преходящих дефектов перфузии отдельно или в совокупности с ишемической динамикой на ЭКГ чаще отмечалось при проведении ОЭКТ-ВЭМ (рис. 1).

В качестве клинического примера приводим результаты обследования пациентки К., 64 лет, обратившейся в Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова с жалобами на сжимающие боли за грудиной и ноющие боли в левой половине грудной клетки, возникающие без четкой связи с физической нагрузкой, продолжительностью от 5 до 30–60 мин, а также на чувство нехватки воздуха при умеренных физических нагрузках.

Боли в грудной клетке, в том числе загрудинные, беспокоят около 2 лет. Наблюдалась амбулаторно по месту жительства с диагнозом: астено-вегетативный синдром. По данным обследования методами суточного мониторирования ЭКГ, ишемические изменения не регистрировались. В январе 2012 г. по поводу интенсивных ноющих болей за грудиной вызывала бригаду скорой медицинской помощи, на ЭКГ регистрировалась депрессия сегмента ST в левых грудных отведениях более 1 мм. Пациентка госпитализирована в ГКБ с диагнозом: ИБС (нестабильная стенокардия). По данным обследования: повышения уровня кардиоспецифических ферментов не отмечалось. На фоне терапии нитратами, гепарином, аспирином, клопидогрелом, биспрололом, лозартаном четкого положительного эффекта не наблюдалось. В связи с сохраняющимися после выписки приступами загрудинных болей рекомендовано проведение диагностической коронарографии.

Семейный анамнез не отягощен. Не курит. Менопауза более 10 лет.

При осмотре состояние больной удовлетворительное, патологических симптомов нет. Показатели клинического, биохимического анализов крови, а также уровни гормонов щитовидной железы в пределах нормы. По данным ЭКГ в покое, эхокардиографии, суточного мониторирования ЭКГ изменений не обнаружено. Выполнена эхокардио-

графия с физической нагрузкой: достигнута субмаксимальная ЧСС. На максимуме нагрузки отмечалась безболевая косонисходящая или горизонтальная депрессия сегмента ST 1–1,5 мм, нарушения локальной сократимости ЛЖ не отмечалось. Толерантность к нагрузке низкая.

С учетом жалоб, анамнестических данных и сомнительных результатов диагностических тестов выполнена диагностическая коронарография, по результатам которой выявлены интактные эпикардальные коронарные артерии.

Для верификации ишемии миокарда и уточнения диагноза ИБС при неизмененных коронарных артериях проведена ОЭКТ в сочетании с ВЭМ-пробой и фармакологической пробой с АТФ. Нагрузочная ВЭМ-проба расценена как сомнительная. На фоне исходно сниженного сегмента ST–T («корытообразного» характера) до 0,7 мм в отведениях V₄–V₆ на высоте нагрузки отмечалось углубление депрессий до 2 мм, сохраняющееся до 1 мм в восстановительном периоде. Жалоб на типичные болевые ощущения в грудной клетке не было. По данным ОЭКТ, выявлены признаки умеренно выраженной стойкой гипоперфузии миокарда нижнебоковой (в апикальном сегменте) локализации, вероятно, вследствие мелкоочагового фиброза, а также признаки преходящей ишемии миокарда боковой, заднебоковой и переднеперегородочной локализаций (рис. 2).

Пациентке также выполнена фармакологическая проба с АТФ. Инфузию АТФ осуществляли со скоростью 0,16 мг/кг/мин. На 3-й минуте введения АТФ пациентка отметила выраженное ощущение нехватки воздуха, сопровождающееся снижением сегмента ST 1 мм в отведениях II, III, avF, V₅–V₆ косонисходящего характера при ЧСС 110 уд/мин. По данным ОЭКТ, в ответ на введение АТФ регистрируются достоверные признаки ишемии миокарда перед-

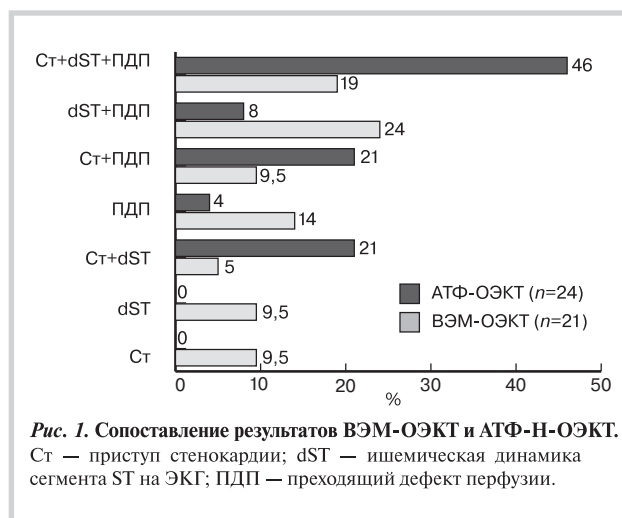


Рис. 1. Сопоставление результатов ВЭМ-ОЭКТ и АТФ-Н-ОЭКТ. Ст — приступ стенокардии; dST — ишемическая динамика сегмента ST на ЭКГ; ПДП — преходящий дефект перфузии.

Таблица 2. Гемодинамические показатели при проведении ВЭМ-пробы и фармакологической пробы с АТФ

Показатель	ВЭМ		АТФ	
	исходно	на пике	исходно	на пике
ЧСС, уд/мин	85,14±13,39	148,43±16,6	72,3±12,0	111,0±12,7
САД, мм рт.ст.	125,38±14,13	168,52±24,76	121,6±11,5	139,3±19,9
ДАД, мм рт.ст.	78,14±7,84	92,71±10,33	77,08±6,1	85,2±8,3
ЧСС×САД, мм рт.ст/мин/100	107,3±18,56	248,68±42,97	89,1±19,2	154,15±24,8

Примечание. ВЭМ — велоэргометрия; АТФ — аденозинтрифосфат натрия; ЧСС — частота сердечных сокращений; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

неперегородочной, заднебоковой и базальной боковой локализаций.

Таким образом, по результатам обследования выставлен диагноз: ИБС при неизменных коронарных артериях (стенокардия напряжения II функционального класса).

В данном клиническом случае применение дополнительных методов диагностики (ОЭКТ миокарда в сочетании с нагрузочной и фармакологической пробами) позволило верифицировать ишемию миокарда у пациентки с нетипичной клинической картиной стенокардии и сомнительными результатами нагрузочных тестов.

Обсуждение

В качестве основных патогенетических звеньев МВС обсуждаются микрососудистая дисфункция с нарушениями эндотелийзависимой и эндотелийнезависимой вазодилатации, что наряду с расстройством автономной регуляции коронарного микроциркуляторного русла, повышением вазоконстрикции на уровне мелких резистивных сосудов, возможно, способствует ограничению вазодилаторного ответа при нагрузке и проявлению субэндокардиальной ишемии миокарда [10—15].

В соответствии с классификацией коронарной микроваскулярной дисфункции, предложенной P.G. Camici и F. Crea [16] и дополненной G.A. Lanza [5], в исследование включали пациентов с микроваскулярной дисфункцией в отсутствие очевидных болезней сердца или системных заболеваний, т.е. с первичной микроваскулярной стенокардией (ПМВС).

Демонстрация микрососудистой дисфункции у таких пациентов основана на подтверждении снижения резерва перфузии миокарда с помощью ОЭКТ или коронарного резерва, по данным позитронно-эмиссионной томографии, в ответ на прямые артериолярные дилататоры (дипиридабол, аденозин, регаденозон).

При выборе вазодилатора для проведения фармакологических проб в сочетании с ОЭКТ миокарда мы остановились на АТФ по ряду причин: недоступности в настоящее время на российском фармацевтическом рынке аденозина и регаденозона, наличия сложностей и ограничений при применении дипиридамола с учетом многолетнего зарубежного опыта безопасного и успешного использования АТФ в качестве диагностического средства при проведении фармакологических проб у больных ИБС [9, 17].

Следует отметить, что в доступной зарубежной и отечественной литературе отсутствуют исследования, выполненные с применением ОЭКТ миокарда в сочетании с фармакологической пробой с АТФ у пациентов МВС.

АТФ является производным аденозина, неселективным агонистом аденозиновых рецепторов, индуцирующим выраженную дилатацию как коронарных микрососудов, так и эпикардиальных коронарных артерий. Сосудорасширяющий эффект АТФ быстро проявляется и быстро исчезает за счет ультракороткого периода полувыведения (менее 20 с). Главной причиной развития побочных эффектов при внутривенном введении АТФ или аденозина является их способность как неселективных агонистов пуриновых рецепторов одновременно воздействовать на собственные рецепторы нескольких подклассов, широко распространенные среди клеток с различной физиологической ролью.

Согласно полученным нами результатам, у больных МВС при проведении фармакологической пробы с АТФ в 76% случаев регистрировались различные побочные эффекты, что несколько чаще, чем у пациентов с ИБС со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, по данным литературы (в 56—59% случаев) [9, 18]. Следует отметить, что при использовании аденозина частота развития побочных эффектов достигала 81% [19].

Преходящие нарушения перфузии, свидетельствующие об ишемии миокарда у пациентов с МВС, по данным ОЭКТ, преимущественно ограничены множественными небольшими участками, неоднородно распределенными в различных сосудистых бассейнах, с различной степенью выраженности и распространенности [20].

Результаты данного исследования демонстрируют более выраженные и распространенные нарушения перфузии при проведении ОЭКТ миокарда в сочетании с фармакологической пробой с АТФ при меньшей средней продолжительности тестов (161 ± 77 с против 428 ± 180 с) у пациентов с МВС. Это может объясняться, во-первых, возможным участием АТФ-Н или продукта его деградации аденозина в патогенезе микроваскулярной дисфункции, во-вторых, индивидуальными особенностями самих пациентов, большей вариабельностью болевого синдрома и различной толерантностью к физическим нагрузкам при проведении ВЭМ-пробы. По всей вероятности, фармакологическая проба, основанная на фиксированной дозе и скорости введения вазодилатора, более предпочтительна у пациентов с МВС.

По своей сути фармакологическая проба с АТФ является провокационной, и наблюдаемое увеличение выраженности нарушений перфузии, а также появление непривычно интенсивных загрудинных болей у большинства обследованных, возможно, не отражают реально возникающей в повседневной жизни ишемии миокарда у пациентов с МВС, но могут указывать на потенциальное распространение зоны микроваскулярных нарушений в отсутствие медикаментозной коррекции.

В то же время отсутствие нарушений миокардиальной перфузии, по данным ОЭКТ, в сочетании с диагностическими пробами у пациентов, подходящих под определение МВС, не позволяет полностью исключить ишемический генез ангинозных болей, так как нагрузочная или фармакологическая пробы могут быть не доведены до появления диагностических критериев из-за появления несердечных негативных реакций.

Определение чувствительности и специфичности метода ОЭКТ в сочетании с фармакологической пробой с АТФ у больных МВС при ангиографически интактных коронарных артериях, по результатам настоящей работы, представляется затруднительным в связи с отсутствием сравнительного исследования с ПЭТ и небольшой группой обследованных пациентов.

Заключение

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда, выполненная в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия, сопоставима по диагностической значимости с одно-

фотонной эмиссионной компьютерной томографией в сочетании с велоэргометрической пробой в верификации ишемии миокарда у больных микроваскулярной стенокардией и является доступным неинвазивным мето-

дом, позволяющим оценивать резерв перфузии миокарда. Разработанный нами метод диагностики ишемии миокарда у больных микроваскулярной стенокардией признан Советом экспертов Роспатента изобретением [21].

Сведения об авторах:

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова

Отдел ангиологии

Карпова И.Е. - аспирант.

Соболева Г.Н. - д.м.н., вед.н.с. отдела.

Отдел радиоизотопной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии

Самойленко Л. Е. - д.м.н., вед.н.с.

Сергиенко В.Б. - д.м.н. проф., руков. отдела.

Карпов Ю.А. - д.м.н. проф., руков. отдела, 1-й зам. ген. директора Комплекса.

Чернышева И. Е. - к.м.н., зам. директора по мед. части ГБУЗ «НПЦ кардиоангиологии ДЗМ».

Иоселиани Д.Г. - д.м.н., проф. член-корр. РАН, директор ГБУЗ «НПЦ кардиоангиологии ДЗМ».

E-mail: irina_kp@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>.
- Vázquez-Rey E., Kaski J.C. Cardiovascular syndrome X and endothelial dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:181–192.
- Graf S., Khorsand A., Gwechenberger M. et al. Myocardial perfusion in patients with typical chest pain and normal angiogram. *Eur J Clin Invest* 2006;36:326–332.
- Cannon R.O. 3rd. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:877–885.
- Lanza G.A., Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–2325.
- Kothawade K., Merz C. Microvascular coronary dysfunction in women — pathophysiology, diagnoses, and management. *Curr Probl Cardiol* 2011;8:291–318.
- Merz C.N., Pepine C.J. Syndrome X and Microvascular Coronary Dysfunction. *Circulation* 2011;124:1477–1480.
- Recio-Mayoral A., Rimoldi O.E., Camici P.G. et al. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:660–667.
- Miyagawa M., Kumano S., Sekiya M. et al. Thallium-201 myocardial tomography with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1196–1201.
- Velmerhort I.A., Rajmakers P.G., Riphagen I.I. et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol* 2010;99:475–481.
- Samoilenko L., Sayutina E., Samko A. et al. Acetylcholine-exercise ^{99m}Tc-MIBI test in detection of myocardial ischemia due to endothelial dysfunction. *Eur J Nucl Med*. 1997;24/8:294–297.
- Reis S.E., Holubkov R., Conrad Smith A.J. et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: result from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–741.
- Panting J.R., Gatehouse P.D., Yang G.Z. et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Eng J Med* 2002;346:1948–1953.
- Ong P., Athanasiadis A., Borgulya G. et al. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.
- Jones E., Eteiba W., Merz N.B. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2012;22:161–168.
- Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Eng J Med* 2007;356:830–840.
- Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных ИБС. *Кардиология* 2013;2:91–96.
- Qing H.E., Zhiming Y.A., Xue Y.U. et al. Evaluation of Tc-MIBI myocardial perfusion imaging with intravenous infusion of adenosine triphosphate in diagnosis of coronary artery disease. *Chin Med J* 2002;115:1603–1607.
- Cerqueira M.D., Verani M.S., Schwaiger M. et al. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the adenosine multicenter trial registry. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:384.
- Saghari M., Assadi M., Eftekhary M. et al. Frequency and severity of myocardial perfusion abnormalities using Tc-99m MIBI SPECT in cardiac syndrome X. *BMC Nucl Med* 2006;6:1–8.
- Патент на изобретение: Г.Н. Соболева, Л.Е. Самойленко, И.Е. Карпова, В.Б. Сергиенко, Ю.А. Карпов. Способ диагностики ишемии миокарда у больных Кардиальным синдромом X по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия.

Поступила 27.11.13

Особенности прогрессирования ремоделирования миокарда у больных с различными формами нестабильной стенокардии

З.М. АГМАДОВА, А.Н. КАЛЛАЕВА

ГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия, 367012 Махачкала, пл. В.И. Ленина, 1

Special Characteristics of Progression of Myocardial Remodeling in Patients With Various Forms of Unstable Angina

Z.M. AGMADOVA, A.N. KALLAEVA

Dagestan State Medical Academy, pi. V.I. Lenina, 1, 367012 Makhachkala, Russia

Динамика структурно-функциональных изменений миокарда и их влияние на прогноз у больных нестабильной стенокардией (НС) перспективны для изучения и разработки ранних диагностических критериев. Цель исследования — изучить особенности и прогностическое значение ремоделирования сердца у пациентов с НС. В исследование были включены 166 больных НС (IВ и IIВ—IIIВ класса по классификации E. Braunwald), у которых в течение 2 лет проводилась оценка структурно-функциональных изменений левого желудочка (ЛЖ) с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Результаты показали, что более тяжелая форма ремоделирования ЛЖ (эксцентрическая гипертрофия) статистически значимо чаще встречалась у больных НС IIВ—IIIВ класса. Однако при НС IВ класса, преимущественно в течение первого года после эпизода НС, отмечено быстрое прогрессирование ремоделирования миокарда в основном за счет перехода из концентрической гипертрофии. При помощи тканевого доплера выявлен более тяжелый тип диастолической дисфункции (2-й тип — псевдонормализация) у больных НС IIВ—IIIВ класса. Выявлены корреляции между изменением ряда показателей ЭхоКГ и тяжестью последующего ремоделирования сердца, а также развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН), инфаркта миокарда и повторных эпизодов НС. При НС частота неблагоприятных исходов ассоциировалась с выраженностью ишемического ремоделирования миокарда. Установлен ряд ранних маркеров ЭхоКГ ремоделирования ЛЖ: увеличение конечных систолических размера и объема, миокардиального стресса, снижение отношений диастолических пиков наполнения и расслабления (E/A и E'/A') — предшествующие развитию систолической, диастолической дисфункции и ХСН. Применение комплексной терапии ацетилсалициловой кислотой, периндоприлом, небивололом и симвастатином оправдано в предотвращении ремоделирования ЛЖ и снижении частоты повторной острой ишемии и развития ХСН у больных НС.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, ремоделирование миокарда, систолическая и диастолическая дисфункция.

Aim. To study special characteristics and prognostic value of cardiac remodeling in patients with unstable angina (UA). *Material.* Throughout 2 years we performed repetitive echocardiographic examinations of 166 patients with Braunwald class IB and IIB-III B UA for assessment of left ventricular (LV) structural-functional changes. *Results.* More severe form of remodeling (eccentric hypertrophy) was significantly more frequent in patients with IIB-III B class UA. However in IB class UA during first year after episode of UA we noted rapid progression of remodeling mainly at the account of transition from concentric hypertrophy. Tissue Doppler study revealed more severe type of diastolic dysfunction (type 2 – pseudonormalization) in patients with class IIB-III B UA. Changes of some echocardiographic parameters correlated with severity of subsequent remodeling of the heart, development of chronic heart failure (CHF), myocardial infarction, and recurrent episodes of UA. In UA rate of unfavorable outcomes was related to degree of ischemic myocardial remodeling. We established a number of early EchoCG markers of LV remodeling increases of endsystolic dimension and volume, myocardial stress, lowering of ratios of diastolic peaks of filling and relaxation (E/A and E'/A') – preceding the development of systolic, diastolic dysfunction and CHF. *Implication.* The use of complex therapy with acetylsalicylic acid in patients with UA, perindopril, nebivolol and simvastatin is justified for prevention LV remodeling and lowering of rate of acute ischemia recurrence and CHF development.

Key words: unstable angina; myocardial remodeling; systolic and diastolic dysfunction.

Нестабильная стенокардия (НС) — наиболее тяжелый период течения ишемической болезни сердца с высоким риском развития инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной сердечной смерти (ВСС) [1–5]. Ишемия миокарда запускает целый ряд изменений в сердце, получивших название «сердечно-сосудистый континуум» [6–10]. Появление обширной зоны асинергии миокарда наряду с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем способствует развитию структурных изменений сердечной мышцы с возможным формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11–16]. Особенности морфофункционального ремоделирования миокарда при НС, его прогностическое значение и возможности

медикаментозной терапии в настоящее время изучены недостаточно [17–20].

Цель исследования: изучить особенности и прогностическое значение ремоделирования сердца у пациентов с НС.

Материал и методы

Первоначально в исследование были включены 200 больных НС. Диагноз НС устанавливали согласно Национальным рекомендациям научного общества кардиологов: клинические и электрокардиографические признаки острой ишемии миокарда в отсутствие повышения в крови уровня кардиоспецифичных тропонинов. Критерии исключения: возраст старше 70 лет; сахарный диабет; ИМ в анамнезе; наличие экстракардиальных факторов, усугубляющих острую коронарную недостаточность (гипертиреоз, анемия, интоксикации, полицитемии и т.д.);

© З.М. Агмадова, А.Н. Каллаева, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 9–16

тяжелые хронические заболевания; ХСН III–IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца; фибрилляция предсердий.

При поступлении в стационар (кардиологическое отделение Республиканской больницы №2 Махачкалы) все больные были подразделены в зависимости от диагноза на имеющих НС IV класса или IВ–IIIВ (по классификации E. Braunwald [21]). Пациенты каждого из классов были рандомизированы в начале наблюдения методом закрытых конвертов (в каждом конверте находились числа от 1 до 100; при вытягивании четного числа пациента относили к группе вмешательства, нечетного — к группе сравнения) на равные группы вмешательства (в) и сравнения (с). Согласно протоколу исследования, всем пациентам исходно (на госпитальном этапе), через 1 год и через 2 года после начала наблюдения проводили оценку динамики клинического состояния (в том числе по шкале ТИМ1), эхокардиографию — ЭхоКГ (с импульсно-волновым и тканевым доплером), суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ), определение уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [22] и С-реактивного белка (СРБ). В течение всего наблюдения контроль состояния пациентов проводили дистанционно (по телефону) и при помощи активных посещений в установленные сроки (через 1 и 2 года) пациентов приглашали на обследование.

В процессе наблюдения из исследования выбыли 5 человек (3 отказались от дальнейшего участия в исследовании, 2 — по причине побочных явлений). Окончательно в исследовании участвовали 195 больных НС (табл. 1): 112 (57%) мужчин и 83 (43%) женщины, средний возраст $57,8 \pm 9,8$ года. Группу контроля составили 23 практически здоровых лиц, средний возраст $48,9 \pm 9,7$ года.

Из 195 обследованных досрочно закончили исследование 29: 12 — умерли, у 17 развился ИМ. Таким образом, по итогам исследования проанализированы лабораторно-инструментальные данные 166 пациентов следующих групп:

Iв — 45 больных НС IV класса, которым проводилась следующая терапия: ацетилсалициловая кислота — АСК (98%, средняя доза — $87,3$ мг/сут), периндоприл, небиволол и симвастатин;

Iс — 44 больных НС IV класса, которым проводилась терапия по месту жительства: ацетилсалициловая кислота (87%, средняя доза — $79,1$ мг/сут), β -адреноблокаторы у 52% больных (чаще атенолол, средняя доза — $45,8$ мг/сут), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у 37% больных (чаще лизиноприл, эналаприл, средняя доза — $9,7$ мг/сут); статины больные этой группы не получали;

2в — 41 больному НС IВ–IIIВ класса проводили терапию периндоприлом, небивололом, симвастатином и АСК (100%, средняя доза — $94,9$ мг/сут);

2с — 36 больных НС IВ–IIIВ класса, лечившихся по месту жительства: АСК (96%, средняя доза — $90,2$ мг/сут), β -адреноблокаторы — у 78% больных (чаще атенолол, средняя доза — $55,1$ мг/сут), ингибиторы АПФ — у 40% больных (чаще лизиноприл, эналаприл, средняя доза — $12,7$ мг/сут); статины больные этой группы не получали.

Больные групп сравнения (Iс и 2с) получали лечение, назначенное терапевтом или кардиологом по месту жительства (в районных поликлиниках), которое не включало периндоприл, небиволол и симвастатин. Пациентам групп вмешательства (Iв и 2в) на стационарном этапе лечения и после выписки в течение 2 лет назначали АСК, периндоприл с титрованием дозы от 2 мг до 5 мг/сут, небиволол с титрованием дозы от 1,25 мг до 5 мг/сут, симвастатин с титрованием дозы от 10 мг до достижения целевых уровней общего ХС $< 4,5$ ммоль/л и ХС ЛНП $< 2,5$ ммоль/л.

Типы ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) определяли с помощью ЭхоКГ по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщине стенок ЛЖ (ОТСЛЖ), согласно классификации A. Ganau: концентрическое ремоделирование — ИММЛЖ в пределах нормы, ОТСЛЖ $\geq 0,45$; концентрическая гипертрофия — ИММЛЖ повышен (> 115 г/м² у мужчин и > 95 г/м² у женщин), ОТСЛЖ $\geq 0,45$; эксцентрическая гипертрофия — ИММЛЖ повышен, ОТСЛЖ $< 0,45$; нормальная модель сердца — оба показателя в норме.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.1. Анализ распределе-

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных НС

Показатель	Группа			
	Iв (n=47) 1	Iс (n=49) 2	2в (n=49) 3	2с (n=50) 4
Мужчины, абс. (%)	38 (77)	32 (68)	23 (47)	19 (38)
Средний возраст, годы	$53,8 \pm 1,4$	$52,9 \pm 1,6$	$63,5 \pm 0,9$	$60,9 \pm 1,0$
Длительность ИБС, годы	$2,9 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,5^*(1)$	$7,3 \pm 0,4^*(2)$
Курение, абс. (%)	21 (43)	20 (42)	16 (33)	16 (32)
ИМТ, кг/м ²	$27,8 \pm 0,83$	$27,5 \pm 0,82$	$27,3 \pm 0,76$	$28,0 \pm 0,81$
Абдоминальное ожирение, абс. (%)	17 (35)	19 (40)	18 (37)	19 (38)
АГ 1-й степени, абс. (%)	9 (19)	10 (20)	13 (26)	14 (28)
АГ 2-й степени, абс. (%)	14 (30)	14 (28)	17 (35)	15 (30)
Систолическое АД, мм рт. ст.	$130 \pm 8,1$	$133 \pm 8,1$	$140 \pm 10,0^*(1)$	$138 \pm 10,8^*(2)$
ЧСС, уд/мин	$79,3 \pm 11,7$	$76,6 \pm 12,0$	$87,3 \pm 12,0^*(1)$	$81,5 \pm 12,3$
ФВ ЛЖ, %	$60,7 \pm 7,8$	$60,1 \pm 7,0$	$59,1 \pm 6,6$	$58,0 \pm 6,8$
Оценка риска по шкале ТИМ1, баллы	$2,3 \pm 1,1$	$2,4 \pm 1,0$	$3,6 \pm 0,9^*(1)$	$3,3 \pm 0,9^*(2)$

Примечание. * — различия статистически значимы ($p < 0,05$), в скобках указано по сравнению с каким столбцом. НС — нестабильная стенокардия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; АГ — артериальная гипертония; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

ния переменных выполняли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Данные представлены в случае нормального распределения в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы (Me) и квартильных интервалов (25-й процентиль; 75-й процентиль). Для параметрических переменных статистическую значимость различий вычисляли с использованием t -критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при оценке связи между показателями определяли линейный коэффициент корреляции Пирсона. В отсутствие нормального распределения значений для сравнения совокупностей использовали непараметрические критерии Манна—Уитни и Вилкоксона, для оценки связи между показателями — коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Уровнем статистической значимости был принят $p < 0,05$.

Результаты

При оценке типов ремоделирования ЛЖ выявлены статистически значимые различия между группами пациентов с НС различных классов. В группе с НС ІВ класса в начале наблюдения (непосредственно после эпизода НС) преобладали концентрическая гипертрофия (31,8%) и нормальная модель сердца (36,4%); эксцентрическая гипертрофия встречалась в 22,7% случаев. В группе пациентов с НС ІІВ—ІІІВ класса чаще регистрировался дезадаптивный эксцентрический вариант гипертрофии — в 44,4%; редко наблюдалась нормальная модель ЛЖ (19,4%); концентрическая гипертрофия отмечалась примерно с той же частотой (30,6%), как и среди пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией (НС ІВ класса, рис. 1).

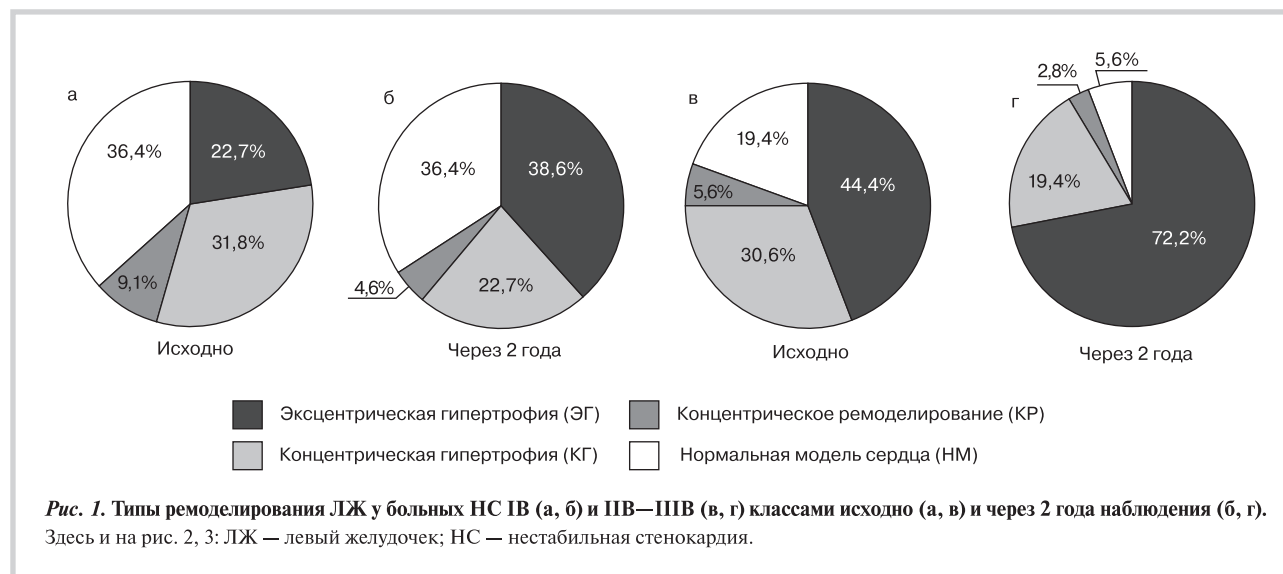
В течение 2 лет наблюдения отмечено, что ишемическое ремоделирование миокарда у пациентов обеих групп происходило с увеличением доли эксцентрической гипертрофии ЛЖ (до 38,6% — при ІВ, и до 72,2% — при ІІВ—ІІІВ классе). Однако характер изменения модели строения ЛЖ у пациентов разных групп различался. При НС ІІВ—ІІІВ класса (стенокардия покоя) рост доли эксцентрической гипертрофии ЛЖ осуществлялся в основном за счет перехода из концентрической (рис. 1). В увеличении доли дилатированной модели ЛЖ у больных НС ІВ класса трудно выявить закономерности; с уверенностью можно

констатировать лишь то, что за период двухлетнего наблюдения статистически значимо увеличилось число пациентов с эксцентрической гипертрофией миокарда ЛЖ ($p = 0,038$). Следует обратить внимание на высокие темпы прироста эксцентрической гипертрофии миокарда среди пациентов с НС ІВ класса — увеличение в 1,7 раза в течение 2 лет, что сопоставимо с показателями при НС ІІВ—ІІІВ класса (в 1,6 раза).

Уже исходно у всех пациентов с НС статистически значимо большими, чем в группе контроля, были толщина стенок ЛЖ, ИММЛЖ и систолический миокардиальный стресс (МС). При НС ІІВ—ІІІВ класса, кроме того, преобладали конечные систолические (КСР) и конечные диастолические (КДР) размеры ЛЖ и индекс сферичности (ИС), что свидетельствует о расширении полости ЛЖ и нарушении его нормальной геометрии. В начале наблюдения более выраженные патологические сдвиги структурно-функциональных параметров миокарда были связаны с более тяжелыми формами НС. Так, при НС ІІВ—ІІІВ класса по сравнению с НС ІВ класса выявлены статистически значимое расширение полости ЛЖ (КДР $52,1 \pm 0,47$ и $46,4 \pm 0,48$ мм соответственно; КСР $33,6 \pm 0,47$ и $29,8 \pm 0,48$ мм соответственно), более высокие ИММЛЖ (108,7 и 99,3 г/м² соответственно), а также МС (148,8 и 126,5 дин/см² соответственно) и ИС ($0,76 \pm 0,08$ и $0,70 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,05$ при всех сравнениях).

Через 1 год наблюдения у пациентов с НС ІВ класса статистически значимо изменилось только значение МС — увеличилось на 10,2% ($p < 0,001$), отмечена тенденция к увеличению полости и массы ЛЖ. При НС ІІВ—ІІІВ класса произошло некоторое утолщение стенок (толщина межжелудочковой перегородки — ТМЖП на 2,9%, толщина задней стенки — ТЗС ЛЖ на 4%) и статистически значимое расширение ЛЖ (КДР ЛЖ на 6,1%, КСР ЛЖ на 10,7%; $p < 0,05$) с увеличением ИММЛЖ на 17,4% и МС на 12,2% ($p < 0,05$).

В конце двухлетнего наблюдения расширение полости ЛЖ зарегистрировано как при НС ІВ класса (КСР на 9,7%, КДР на 6,9%), так и при НС ІІВ—ІІІВ класса (КСР на 20,8%, КДР на 10,4%). В обеих группах также статистически значимо увеличивались ИММЛЖ и МС, причем более выражено у лиц с НС ІІВ—ІІІВ класса, у которых помимо этого отмечены увеличение ИС на 9,2% (в 3,2 раза больше, чем в группе НС ІВ класса) и умень-



шение ОТСЛЖ на 7,7% (в 1,6 раза по сравнению с группой НС ІВ класса; $p < 0,05$ при всех сравнениях).

При оценке систолической функции ЛЖ (табл. 2) обнаружен выраженный рост конечного систолического объема (КСО) ЛЖ, статистически значимый для пациентов обоих классов НС ($p < 0,05$) уже в течение 1 года. Снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ подтверждалось только через 2 года наблюдения.

Систолическая функция ЛЖ в большей степени изменяется у больных тяжелой формой НС. Средние конечный диастолический объем (КДО) и КСО ЛЖ были увеличены у пациентов с НС ІІВ—ІІІВ класса по сравнению с группой НС ІВ класса еще на стационарном этапе ($p < 0,05$), а к концу наблюдения у этой группы больных статистически значимо меньшими стали также ФВ ЛЖ и фракция укорочения. Кроме того, в течение 1 года происходило увеличение КДО ЛЖ (но выраженность его почти в 2 раза меньше, чем рост КСО), а одновременное увеличение ударного объема (УО) и ударного индекса (УИ) свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов сохранения сердечного выброса.

За время исследования доля пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (<50%) увеличилась в 3,5 раза в группе НС ІВ класса и в 2,7 раза в группе НС ІІВ—ІІІВ класса (рис. 2). Ухудшение насосной функ-

ции чаще развивалось в течение 2-го года наблюдения, тогда же появлялись новые случаи клинически выраженной ХСН.

Отношения диастолических пиков наполнения и расслабления (Е/А и Е'/А') были наиболее чувствительными показателями при динамическом исследовании диастолической функции (табл. 3). У пациентов, перенесших эпизод НС ІВ класса, через 1 год статистически значимо снизились соотношения пиков наполнения и расслабления ЛЖ (Е/А — на 7,8%, Е'/А' — на 12,1%), темпы снижения не уменьшились и через 2 года. Прогрессирование диастолической дисфункции у пациентов с НС ІІВ—ІІІВ класса в течение 1 года помимо этого сопровождалось статистически значимым увеличением времени изоволюметрического расслабления (IVRT) и снижением пика Е'; изменения прогрессировали в течение всего периода наблюдения.

Группы пациентов с НС разных классов статистически значимо различались по тяжести и распространенности диастолической дисфункции (рис. 3). Уже через 1 год у больных НС ІІВ—ІІІВ класса встречался более тяжелый II ее тип (псевдонормализация), доля которого увеличивалась к концу исследования. В группе пациентов с НС ІВ класса через 2 года была высокая частота нарушения расслабления ЛЖ в диастолу — увеличение в 1,7 раза (в группе с НС ІІВ—ІІІВ класса — в 1,4 раза). В конце 2-летнего наблю-

Таблица 2. Динамика показателей систолической функции ЛЖ у больных, перенесших эпизод НС в течение 2 лет наблюдения

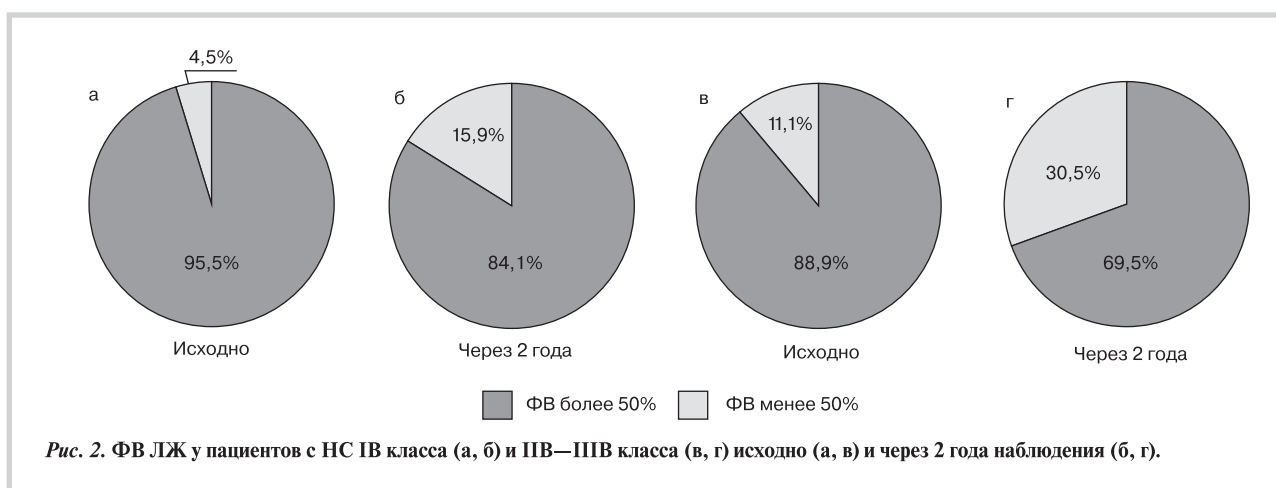
Показатель		Группа 1с (ІВ класс НС) (n=44)	Δ% 1—2	Δ% 1—3	Группа 2с (ІІВ—ІІІВ класс НС) (n=36)	Δ% 1—2	Δ% 1—3	p для различий между группами 1с и 2с
КДО ЛЖ, мл	Исходно	1	117,2±24,3		134,8±26,2			<0,05
	Через 1 год	2	123,4±31,2	+5,3	145,3±25,1*	+7,8	+9,9	<0,05
	Через 2 года	3	129,5±29,1*		148,1±25,3*			<0,05
КСО ЛЖ, мл	Исходно	1	45,6±11,4		56,2±11,8			<0,05
	Через 1 год	2	50,8±14,4*	+11,4	60,5±11,4*	+7,6	+20,6	<0,05
	Через 2 года	3	52,7±14,0*		67,8±11,0*			<0,05
ИКДО, мл/м ²	Исходно	1	69,5±13,4		76,7±14,0			<0,05
	Через 1 год	2	73,2±17,5	+5,3	83,3±13,5*	+8,6	+10,4	<0,05
	Через 2 года	3	76,3±16,9*		84,7±13,6*			<0,05
ИКСО, мл/м ²	Исходно	1	26,5±6,5		31,8±6,6			<0,05
	Через 1 год	2	30,6±8,5*	+15,5	34,6±8,8	+8,8	+21,1	<0,05
	Через 2 года	3	31,4±8,4*		38,5±6,2*			<0,05
ФВ ЛЖ, %	Исходно	1	60,1±7,3		58,4±6,8			?
	Через 1 год	2	59,0±7,8	-1,8	57,8±6,1	-1	-9,4	?
	Через 2 года	3	57,3±7,7*		52,9±5,8*			<0,05
УО, мл	Исходно	1	70,8±17,8		78,9±19,3			
	Через 1 год	2	73,6±21,2	+3,9	85,7±18,4*	+8,6	+3	<0,05
	Через 2 года	3	76,4±19,9*		81,3±18,5			
УИ, мл	Исходно	1	42,4±7,9		45,3±8,4			
	Через 1 год	2	43,5±12,4	+2,6	49,1±10,1*	+8,4	+4,6	<0,05
	Через 2 года	3	44,8±11,6		47,4±10,2			
МО, л/мин	Исходно	1	5,1±1,4		5,5±1,6			?
	Через 1 год	2	5,3±1,6	+3,9	6,0±1,6	+9,1	+5,4	
	Через 2 года	3	5,4±1,5		5,8±1,4			
СИ, л/мин·м ²	Исходно	1	3,0±0,8		3,2±0,9			
	Через 1 год	2	3,2±1,0	+6,7	3,4±0,9	+6,2	+6,2	
	Через 2 года	3	3,4±0,9*		3,4±0,8*			
ΔS, %	Исходно	1	35,5±6,6		34,9±3,2			
	Через 1 год	2	33,8±12,2	-4,8	32,5±4,2*	-6,9	-15,7	
	Через 2 года	3	33,5±9,1		29,4±4,5*			<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * — различия статистически значимы по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; ИКДО — индекс КДО; ИКСО — индекс КСО; УО — ударный объем; УИ — ударный индекс; МО — минутный объем; СИ — сердечный индекс.

Таблица 3. Динамика показателей диастолической функции ЛЖ у больных, перенесших эпизод НС в течение 2 лет наблюдения

Показатель		Группа 1с (IВ класс НС) (n=44)	Δ% 1—2	Δ% 1—3	Группа 2с (IIВ—IIIВ класс НС) (n=36)	Δ% 1—2	Δ% 1—3	p для различий между группами 1с и 2с
E, м/с	Исходно	1	0,61±0,13		0,57±0,14			
	Через 1 год	2	0,58±0,16	-4,9	0,54±0,14	-5,3	-10,5	?
	Через 2 года	3	0,56±0,15		0,51±0,16			
A, м/с	Исходно	1	0,59±0,06		0,61±0,09			
	Через 1 год	2	0,62±0,1	+5,1	0,63±0,1	+3,3	+9,8	
	Через 2 года	3	0,65±0,16		0,67±0,2			
E/A	Исходно	1	1,03±0,21		0,92±0,19			<0,05
	Через 1 год	2	0,95±0,17*	-7,8	0,86±0,17*	-6,5	-13	<0,05
	Через 2 года	3	0,89±0,18*		0,8±0,21*			<0,05
IVRT, мс	Исходно	1	95,8±27,6		112,6±26,3			<0,05
	Через 1 год	2	101,5±24,1	+5,9	120,9±26,0*	+7,4	+10,5	<0,05
	Через 2 года	3	116,9±24,6*		124,4±26,6*			?
DT, мс	Исходно	1	210,3±29,7		218,1±26,6			
	Через 1 год	2	219,1±36,7	+4,2	226,4±30,4	+3,8	+8,8	
	Через 2 года	3	225,8±36,5*		237,3±30,4*			
E', см/с	Исходно	1	9,3±1,6		8,1±1,4			<0,05
	Через 1 год	2	8,8±2,1	-5,4	7,3±1,8*	-9,9	-14,8	<0,05
	Через 2 года	3	7,8±2,1*		6,9±1,7*			<0,05
A', см/с	Исходно	1	8,8±1,0		9,2±0,9			
	Через 1 год	2	9,2±1,1	+4,5	9,6±1,0	+4,3	+8,7	?
	Через 2 года	3	9,9±1,1*		10,0±1,0*			
E'/A'	Исходно	1	1,07±0,21		0,89±0,18			<0,05
	Через 1 год	2	0,94±0,21*	-12,1	0,75±0,19*	-15,7	-22,5	<0,05
	Через 2 года	3	0,8±0,21*		0,69±0,18*			<0,05

Примечание. Здесь и в табл. 4: E — максимальная скорость раннего наполнения трансмитрального кровотока; A — скорость трансмитрального кровотока во время предсердной систолы; E/A — отношение скорости раннего наполнения ЛЖ к скорости наполнения во время предсердной систолы; IVRT — время изоволюмического расслабления ЛЖ; DT — время замедления раннего диастолического наполнения (пика E).



дения число больных НС IIВ—IIIВ класса и нормальным типом диастолического заполнения ЛЖ было крайне низким — 2 (5,6%) — ниже в 5,5 раза по сравнению с исходным.

В группах вмешательства (1в и 2в) с применением периндоприла, небиволола и симвастатина наблюдались обратные изменения (по сравнению с группами 1с и 2с) небольшой выраженности: в течение 2 лет после выписки не выявлено прогрессирования патологической перестройки миокарда ЛЖ (табл. 4). Положительная динамика была наиболее выражена у больных тяжелой НС IIВ—IIIВ класса — стенокардией покоя.

В группе 1в (IВ класс НС) размеры и толщина стенок ЛЖ уменьшались умеренно, не достигая уровня статистической значимости даже к концу 2-го года: КДР ЛЖ — на 2,8%, ТМЖП — на 2,0%, ТЗСЛЖ осталась на исходном уровне. Статистически значимым было только снижение КСР ЛЖ (на 8,5%; $p < 0,001$). При сравнении с группой 1с статистически значимые различия КДР и ТМЖП достигались через 2 года (КСР ЛЖ — через 1 год). Уже через 1 год наблюдения статистически значимо меньшим по сравнению с группой 1с стал систолический МС. В группе 2в (IIВ—IIIВ класс НС) снижение МС также было отмечено через 1 год наблюдения.

Таблица 4. Сопоставление показателей систолической и диастолической функции ЛЖ у больных НС в группах сравнения и вмешательства

Показатель	Больные НС ІВ класса				Больные НС ІІВ—ІІІВ класса							
	Исходно		Через 2 года		Исходно		Через 2 года					
	1с (n=44)	1в (n=45)	p 1с—1в	1с (n=44)	1в (n=45)	p 1с—1в	2с (n=36)	2в (n=41)	p 2с—2в			
ИКДО, мл/м ²	69,5±13,4	70,3±15,8	-	76,3±16,9*	68,2±14,9	<0,05	76,7±14,0	75,8±14,4	-	84,7±13,6*	74,6±13,5	<0,05
ИКСО, мл/м ²	26,5±6,5	26,9±7,2	-	31,4±8,4*	25,1±7,7	<0,05	31,8±6,6	30,9±7,0	-	38,5±6,2*	29,3±6,7	<0,05
ФВ ЛЖ, %	60,1±7,3	60,8±7,9	-	57,3±7,7*	61,7±8,7	<0,05	58,4±6,8	59,2±6,5	-	52,9±5,8*	60,4±7,6	<0,05
Е/А	1,03±0,21	1,04±0,21	-	0,89±0,18*	1,16±0,21*	<0,05	0,92±0,19	0,94±0,18	-	0,8±0,21*	1,09±0,22*	<0,05
Е'/А'	1,07±0,21	1,09±0,21	-	0,8±0,21*	1,23±0,23*	<0,05	0,89±0,18	0,92±0,19	-	0,69±0,18*	1,16±0,21*	<0,05

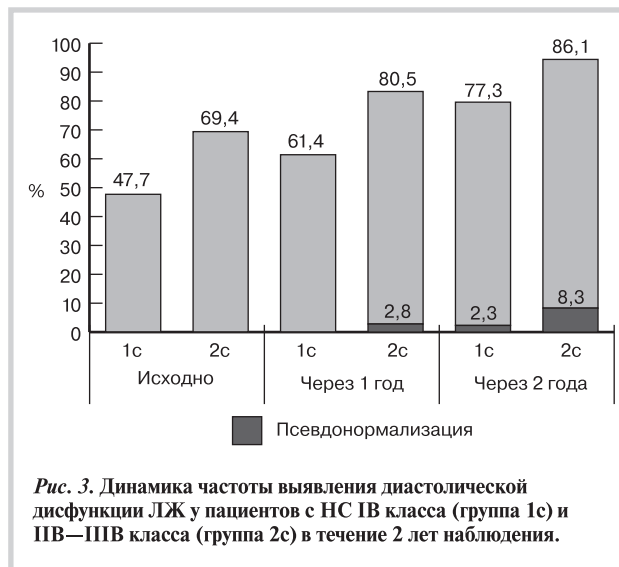


Рис. 3. Динамика частоты выявления диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с НС ІВ класса (группа 1с) и ІІВ—ІІІВ класса (группа 2с) в течение 2 лет наблюдения.

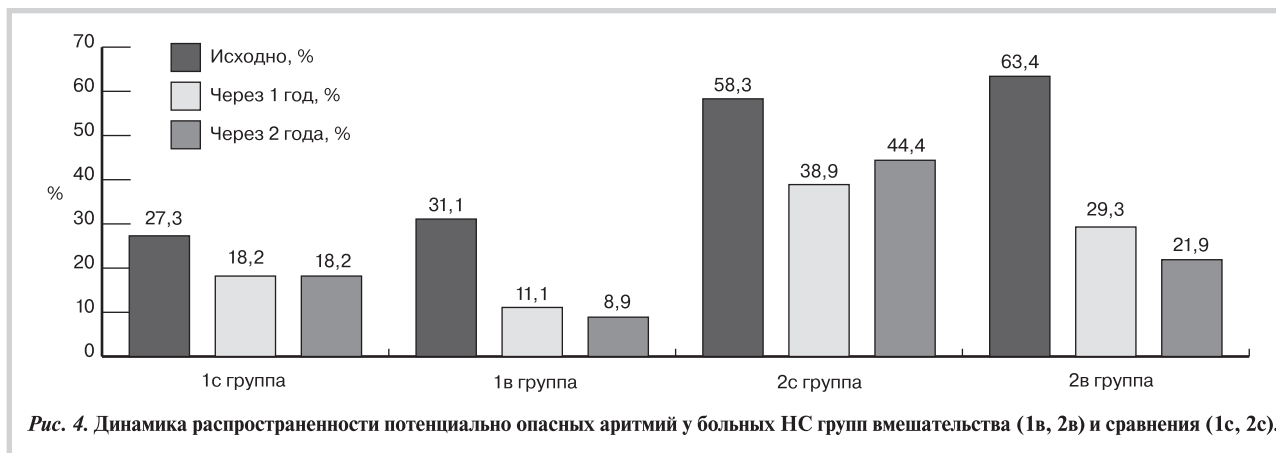
Через 1 год отмечались различия между группами 2в и 2с ($p < 0,05$) при сравнении КДР и КСР ЛЖ (предотвращение дилатации полости ЛЖ), ММЛЖ и ИММЛЖ, ИС (предотвращение дезадаптивного ремоделирования и снижения прогностических рисков); через 2 года — ТМЖП и ТЗСЛЖ (предотвращение гипертрофии ЛЖ). Уменьшение средних значений ОТСЛЖ при сравнении групп 2в и 2с отмечено через 2 года наблюдения ($p < 0,05$).

Обе группы вмешательства (1в и 2в) через 2 года наблюдения отличались от групп 1с и 2с меньшей частотой эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Уже в течение 1-го года происходило восстановление диастолической функции ЛЖ — рост отношений Е/А и Е'/А'. Систолическая функция сердца в обеих группах вмешательства статистически значимых изменений не претерпела, хотя можно отметить небольшую тенденцию к уменьшению объемов полости ЛЖ (снижение индексов КДО и КСО) и незначительное увеличение ФВ ЛЖ. По этим показателям в конце исследования различия с группами сравнения также были статистически значимыми вследствие обратных изменений, происшедших в группах 1с и 2с.

Ю.В. Белов и соавт. в своем исследовании [23, 24] установили своеобразный «порог» компенсаторного увеличения (по Франку—Старлингу) КДО ЛЖ на уровне $182,7 \pm 3,28$ мл, после чего дальнейшее растяжение ЛЖ сопровождается уменьшением его ФВ с сохранным УО. По данным N. Sharpe и R. Doughty [25], около 60% пациентов с ФВ ЛЖ менее 40% не имели явных клинических признаков декомпенсации. Это показано и в нашей работе: в группе пациентов с тяжелой формой НС наряду с постепенным снижением ФВ ЛЖ в течение 1 года ($p > 0,05$) отмечалось увеличение УО ЛЖ, статистически значимое через 1 год наблюдения. Полученные данные свидетельствуют о происходящих нарушениях насосной функции миокарда, которые временно компенсируются увеличением объема изгнания из ЛЖ.

Потенциально опасные аритмии (ПОА — частая политопная, парная, групповая желудочковая экстрасистолия — ЖЭС, эпизоды желудочковой тахикардии — ЖТ) как клиническое проявление электрической нестабильности миокарда встречались статистически значимо чаще у больных НС ІВ—ІІІВ класса (рис. 4), у которых зарегистрировано значимое их снижение в динамике ($p < 0,05$).

Отмечено положительное влияние комплексной терапии (периндоприл, небиволол, симвастатин) в группах вмешатель-



ства — динамика уменьшения ПОА была выражена (примерно в 2 раза сильнее, чем в группах сравнения) в начале наблюдения ($p < 0,05$) и имела тенденцию к продолжению в течение 2-го года наблюдения.

По результатам нашей работы установлено, что больные разными формами ИС имеют значимые различия ($p < 0,05$) по частоте ПОА, уточному количеству ЖЭС, которые преобладали при ИС ПБ—ПВ класса. В проспективных наблюдениях С. Brotons и соавт. (225 пациентов с ИС) и Д.А. Katz и соавт. (457 пациентов с ИС) более выраженные изменения ЭКГ и высокая летальность также отмечены в группах с тяжелыми формами ИС [26—28].

У пациентов, перенесших эпизод ИС ПБ—ПВ класса (по сравнению с ИВ классом), была больше не только выраженность гиперлипидемии (ХС, ХС ЛНП), но и уровень СРБ крови — $6,2 \pm 1,9$ мг/л ($p < 0,05$), соответствующий значениям высокого сердечно-сосудистого риска. Снижение концентрации СРБ в динамике происходило через 1 год в 1с группе (ИВ класс), не изменяясь в группе 2с (ПБ—ПВ класс ИС).

По результатам корреляционного анализа выявлены следующие связи:

1) прямая корреляция между эксцентрической гипертрофией ЛЖ и частотой ЖЭС как в группе ИС ИВ класса ($r = 0,29$; $p = 0,048$), так и в группе ИС ПБ—ПВ класса ($r = 0,34$; $p = 0,043$), а также между наличием эксцентрической гипертрофии ЛЖ и ЖТ в группе больных ИС ПБ—ПВ класса ($r = 0,35$; $p = 0,036$);

2) обратная корреляция между соотношениями Е/А, Е'/А' и суточной длительностью ишемии, в том числе безболевой ($r = -0,33$; $p = 0,028$ и $r = -0,30$; $p = 0,045$ соответственно), в группе ИС ИВ класса ($r = -0,33$; $p = 0,05$ и $r = -0,36$; $p = 0,031$ соответственно), в группе ИС ПБ—ПВ класса; ФВ ЛЖ и длительностью безболевой ишемии миокарда ($r = -0,35$; $p = 0,038$) в группе ИС ПБ—ПВ класса, ФВ ЛЖ и ПОА в группе ИС ИВ класса ($r = -0,31$; $p = 0,039$);

3) прямая связь между КСО ЛЖ и суточной длительностью ишемии в группах больных ИС ИВ класса ($r = 0,29$; $p = 0,050$) и ПБ—ПВ класса ($r = 0,33$; $p = 0,048$), а также между КСО и ПОА в группе ИС ИВ класса ($r = 0,32$; $p = 0,035$);

4) прямая корреляция между концентрацией в сыворотке крови СРБ и длительностью безболевой ишемии миокарда у больных ИС ПБ—ПВ класса ($r = 0,34$; $p = 0,04$), что свидетельствует о важной роли воспаления в патогенезе тяжелых форм ИС;

5) прямая корреляция между КСР ЛЖ и повторными эпизодами ИС ($r = 0,29$; $p = 0,045$), ПОА и летальным исходом ($r = 0,30$; $p = 0,039$) в группе больных ИС ИВ класса.

Анализ результатов наблюдения свидетельствует о высоком риске развития острых коронарных осложнений (ИМ, ВСС, повторные эпизоды ИС) у больных в течение 1-го года после перенесенного эпизода ИС, а также о высокой частоте развития ХСН и смертности от ее прогрессирования у больных ИС ПБ—ПВ класса. Выявление ранних маркеров ремоделирования ЛЖ (КСР и КСО ЛЖ, МС, отношения Е/А и Е'/А') в течение 1-го года ассоциировалось с развитием новых случаев ХСН к концу наблюдения.

Пациенты с ИС ПБ—ПВ класса статистически значимо чаще (по сравнению с группой ИС ИВ класса) достигали комбинированных конечных точек, развития ХСН и повторных эпизодов ИС. Летальность, ИМ, повторные эпизоды ИС и частота развития ХСН в группах вмешательства регистрировались примерно в 2 раза реже, чем в группах сравнения ($p = 0,09$).

Выводы

1. Признаки ремоделирования миокарда левого желудочка наиболее выражены у больных нестабильной стенокардией ПБ—ПВ класса и прогрессируют в течение 1-го года наблюдения после эпизода нестабильной стенокардии по типу формирования эксцентрической гипертрофии левого желудочка. Степень выраженности ремоделирования связана с числом желудочковых экстрасистол и эпизодов желудочковой тахикардии.

2. Дезадаптивный тип ремоделирования — эксцентрическая гипертрофия — чаще встречается при нестабильной стенокардии ПБ—ПВ класса. Темпы патологической перестройки левого желудочка одинаково высокие при нестабильной стенокардии ИВ класса и ПБ—ПВ класса. Больные нестабильной стенокардией ИВ класса, не имея выраженных нарушений строения левого желудочка, являются перспективным контингентом в возможности предотвращения ишемического ремоделирования миокарда на ранних стадиях.

3. Уровень С-реактивного белка при нестабильной стенокардии повышен, причем в большей степени у больных нестабильной стенокардией ПБ—ПВ класса с выраженным ремоделированием левого желудочка. Выявлена прямая связь между суточной длительностью ишемии (усиливающей электрическую нестабильность миокарда) и уровнем С-реактивного белка.

4. У больных нестабильной стенокардией частота неблагоприятных исходов ассоциируется с выраженностью ишемического ремоделирования миокарда. Наибольший риск смерти, развития инфаркта миокарда, повторных эпизодов нестабильной

стенокардии обнаружен в течение 1-го года, развития ХСН — 2-го года после перенесенного эпизода нестабильной стенокардии. Риск неблагоприятных исходов выше у больных нестабильной стенокардией IIВ—IIIВ класса. Выявление ранних эхокардиографических маркеров ремоделирования левого желудочка (увеличение конечного систолического размера и конечного систолического объема левого желудочка, миокардиального стресса, снижение отношений E/A и E'/A') ассоциировалось с развитием новых случаев хронической сердечной недостаточности. Выявлена статистически значимо прямая связь между

конечным систолическим размером левого желудочка и повторными эпизодами нестабильной стенокардии, частой политопной аритмией и частотой летальных исходов.

5. Применение комплексной терапии ацетилсалициловой кислотой, периндоприлом, небивололом и симвастатином у пациентов с нестабильной стенокардией IB и IIВ—IIIВ класса оправдано в предотвращении ремоделирования левого желудочка, а также в снижении частоты повторных эпизодов нестабильной стенокардии и развития хронической сердечной недостаточности.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Дагестанская государственная медицинская академия Минздрава РФ, Махачкала

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Агмадова З.М. – к.м.н., ассистент.

Кафедра поликлинической терапии, кардиологии и общей врачебной практики ФПК и ППС

Каллаева А.Н. – д.м.н., доцент.

E-mail: agmzar@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М 2010;1232.
2. *Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В.* Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М: Бином 2007;865.
3. Болезни сердца: руководство по сердечно-сосудистой медицине. Под ред. Е. Браунвальда. М: Логосфера 2010;1095.
4. *Оганов Р.Г., Поздняков Ю.М., Карпов Ю.А.* Новые подходы к лечению больных стабильной ИБС. Кардиология 2004;10:95—101.
5. *Латфуллин И.А.* Острый коронарный синдром с депрессией сегмента ST на ЭКГ: новый взгляд на старую проблему. Кардиология 2010;1:51—60.
6. *Суханов С.Г., Оносова Е.А., Тимофеева И.В., Суркина М.И.* Вариабельность сердечного ритма и систолическая функция левого желудочка при различных типах ремоделирования сердца после хирургической реваскуляризации. Вестн аритмол 2005;39:98.
7. *Gibson D., Brown D.* Continuous assessment of left ventricular shape in man. *Dr Heart J* 1975;37:556—557.
8. *Pfeffer M.A., Braunwald E.* Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observation and clinical implications. *Circulation* 1990;81: 1161—1172.
9. *Sharpe N., Murphy J., Smith H.* Treatment 2 of patients with symptomless left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Lancet* 1988;1:225—229.
10. *Zhang J., McDonald K.M.* Bioenergetics consequences of left ventricular remodeling. *Circulation* 1995;92:1011—1019.
11. *Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г.* Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. Сердеч недостат 2002;4:190—195.
12. *Беленков Ю.Н.* Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердеч недостат 2002;4:161—163.
13. *Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю.* Сердечно-сосудистый континуум. Сердеч недостат 2002;1:7—11.
14. *Бокерия Л.А., Бузаишвили Ю.И.* Чреспищеводная эхокардиография в коронарной хирургии. М 1999;104.
15. *Goldstein S., Moerman E.J., Fujii S.* et al. Overexpression of plasminogen activator inhibitor type-I in senescent fibroblasts from normal subjects and those with Werner-syndrome. *J Cell Physiol* 1994;161:571—579.
16. *Козловская И.Ю., Шитов В.Н., Самойленко Л.Е., Меркулова И.Н.* и др. Нарушения симпатической иннервации сердца у больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Кардиология 2004;7:46—52.
17. *Бузаишвили Ю.И., Ключников И.В., Мелконян А.М.* Ишемическое ремоделирование ЛЖ (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция). Кардиология 2002; 10:88—94.
18. *Чернов С.А., Чернов А.П.* Нестабильная стенокардия (клиника, диагностика, лечение). Рус мед журнал 1998;4:14—17.
19. *Mann J.M., Kaski J.C., Arie S.* Plaque constituents in patients with stable and unstable angina: an atherectomy study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:901—905.
20. *Mark D., Cowper P., Berkowitz S.* et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. *Circulation* 1998;97:1702—1707.
21. *Braunwald E.* Unstable angina: a classification. *Circulation* 2000;102:118.
22. *Грацианский Н.А.* Сверхнизкий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в первичной профилактике у людей с повышенным С-реактивным белком. Результаты испытания JUPITER. Кардиология 2009;1:73—75.
23. *Белов Ю.В., Варакин В.А.* Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка. Кардиология 2003;1:19—23.
24. *Белоусов Ю.Б., Унцицкий А.А., Ханина Н.Ю.* Влияние длительной терапии современными лекарственными средствами на диастолическую дисфункцию сердца у пациентов с ХСН. Кардиология 2005;2:26—32.
25. *Sharpe N., Doughty R.* Epidemiology of heart failure and ventricular dysfunction. Review. *Lancet* 1998;352:S13—S17.
26. *Brotans C., Permyer-Miralda G., Calvo F.* et al. Validation of the Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) classification for managing unstable angina. *J Clin Epidemiol* 1999;52:959—965.
27. *Katz D.A., Griffith J.L., Beshansky J.R., Selker H.P.* The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. *JAMA* 1996;276:1568—1574.
28. *Мазур Н.А., Лазарева О.Н.* Влияние гипотензивных препаратов на безболевою ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка. Кардиология 2008;10:4—9.

Поступила 15.07.13

Возможности оптимизации ведения больных артериальной гипертензией в условиях дневного стационара с использованием двух- и трехкомпонентных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов

Ж.Д. КОБАЛАВА, Ю.В. КОТОВСКАЯ, Т.В. ЛОБЖАНИДЗЕ, О.А. КРАВЦОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ГБУЗ «Городская клиническая больница № 64» Департамента здравоохранения г. Москвы

Optimization of Arterial Hypertension Management by the Use of Two- and Three-Drugs Fixed Dose Combinations at the Daily Stay Department

Zh.D. KOBALAVA, Yu.V. KOTOVSKAYA, T.V. LOBZHANIDZE, O.A. KRAVTSOVA

Peoples' Friendship University of Russia (PFUR), ul. Miklukho-Maklaya, 6, 117292 Moscow, Russia

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из частых причин обращения за медицинской помощью. Высокая частота госпитализаций по поводу повышенного артериального давления (АД), в том числе по поводу лечения и гипертонических кризов, определяет экономические затраты на лечение [1–3].

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оставаясь наиболее часто применяемыми препаратами в клинической практике, показаны широкому спектру госпитализированных пациентов, в том числе больным с ишемической болезнью сердца, дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), метаболическим синдромом, сахарным диабетом и поражением почек [4–7]. Однако большинству пациентов требуется комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД, направленная на разные патогенетические звенья артериальной гипертензии (АГ). При этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям препаратов с целью улучшения приверженности пациентов к лечению.

В современных российских и европейских рекомендациях указано, что использование комбинированной терапии может быть первым шагом у пациентов с АГ 2–3-й степени и/или высоким риском [1, 4–6]. В 2010 г. Экспертами Американского общества по АГ опубликован документ, в котором приведены фармакологические обоснования для выбора комбинаций препаратов и критерии пациентов, у которых комбинированная терапия может быть использована как первый шаг в лечении АГ [7]. В Российских рекомендациях 2010 г. содержится указание, что при использовании комбинированной антигипертензивной терапии предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям, содержащим 2 препарата в одной таблетке [8].

Комбинация блокатора РААС и антагониста кальция относится к числу рациональных комбинаций с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью и часто используется в рандомизированных клинических

исследованиях [6, 9, 10, 11]. Сочетание блокатора РААС и антагониста кальция приводит не только к усилению антигипертензивного эффекта, но и позволяет добиться синергизма органопротективных свойств двух классов препаратов, благотворно влияя на окислительный стресс, функцию эндотелия, процессы ремоделирования микроциркуляторного русла и артерий мышечно-эластического типа и прогрессирование атеросклероза [12]. Это оказывает выраженное защитное влияние на органы-мишени.

Однако у 15–20% пациентов не удается достигнуть целевых уровней АД на фоне двухкомпонентной терапии. При условии использования комбинации блокатор РААС/дигидропиридиновый антагонист кальция третьим компонентом антигипертензивной терапии, согласно российским и европейским рекомендациям по лечению АГ, должен стать тиазидный диуретик в низкой дозе.

На современном этапе появляется возможность использования не только 2, но и 3 компонентов антигипертензивных препаратов в виде фиксированной комбинации, что потенциально может обеспечить лучшую приверженность к лечению.

В отличие от амбулаторной практики, в стационарных условиях часто используется многокомпонентная комбинированная терапия с первого дня госпитализации [3], и реже — фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов. Назначение фиксированных комбинаций уже на госпитальном этапе может улучшить приверженность пациентов к лечению в амбулаторных условиях и способствовать быстрой стабилизации АД.

На базе дневного стационара терапевтического профиля ГКБ №64 г. Москвы проведено сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах по изучению возможности оптимизации ведения больных АГ в условиях дневного стационара с использованием фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов эксфорж и ко-эксфорж.

Материал и методы

В исследование включены 50 больных эссенциальной АГ 2-й и 3-й степени с уровнем систолического АД (САД) \geq 160 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 17–24

≥100 мм рт.ст. с анамнезом неконтролируемой АГ на фоне приема 1—2 антигипертензивных препаратов разных классов либо без предшествующей терапии, госпитализированных в дневной стационар терапевтического профиля. Не включали больных с текущей недостаточно эффективной трехкомпонентной антигипертензивной терапией, анамнезом инфаркта миокарда, нестабильной стенокардией, острым нарушением мозгового кровообращения в течение 3 мес до включения в исследование, скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м², противопоказаниями к назначению валсартана, амлодипина, гидрохлоротиазида (ГХТ). Тактика лечения определялась степенью повышения АД. Больным с уровнем АД, соответствующим 2-й степени АГ, по решению врача назначалась фиксированная комбинация валсартана/амлодипина 160/5 мг или 160/10 мг (эксфорж, «Новартис Фарма», Швейцария) в качестве стартовой терапии либо замены недостаточно эффективной предшествующей терапии с использованием свободной комбинации, в том числе блокатор РААС/антагонист кальция. Больным, которым исходно назначен валсартан/амлодипин 160/10 мг, через 7 дней при недостаточном снижении АД (<20/10 мм рт.ст.) и/или недостижении целевого АД назначалась комбинация валсартан/амлодипин/ГХТ (ко-эксфорж, «Новартис Фарма», Швейцария) в дозе 160/10/12,5 мг. Пациенты, которым исходно был назначен валсартан/амлодипин 160/5 мг, через 7 дней при недостаточном снижении АД (<20/10 мм рт.ст.) и/или недостижении целевого АД были рандомизированы методом монеты для повышения дозы до 160/10 мг или назначения препарата ко-эксфорж 160/5/12,5 мг. Через 7 дней при уровне АД выше целевого больным назначали ко-эксфорж 160/10/12,5 мг.

Больным с повышением АД 3-й степени назначали ко-эксфорж 160/5/12,5 мг с повышением дозы до 160/10/12,5 мг через 1 нед при недостаточном снижении АД (<20/10 мм рт.ст.) и/или недостижении целевого АД. В случае клинически проявляющегося и бессимптомного снижения АД

<100/70 мм рт.ст. при самоконтроле в домашних условиях допускалось уменьшение дозировки препарата. Структура исследования представлена на рис. 1.

Клиническое измерение АД выполняли после 10-минутного отдыха с использованием валидированного осциллометрического прибора. Для измерения АД выбирали руку с более высокими уровнями АД (при проведении сравнительных измерений на правой и левой руках). Выполняли 3 измерения АД с интервалом 1 мин в положении пациента сидя. Среднее значение 3 измерений принимали за АД на визите. Все больные выполняли самостоятельное измерение АД (СКАД) с использованием валидированных приборов. Для регистрации АД выдавали специальный дневник пациента. После обучения навыкам СКАД пациенты выполняли по 3 измерения АД с интервалом 1 мин на одной и той же руке в утренние (7.00—9.00 до приема антигипертензивных препаратов) и вечерние часы (21.00—23.00). Анализировали данные последовательных 7 дней, впоследствии рассчитывали средние показатели за последних 3 дня. Целевым клиническим АД считали <140/90 мм рт.ст. (<130/90 мм рт.ст. при сахарном диабете (СД) 2-го типа).

Сопоставление результатов клинического измерения и самоконтроля АД трактовали следующим образом: 1) контролируемая АГ — достигнуто целевое клиническое АД и уровень СКАД <135/85 мм рт.ст. (<130/80 мм рт.ст. при СД); 2) неконтролируемая АГ — не достигнуто целевое клиническое АД и уровень СКАД >135/85 мм рт.ст. (>130/80 мм рт.ст. при СД); 3) скрытая неэффективность лечения — достигнуто целевое клиническое АД, но уровень СКАД >135/85 мм рт.ст. (>130/80 мм рт.ст. при СД); 4) скрытая эффективность — не достигнуто целевое клиническое АД, но уровень СКАД <135/85 мм рт.ст. (<130/80 мм рт.ст. при СД). В сравниваемых группах оценивали величину и динамику снижения систолического и диастолического АД по визитам, динамику АД при самоконтроле, частоту и сроки достижения целевого АД, частоту скрытой неэффективности лечения.

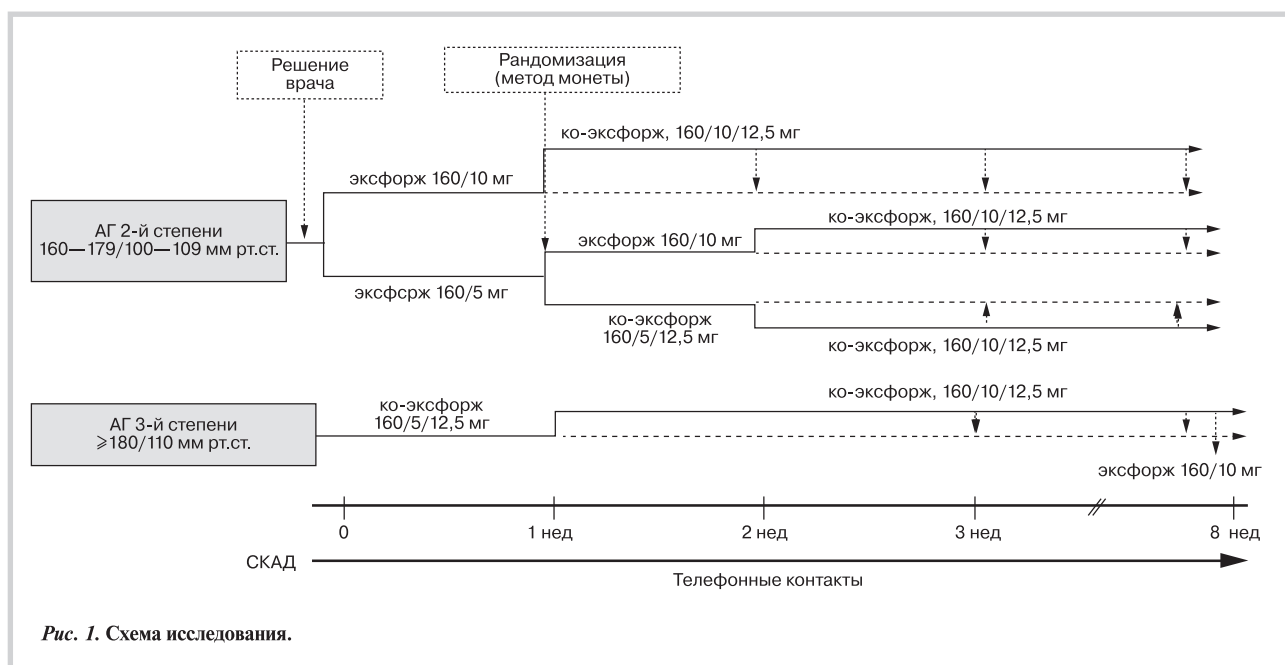


Рис. 1. Схема исследования.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика группы наблюдения

Показатель	АГ 2-й степени	АГ 3-й степени
Число пациентов (м/ж)	26 (6/20)	24 (8/16)
Возраст, годы	63±9	64±10
Длительность АГ, годы	13±8	17±7
Курение, абс. (%)	6 (23)	7 (29)
Наследственность, %	38,5	45,9
ОТ, см	102±12,8	107,5±13,6
ИМТ, кг/м ²	30,2±4,9	33±4,3
Абдоминальное ожирение, %	92	96
Дислипидемия, %	92	100
Клиническое АД, мм рт.ст.	166,6±7,6/102,1±2,3	194,2±13,3/109,8±9,1
ЧСС, уд/мин	74±8	75±6
Сахарный диабет, абс. (%)	4 (15)	10 (42)
Анамнез инфаркта миокарда, абс. (%)	2 (8)	4 (17)
Стенокардия II—III функционального класса, абс. (%)	10 (39)	14 (58)
Анамнез ОНМК/ТИА, абс. (%)	4 (15)	4 (17)
ГЛЖ, абс. (%)	25 (96)	24/100
Антигипертензивная терапия на догоспитальном этапе, абс. (%)	26 (100)	20 (83)

Примечание. АГ — артериальная гипертензия; ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка.

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи программы Statistica версии 6,0 для Windows. Результаты приведены в виде $M \pm SD$. Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна—Уитни. Частоту признака сравнивали по критерию χ^2 . При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

Общая продолжительность лечения составила 8 нед. Исследование завершили 50 (100%) пациентов. В группу АГ 2-й степени включены 26 пациентов, в группу АГ 3-й степени — 24 пациента. Клинико-демографическая характеристика групп наблюдения представлена в табл. 1. До включения в исследование 92% пациентов получали антигипертензивную терапию: 78% — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), 30% — диуретики, 32% — антагонисты кальция, 18% — β -адреноблокаторы, 79% — комбинированную терапию.

АГ 2-й степени. По решению врача 18 пациентам с АГ 2-й степени был назначен эксфорж 160/5 мг/сут, 8 пациентам — 160/10 мг/сут. Уровень исходного клинического АД в группе эксфорж 160/5 мг/сут составил 164,9±8,0/101,8±2,4 мм рт.ст., СКАД утро 139,6±9,4/85,9±7,9 мм рт.ст., СКАД вечер 143,1±9,6/84,5±7,8 мм рт.ст., СКАД ср. 141,3±9,2/85,2±7,7 мм рт.ст. Через 1 нед терапии уровень клинического АД у этих пациентов составил 139,1±13,8/83,4±9,1 мм рт.ст., СКАД утро 128,3±8,2/79,3±9,0 мм рт.ст., СКАД вечер 132,7±8,2/78,2±6,3 мм рт.ст., СКАД ср. 130,8±7,5/79,2±7,3 мм рт.ст.; 8 (44%) пациентов по данным клинического АД и 13 (72%) — по СКАД через 7 дней достигли целевого АД. У всех больных, достигших целевого клинического АД, адекватный контроль подтверждался результатами СКАД. Таким образом,

10 (56%) пациентов не достигли целевого АД на фоне комбинации стартовых доз валсартана и амлодипина и были рандомизированы для повышения дозы препарата эксфорж ($n=5$) либо для перехода на трехкомпонентную терапию (ко-эксфорж) ($n=5$). Уровень исходного клинического АД в группе, рандомизированной для назначения эксфорж 160/10 мг/сут, составил 151,8±6,8/88,3±11,9 мм рт.ст., СКАД утро 135,3±8,4/82±11,2 мм рт.ст., СКАД вечер 137,3±5,9/81,7±6,8 мм рт.ст., СКАД ср. 136,3±6,4/81,9±8,9 мм рт.ст. Через 1 нед уровень клинического АД в этой группе составил 133,5±3,3/80±4,9 мм рт.ст., СКАД утро 127,5±4,1/75±7,3 мм рт.ст., СКАД вечер 132,3±4,9/77±6,0 мм рт.ст., СКАД ср. 129,9±4,5/76±6,7 мм рт.ст. (для всех значений $p < 0,05$ по сравнению с уровнем АД в конце периода терапии препаратом эксфорж 160/5 мг/сут). Уровни АД в группе, рандомизированной для назначения трехкомпонентной терапии в виде препарата ко-эксфорж 160/5/12,5 мг, были сопоставимы с таковыми в предыдущей группе и составляли для клинического АД 148,6±7,9/88,2±9,4 мм рт.ст., СКАД утро 132,8±5,0/84,2±10,9 мм рт.ст., СКАД вечер 137,0±12,3/81,6±8,0 мм рт.ст., СКАД ср. 134,9±7,9/82,9±8,7 мм рт.ст. Уровень клинического АД через 1 нед терапии составил 130,8±4,5/77,3±4,7 мм рт.ст., СКАД утро 127,3±3,9/76,3±8,8 мм рт.ст., СКАД вечер 124,8±5,9/73,8±2,1 мм рт.ст., СКАД ср. 126±1,6/75±5,4 мм рт.ст. (для всех значений $p < 0,05$ по сравнению с уровнем АД в конце периода терапии препаратом эксфорж 160/5 мг/сут). Достоверные различия в достигнутых показателях между двумя режимами интенсификации терапии выявлены только в вечерних значениях АД при СКАД. В обеих ветвях продолжения терапии все пациенты достигли целевого уровня АД по данным клинического измерения и при самоконтроле АД.

По истечении 8 нед терапии у пациентов, рандомизированных для приема эксфоржа 160/10 мг, уровень клинического АД составил 125,8±2,1/70,0±4,0 мм рт.ст., СКАД ср. 125,3±3/70,5±1,2 мм рт.ст. У пациентов, ран-

доминированных для приема трехкомпонентной терапии ко-эксфоржем 160/5/12,5 мг, уровень клинического АД составил 126,8±1,8/76,6±10,2 мм рт.ст., СКАД ср. 125,4±1,3/75,6±8,0 мм рт.ст. Динамика показателей АД представлена на рис. 2, 3.

Уровень исходного клинического АД у 8 больных, которым по решению врача был назначен эксфорж 160/10 мг, составил 170,4±5,2/102,7±2,1 мм рт.ст., СКАД утро 135,1±15,2/77,1±9,9 мм рт.ст., СКАД вечер 133,0±15,1/73,8±12,0 мм рт.ст., СКАД ср. 133,0±16,1/75,3±10,9 мм рт.ст. Через 1 нед терапии уровень клинического АД был 135,8±15,9/75,5±9,5 мм рт.ст., СКАД утро 123,1±3,7/69,4±9,7 мм рт.ст., СКАД вечер 124,4±6,7/68,1±10,6 мм рт.ст., СКАД ср. 123,7±4,7/69,4±9,3 мм рт.ст. Частота достижения целевого клинического АД через 7 дней составила по данным СКАД 75 и 100% соответственно.

Двум (25%) из 8 пациентов через 1 нед потребовалось назначение препарата ко-эксфорж в дозе 160/10/12,5 мг. У пациентов, которым потребовался переход на тера-

пию ко-эксфоржем 160/10/12,5 мг, уровень клинического АД через 1 нед терапии препаратом эксфорж 160/10 мг составлял 160,0±7,1/75,5±9,5 мм рт.ст., СКАД утро 123,1±3,7/69,4±9,7 мм рт.ст., СКАД вечер 124,4±6,7/68,1±10,6 мм рт.ст., СКАД ср. 123,7±4,7/69,4±9,3 мм рт.ст. Уровень клинического АД через 1 нед терапии ко-эксфоржем 160/10/12,5 мг составил 115±1,3/60,2±4,7 мм рт.ст., СКАД утро 120,3±3,9/58,3±8,8 мм рт.ст., СКАД вечер 122,1±5,9/62,8±2,1 мм рт.ст., СКАД ср. 118,2±4,9/60,6±5,5 мм рт.ст. Таким образом, все пациенты в группе препарата ко-эксфорж 160/10/12,5 мг через неделю терапии достигли целевого АД.

У пациентов, продолживших терапию препаратом эксфорж 10/160 мг, через 8 нед клиническое АД составило 121,3±2,4/67,8±4,1 мм рт.ст., СКАД ср. 120,5±3/67,8±5,4 мм рт.ст. У тех, кто перешел на ко-эксфорж 10/160/12,5 мг, — соответственно 122±1,2/63±2,3 и 121±2,4/64±1,6 мм рт.ст. Динамика показателей АД представлена на рис. 4, 5.

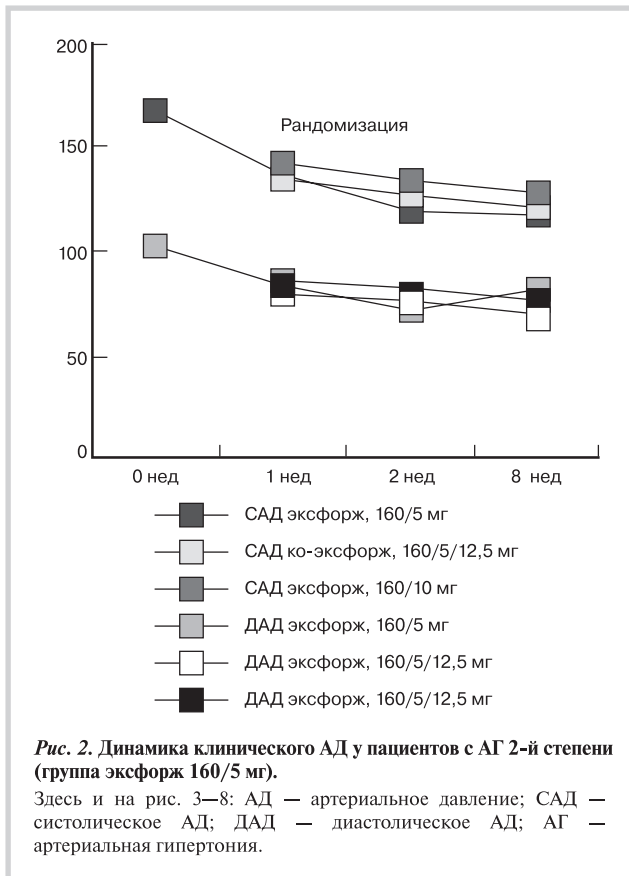


Рис. 2. Динамика клинического АД у пациентов с АГ 2-й степени (группа эксфорж 160/5 мг).
Здесь и на рис. 3—8: АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; АГ — артериальная гипертензия.

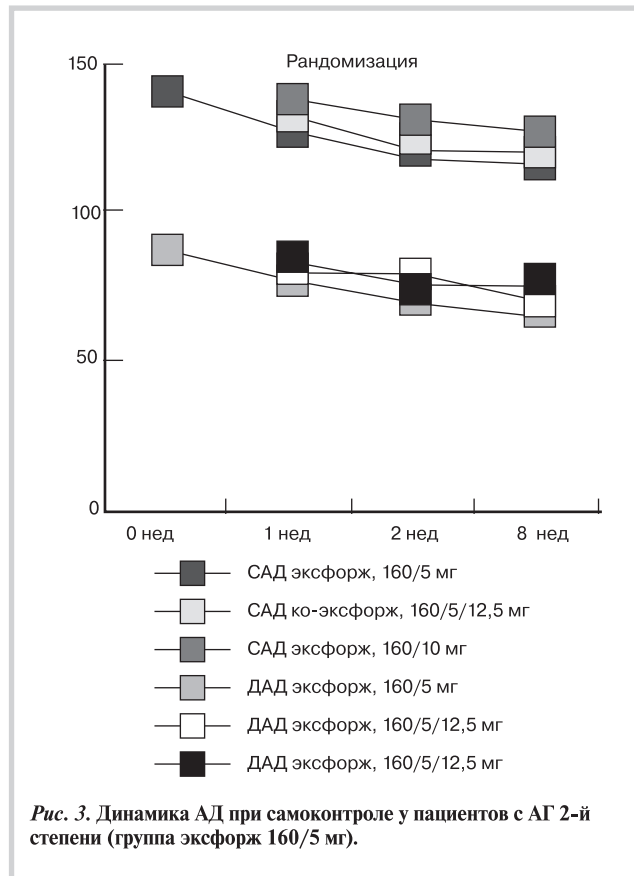


Рис. 3. Динамика АД при самоконтроле у пациентов с АГ 2-й степени (группа эксфорж 160/5 мг).

Таблица 2. Частота достижения целевого АД и контроль АД по данным СКАД по визитам

Недели лечения	АГ 2-й степени (n=26)		АГ 3-й степени (n=24)	
	достигнуто целевое клиническое АД	достигнут контроль АД по СКАД	достигнуто целевое клиническое АД	достигнут контроль АД по СКАД
1-я	13 (50%)	9 (35%)	14 (58%)	7 (29%)
2-я	22 (92%)	20 (83%)	19 (86%)	18 (78%)
3-я	26 (100%)	25 (96%)	23 (96%)	23 (96%)
8-я	26 (100%)	26 (100%)	24 (100%)	24 (100%)

Примечание. АД — артериальное давление; СКАД — самоконтроль АД.

В общей сложности у больных с АГ 2-й степени клиническое САД/ДАД снизилось на 67/35% ($p < 0,0001$). Уровень АД по данным СКАД снизился с $139,0 \pm 12,0 / 82 \pm 10,0$ до $123 \pm 3,0 / 71 \pm 5,0$ ($p < 0,0001$), абсолютное снижение САД/ДАД по данным СКАД составило $16,1 \pm 9,1 / 11,2 \pm 4,3$ мм рт.ст. В табл. 2 приведены данные по достижению контроля клинического АД и частоте его подтверждения результатами СКАД.

АГ 3-й степени. Пациентам с АГ 3-й степени был назначен ко-эксфорж в дозе 160/5/12,5 мг/сут. Уровень исходного клинического АД составил $194,2 \pm 13,3 / 110,9 \pm 7,7$ мм рт.ст., СКАД утро $140,1 \pm 12,3 / 86,3 \pm 9,8$ мм рт.ст., СКАД вечер $142,1 \pm 9,5 / 87 \pm 10,0$ мм рт.ст., СКАД ср. $141,1 \pm 10,3 / 86,9 \pm 9,6$ мм рт.ст. Через 1 нед терапии уровень клинического составил АД $138,0 \pm 14,9 / 86,5 \pm 9,6$ мм рт.ст., СКАД утро $130,2 \pm 8,4 / 80,6 \pm 7,0$ мм рт.ст., СКАД вечер $132,6 \pm 6,0 / 80 \pm 7,4$ мм рт.ст., СКАД ср. $131,3 \pm 6,7 / 80,3 \pm 6,8$ мм рт.ст.; 14 (58%) пациентов по данным клинического АД и 18 (78%) по СКАД через 7 дней достигли целевого АД. У всех больных, у которых достигнут целевой уровень клинического АД, контроль АД подтверждался данными СКАД.

Увеличение дозы препарата ко-эксфорж 160/5/12,5 мг до 160/10/12,5 мг потребовалось 10 (42%) пациентам. Через 1 нед после этого уровень клинического АД у них составил $130,0 \pm 10,6 / 78 \pm 4,7$ мм рт.ст., СКАД утро $128,1 \pm 8,6 / 76 \pm 4,0$ мм рт.ст., СКАД вечер $126,2 \pm 5,3 / 75,3 \pm 4,6$ мм рт.ст., СКАД ср. $127,2 \pm 6,8 / 75,7 \pm 3,7$ мм рт.ст. Целевого уровня клинического АД достигли все пациенты. У 2 (20%) из 10 больных на 3-й неделе лечения препаратом ко-эксфорж 160/10/12,5 мг зарегистрировано бессимптомное

снижение АД $< 100/70$ мм рт.ст. при самоконтроле в домашних условиях, что потребовало уменьшения дозы препарата ко-эксфорж до 160/5/12,5 мг.

Через 8 нед терапии уровень клинического АД у пациентов, продолживших лечение препаратом ко-эксфорж 160/5/12,5 мг, составлял $126,3 \pm 3,2 / 76 \pm 4,4$ мм рт.ст., СКАД ср. $126 \pm 3,7 / 76 \pm 3,6$ мм рт.ст. У тех, кто был переведен на ко-эксфорж 160/10/12,5 мг, — соответственно $128 \pm 2,2 / 76 \pm 2,3$ и $124,3 \pm 2,8 / 74,7 \pm 1,5$ мм рт.ст. Динамика показателей АД представлена на рис. 6, 7.

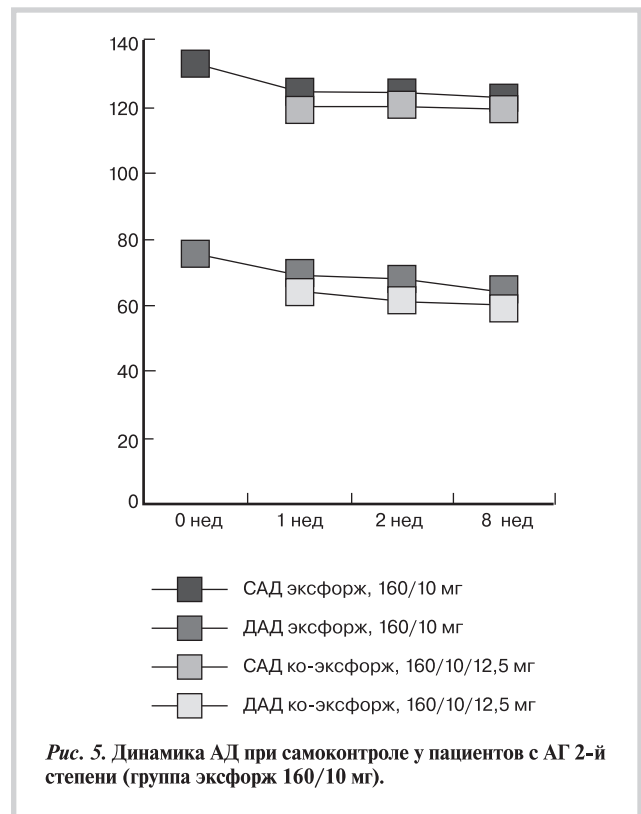
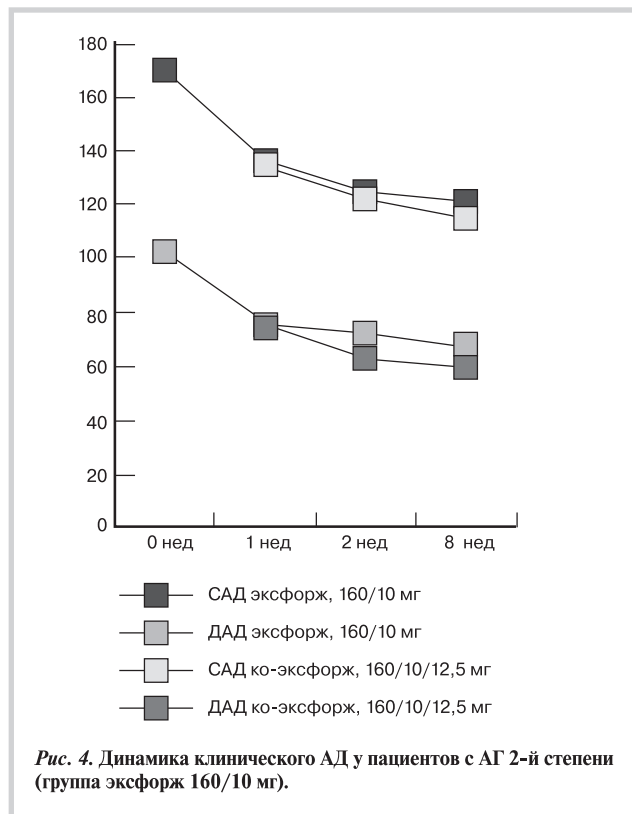
По завершении терапии 27 (60%) пациентов получали фиксированную трехкомпонентную терапию: 20 (44%) — ко-эксфорж 160/5/12,5 мг, 7 (16%) — ко-эксфорж 160/10/12,5 мг.

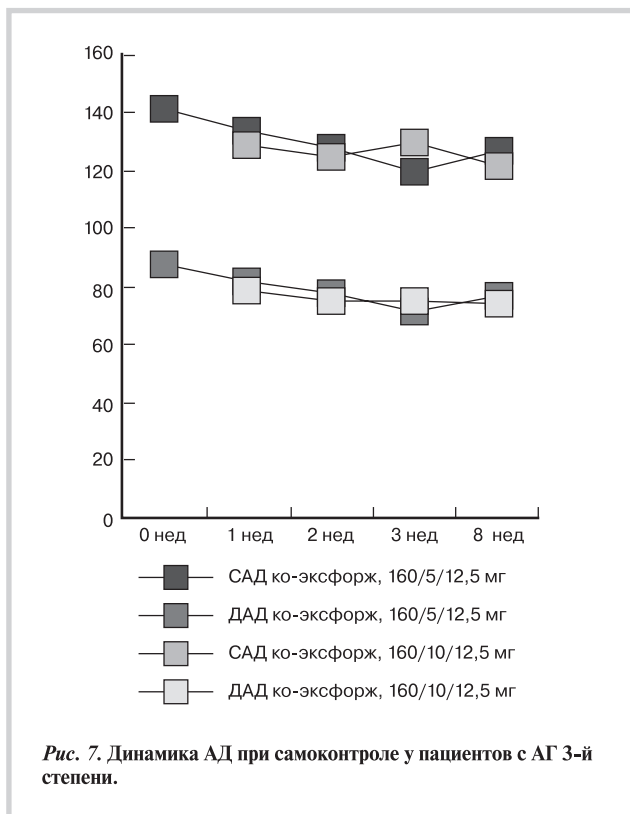
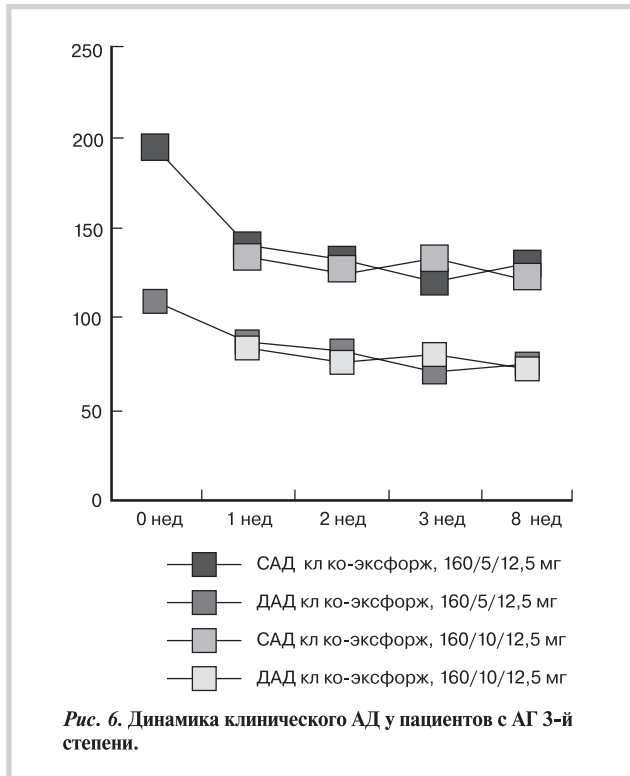
Таким образом, у больных АГ 3-й степени уровень клинического САД/ДАД снизился на 43/30% ($p < 0,0001$). Уровень АД по данным СКАД снизился с $141 \pm 10,0 / 87 \pm 10,0$ до $125,5 \pm 3,5 / 75,6 \pm 3,2$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$), абсолютное снижение составило $15,6 \pm 6,8 / 11,3 \pm 6,4$ мм рт.ст. ($p < 0,0001$).

Нежелательные явления. Среди больных, включенных в исследование, 17 завершили его на терапии эксфоржем, 33 — ко-эксфоржем. Оба вида лечения хорошо переносились пациентами, случаев отмены препаратов в связи с нежелательными явлениями не было. Периферические отеки нижних конечностей отмечены у 4% пациентов, получавших ко-эксфорж, и у 12% получавших эксфорж.

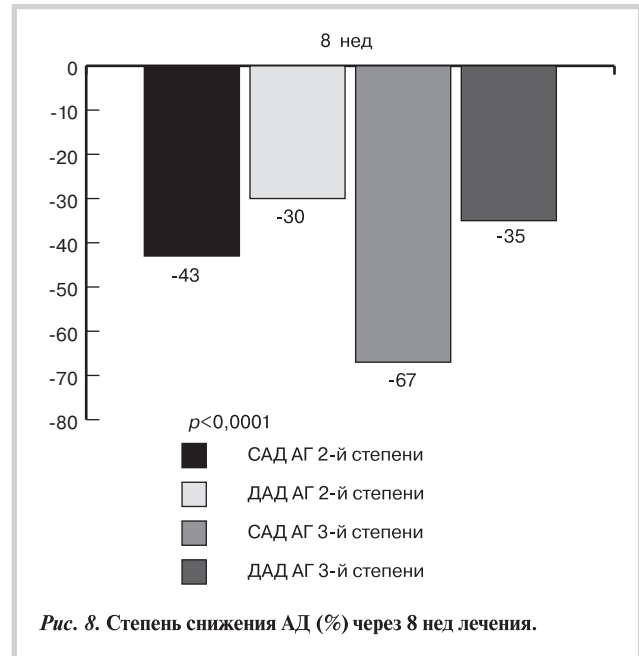
Обсуждение

Применение комбинированной терапии позволяет добиться более выраженного снижения АД. Согласно





современным рекомендациям, при САД/ДАД выше целевых уровней на 20/10 мм рт.ст. может быть назначена комбинированная терапия уже в начале лечения [13]. Результаты клинических исследований LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension),



ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) и ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm) продемонстрировали, что большинству пациентов с АГ требуется назначение не менее 2 антигипертензивных препаратов [14–16]. Причем предпочтение стоит отдавать рациональным комбинациям с высокой эффективностью, хорошими переносимостью и профилем безопасности. К таким относится комбинация блокатора РААС и антагониста кальция. Особого внимания заслуживают фиксированные комбинации. Мета-анализ исследований показал, что использование фиксированной комбинации препаратов позволяет повысить приверженность пациентов к лечению на 26% [9].

В нашем исследовании применялись двух- и трехкомпонентные фиксированные комбинации валсартана, амлодипина и ГХТ для лечения АГ в условиях дневного стационара. Особенности групп наблюдения являлись предшествующая неэффективная двухкомпонентная терапия до включения в исследование в 79% случаев, исходный высокий уровень клинического АД, у больных АГ 2-й и 3-й степени уровень АД составлял более 160/90 мм рт.ст. и 190/110 мм рт.ст. соответственно. При недостаточном достижении целевых уровней АД на основании рекомендаций по лечению АГ предусматривалось повышение дозы препарата либо переход на трехкомпонентную схему лечения, включающую тиазидный диуретик в низкой дозе.

По окончании 8-недельной терапии во всех схемах лечения наблюдалось достоверное снижение АД с хорошим профилем переносимости. Анализ тактики ведения пациентов продемонстрировал высокую частоту назначения фиксированной трехкомпонентной терапии (ко-эксфорж) в условиях дневного стационара.

Именно эта первая трехкомпонентная комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана, антагониста кальция амлодипина и тиазидного диуре-

тика ГХТ одобрена Управлением США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) в мае 2009 г. В августе 2010 г. препарат зарегистрирован и разрешен к клиническому применению на территории России. В основу одобрения легли результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования по оценке эффективности и безопасности трехкомпонентной терапии в сравнении с тремя вариантами двухкомпонентной терапии (амлодипин/валсартан, валсартан/ГХТ и амлодипин/ГХТ) у пациентов с АГ 2–3-й степени [17, 18]. По окончании 8-недельного исследования выявлено достоверное снижение АД во всех группах наблюдения с более выраженным снижением АД в группе трехкомпонентной терапии ($p < 0,0001$). Доля пациентов, достигших целевого АД $< 140/90$ мм рт.ст., в группе трехкомпонентной терапии составила 70,8%. Частота побочных эффектов существенно не различалась между группами. Периферические отеки возникали в группе трехкомпонентной терапии значительно реже, чем в группе двухкомпонентной терапии с применением антагониста кальция (4,5 и 8,7% случаев соответственно).

В исследовании Ex-FAST (Exforge in Failure After Single Therapy) целевое АД достигнуто у 73% пациентов, получавших комбинацию амлодипин 5 мг/валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг, и у 75% пациентов, получавших комбинацию этих препаратов в дозах 10/160/12,5 мг.

В исследовании Ex-STAND (Exforge Evaluation in Stage Two Hypertensives of African Descent) 57% пациентов — представителей негроидной расы с АГ 2-й степени — достигли целевого АД на фоне приема комбинации амлодипин/валсартан/ГХТ 10/320/12,5 мг [19, 20].

В проведенном нами исследовании выявлено достоверно более выраженное снижение АД в вечернее время у пациентов с АГ 2-й степени при назначении фиксированной трехкомпонентной терапии по сравнению с двухкомпонентной (группы по исходному уровню АД были сопоставимы). Причем в 47% случаев у пациентов этой группы потребовался переход на терапию препаратом ко-эксфорж. Через 1 нед терапии ко-эксфоржем наблюдалось 100% достижение целевого уровня АД по данным клинического измерения и при самоконтроле АД. У пациентов с АГ 3-й степени через 1 нед трехкомпонентной терапии достижение целевого уровня АД составило 78% по данным СКАД и 58% по данным кли-

нического АД. Во всех схемах лечения достигнута 100% частота достижения целевого уровня АД.

Результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2 [21] по эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипин/валсартан (эксфорж) в условиях реальной клинической практики продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность и переносимость изучаемого препарата. В исследование были включены 2824 пациента на территории России. По результатам исследования, среднее снижение АД составило 38,9/19,6 мм рт.ст. ($p < 0,0001$), целевого уровня АД достигли 80% пациентов. Дополнительный анализ продемонстрировал, что у 95 пациентов, которым был назначен диуретик ГХТ дополнительно к препарату эксфорж, исходный уровень АД снизился на 45,1/22,0 мм рт.ст. ($p < 0,0001$) через 12 нед лечения. Целевого уровня АД ($< 140/90$ мм рт.ст.) достигли 85,3% пациентов. Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность фиксированной комбинации валсартана и амлодипина, а также возможность улучшения контроля АД при добавлении тиазидного диуретика в низкой дозе в условиях реальной клинической практики.

В условиях стационара часто предпочтение отдается назначению многокомпонентной комбинированной терапии с первого дня лечения и реже фиксированным комбинациям антигипертензивных препаратов. Однако большинство пациентов характеризуется низкой приверженностью к антигипертензивной терапии, что оправдывает стремление к назначению фиксированных комбинаций препаратов уже на госпитальном этапе с целью упрощения режима дозирования и улучшения приверженности пациентов к лечению. Переход на двух- и трехкомпонентные фиксированные комбинации способствует улучшению контроля АД и быстрой стабилизации АД.

Заключение

Проведенное нами исследование предоставило опыт рационального использования фиксированных комбинаций, в том числе трехкомпонентных, у больных с ранее неконтролируемой артериальной гипертензией. Назначение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов способствует быстрому достижению эффекта.

Сведения об авторах:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», Москва

Кафедра пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета

Кобалава Ж.Д. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Кравцова О.А. – аспирант кафедры.

Котовская Ю.В. – д.м.н., проф., проф. кафедры.

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 64» Департамента здравоохранения г. Москвы

Лобжанидзе Т.В. – зав. отделением.

E-mail: rudn_hyperclinic@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск тер и проф 2008; 7: приложение №2.
2. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертонии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа Российской научно-практической программы АРГУС). Кардиология 2001;11:31—35.
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертонии в России. Основные результаты научно-практической программы АРГУС-2. Кардиология 2007;3:38—47.
4. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42:1206—1252.
5. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 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 2007;25:1105—1187.
6. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens 2009;27:2121—2158.
7. Gradman A.H., Basile J.N., Carter B.L., Bakris G.L. on behalf of the American Society of Hypertension Writing Group. Combination therapy in hypertension. ASH Position Article. J Am Soc Hypertens 2010;4:42—50.
8. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов. Системные гипертензии 2010;3:5—26.
9. Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. et al. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med 2007;120:713—719.
10. Pittrow D., Kirch W., Bramlage P. et al. Patterns of antihypertensive drug utilization in primary care. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:135—142.
11. Law M.R., Wald N.J., Morris J.K. et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials. BMJ 2003;326:1427—1431.
12. Bramlage P. Fixed-dose combinations of renin-angiotensin blocking agents with calcium channel blockers or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Expert Opin Pharmacother 2009;10:1755—1767.
13. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008;359:2417—2428.
14. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002;359:995—1003.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981—2997.
16. Dahlof B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005;366:895—906.
17. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Chiang T.Y., Glazer R.D. Triple Antihypertensive Therapy With Amlodipine, Valsartan, and Hydrochlorothiazide: A Randomized Clinical Trial. Hypertension 2009;54:32—39.
18. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Chiang T.Y., Glazer R.D. Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide Triple Combination Therapy in Moderate/Severe Hypertension: Secondary Analyses Evaluating Efficacy and Safety. Adv Ther 2009;26:1012—1023.
19. Allemann Y., Fraile B., Lambert M. et al. Efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in patients with hypertension uncontrolled with previous monotherapy: the Exforge in Failure after Single Therapy (EX-FAST) study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008;10:185—194.
20. Flack J.M., Calhoun D.A., Satlin L. et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with amlodipine valsartan compared with amlodipine monotherapy in black patients with stage 2 hypertension: the EX-STAND study. J Hum Hypertens 2009;23:479—489.
21. Карпов Ю.А., Чазова И.Е., Вигдорчик А.В. от лица исследовательской группы. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипина и валсартана в лечении артериальной гипертонии в условиях реальной клинической практики: результаты Российского наблюдательного исследования ЭКСТРА-2. Системные гипертензии 2010;4:14—20.

Поступила 02.03.14

Перспективы применения доказательных критериев контроля артериального давления у больных артериальной гипертонией

О.М. ПОСНЕНКОВА, А.Р. КИСЕЛЕВ, Ю.В. ПОПОВА, В.И. ГРИДНЕВ, П.Я. ДОВГАЛЕВСКИЙ, Е.В. ОЩЕПКОВА, С.Е. ЕВСТИФЕЕВА

ФГБУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздрава России, 410028 Саратов, ул. Чернышевского, 141; ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Perspectives of Application of Evidence-Based Measures of Blood Pressure Control in Patients with Arterial Hypertension

O.M. POSNENKOVA, A.R. KISELEV, Yu.V. POPOVA, V.I. GRIDNEV, P.Ya. DOVGALEVSKY, E.V. OSCHEPKOVA, S.E. EVSTIFEEVA

Saratov Research Institute of Cardiology, Chernyshevskogo str., 141, 410028 Saratov, Russian; Russian Cardiology Research and Production Complex, Russian Ministry of Health, Tretiya Cherepkovskaya str., 15a, 121552 Moscow, Russia

Цель — рассмотреть преимущества и недостатки существующих показателей адекватности контроля артериального давления (АД) и их применимость для российской популяции больных артериальной гипертонией (АГ). По методологии Американской коллегии кардиологов (ACC/AHA, 2005) исследовали 2 индикатора: индикатор Российского регистра АГ «Достижение и поддержание целевого АД» и адаптированный для данных Российского регистра показатель «Оптимальное лечение АГ» (здравоохранение Великобритании, США). Проведено вычисление каждого из показателей в одной и той же группе, состоящей из 37 827 пациентов с диагнозом АГ. Использовали данные за 2011 г. Индикатор «Достижение и поддержание целевого АД» оценивали у 27% пациентов из тех, к кому он был применим. В пересчете на численность общей группы исследования доля лиц с целевым АД составила 17,5%. Индикатор «Оптимальное лечение АГ» оценивали у 47,5% целевой группы. В пересчете на численность общей группы исследования оптимальное лечение АГ получали 42,4% пациентов. Анализ по методологии ACC/AHA показал применимость обоих показателей для контроля АД у российских больных. Индикатор «Оптимальное лечение АГ» целесообразно использовать для мониторинга эффективности лечения АГ на популяционном уровне. Индикатор «Достижение и поддержание целевого АД», применяемый в системе взаимосвязанных оценок качества, в большей степени подходит для клинического аудита полноты выполнения рекомендованных мероприятий медицинской помощи больным АГ. Реализуемые в настоящее время в России и за рубежом показатели адекватности контроля АД позволяют доказательно характеризовать эффективность лечения российских больных АГ и могут применяться на различных уровнях организации медицинской помощи как для популяционного мониторинга, так и для клинического аудита деятельности медицинских учреждений.

Ключевые слова: артериальная гипертония, контроль артериального давления, индикатор качества медицинской помощи.

Aim of the study was to assess advantages and disadvantages of existing measures of adequacy blood pressure (BP) control and their appropriateness in Russian population of patients with arterial hypertension (AH). *Material and methods*. Two indicators were studied with the help of American College of Cardiology/American Heart Association methodology (ACC/AHA, 2005): Russian AH registry indicator «Achieving and maintenance of the goal BP» and indicator «Optimal AH treatment» adopted from UK and US measures for the data of Russian AH registry. Each indicator was calculated in the same group comprising 37 827 patients with diagnosis AH. The data from the year 2011 were used. *Results*. Indicator «Achieving and maintenance of the goal BP» was evaluated in 27% of eligible patients. Extrapolation to the total study group showed that portion patients with goal BP was 17.5%. Indicator «Optimal AH treatment» was evaluated in 47.5% of its target group. Extrapolation to the total study group showed that portion of optimally treated patients was 42.4%. Analysis with the help of ACC/AHA methodology demonstrated feasibility of using both indicators for assessment of degree of BP control among Russian AH patients. According to its characteristics indicator «Optimal AH treatment» was found appropriate for monitoring the effectiveness of AH treatment on popular level. Use of indicator «Achieving and maintenance of the goal BP» in the system of interrelated quality measures was considered to be appropriate for audit of completeness of implementation of recommended treatments in medical care delivered to AH patients. *Conclusion*. Measures of adequacy of BP control being realized in Russia and abroad allow to characterize reliably the effectiveness of treatment among Russian AH patients and may be implemented on different organizational levels of healthcare system for monitoring of clinical situation in population as well as for audit of work of healthcare units.

Key words: arterial hypertension; blood pressure control; medical care quality measure.

В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что степень контроля артериального давления (АД) у больных артериальной гипертонией (АГ) влияет на отдаленные исходы заболевания. Для отслеживания эффективности терапии АГ в экономически развитых странах применяются критерии

адекватного контроля АД, соответствующие принятым на данный момент клиническим рекомендациям. Наиболее современными, полно описанными в литературе и методологически прозрачными являются индикаторы Американского научного медицинского сообщества National Quality Forum (NQF) [1], индикаторы Британской службы здравоохранения (NHS), разработанные Национальным институтом клинического совершенствования (NICE) [2] и индикаторы Американской коллегии кардиологов [3, 4] (табл. 1).

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 25—30

Все они схожи между собой и служат одной цели — оценить, обеспечивает ли существующая практика лечения АГ достижение оптимального контроля АД. Контроль АД является промежуточным клиническим результатом лечения, который позволяет ожидать снижения частоты развития фатальных и нефатальных осложнений у больных АГ в долгосрочном периоде.

В России аналогичные инициативы по разработке критериев адекватного контроля АД предпринимались в течение последних лет в рамках программы Российского регистра АГ. В частности, в Регистре реализован индикатор «Достижение и поддержание целевого АД», воспроизводящий положения национальных рекомендаций по АГ [5]. Индикатор определяет долю лиц с подтвержденным, согласно рекомендациям, диагнозом АГ, у которых соблюдена необходимая периодичность визитов, и АД на этих визитах не превышает порогового уровня [6]. Индикатор «Достижение и поддержание целевого АД» отличается по своей сущности от зарубежных показателей, являясь в большей степени мерой процесса медицинской помощи, а не исхода. Представляет интерес рассмотреть его в совокупности с зарубежными показателями применительно к российской популяции больных АГ. Это позволит взвесить преимущества и недостатки каждого из показателей и рассмотреть их потенциальную роль в национальной системе здравоохранения.

Цель — рассмотреть преимущества и недостатки существующих показателей адекватности контроля АД и их применимость для российской популяции больных АГ.

Материал и методы

Объектом исследования послужили 2 индикатора: индикатор Российского регистра АГ «Достижение и поддержание целевого АД» и адаптированный для данных Российского регистра показатель, обобщающий условия индикаторов NQF, ACC/АНА и NICE, — «Оптимальное лечение АГ». Характеристики анализируемых индикаторов приведены в табл. 2 и 3.

Проведено вычисление каждого из показателей в одной и той же группе, состоящей из 37 827 пациентов с диагнозом АГ. Выборка сформирована из лиц, отобранных из Российского регистра АГ. Критерием отбора служило наличие визитов в поликлинику в 2011 г. Отобранная группа составила 42% от всей численности больных, внесенных в Регистр.

В ведении Регистра принимают участие 34 региона Российской Федерации. В регистр АГ ретроспективно вносятся данные пациентов в возрасте старше 18 лет с диагнозом АГ в амбулаторной карте.

Выполнена пошаговая процедура вычисления каждого индикатора. Определено число лиц, не соответствующих критериям отбора на каждом шаге.

Таблица 1. Индикаторы качества медицинской помощи больным АГ

Индикатор (определение)	Разработчик	Год опубликования
Доля лиц в возрасте 18–85 лет с диагнозом АГ, у которых адекватно контролируется АД (<140/90 мм рт.ст.) в течение изучаемого года	NQF	2012
Доля пациентов с АГ моложе 80 лет, у которых последний результат измерения АД (полученный в предшествующие 9 мес) ≤140/90 мм рт.ст.	NICE	2012
Доля больных с диагнозом АГ в возрасте 18 лет и старше, посещавших врача в предшествующие 12 мес, у которых АД<140/90 мм рт.ст. или АД≥140/90 мм рт.ст. и на последнем визите назначено 2 гипотензивных препарата или более	ACCF/АНА/PCPI	2011

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление.

Таблица 2. Характеристика индикатора «Достижение и поддержание целевого АД»

Определение	Доля лиц с АГ, доказанной в соответствии с критериями национальных рекомендаций, в возрасте ≥18 лет, у которых измерялось АД в течение последних 12 мес и выполнены условия достижения и поддержания целевого АД
Числитель	Число лиц в знаменателе, у которых имеются все нижеперечисленные условия достижения и поддержания целевого АД: - не менее 2 результатов измерения АД в течение последних 12 мес; - интервал между этими измерениями не менее 1 мес и не более 6 мес; - результаты этих измерений АД соответствуют целевому уровню (у всех больных <140/90 мм рт.ст., у больных сахарным диабетом <130/80 мм рт.ст.); - результаты всех остальных измерений АД ≤160/90 мм рт.ст.
Знаменатель	Пациенты в возрасте ≥18 лет с диагнозом АГ, доказанным в соответствии с критериями национальных рекомендаций по АГ 2008 г.: - наличие хотя бы 2 последовательных результатов измерения АД, показавших уровень АД ≥140/90 мм рт.ст. и интервалом между этими измерениями не менее 1 нед и не более 4 нед или - хотя бы один результат измерения АД ≥180/110 мм рт. ст. или - наличие документального подтверждения АГ в анамнезе (диагноз АГ в амбулаторной карте больного — коды МКБ-10: I10–I15 или в выписке из истории болезни стационара)
Критерии включения	Возраст ≥18 лет Диагноз АГ, доказанный в соответствии с критериями национальных рекомендаций по АГ (2008)
Критерии исключения	Возраст <18 лет
Анализируемый компонент процесса медицинской помощи	Процесс/Исход

Таблица 3. Характеристика индикатора «Оптимальное лечение АГ»

Определение	Доля больных с диагнозом АГ в возрасте ≥ 18 лет, у которых измерялось АД в течение последних 12 мес и последнее значение АД $< 140/90$ мм рт.ст. либо последнее значение АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., но назначено 2 гипотензивных препарата и более
Числитель	Число лиц в знаменателе, у которых последний результат измерения АД $< 140/90$ мм рт.ст. (САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.) (числитель 1), или у которых последний результат измерения АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. (САД ≥ 140 мм рт.ст. или ДАД ≥ 90 мм рт.ст.) и назначено ≥ 2 гипотензивных препаратов из рекомендованных групп (числитель 2).
Знаменатель	Пациенты в возрасте ≥ 18 лет с диагнозом АГ, у которых имеется хотя бы один результат измерения АД в течение последних 12 мес
Критерии включения	Возраст ≥ 18 лет Диагноз АГ (коды МКБ-10: I10–I15)
Критерии исключения	Возраст < 18 лет Терминальная стадия почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации < 15 мл/мин) Беременность
Анализируемый компонент процесса медицинской помощи	Исход

Примечание. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра.

Для каждого из показателей заполнена форма оценки потенциальных индикаторов качества, предложенная АСС/АНА (2005) [7].

Для вынесения заключения по параметрам, требующим оценки практическими врачами, в частности по критерию интерпретируемости, результат вычисления каждого индикатора и его основные характеристики представляли для оценки врачам и клиническим ординаторам кардиологического отделения Саратовского НИИ кардиологии. Предлагалось не только оценить характеристики каждого из показателей, но и сравнить индикаторы между собой.

По итогам сравнительного анализа обоих показателей вынесено заключение о том, какой критерий контроля АД целесообразно использовать для оценки качества лечения у больных АГ с позиции процесса и исходов медицинской помощи, в частности с использованием федерального регистра АГ.

Результаты

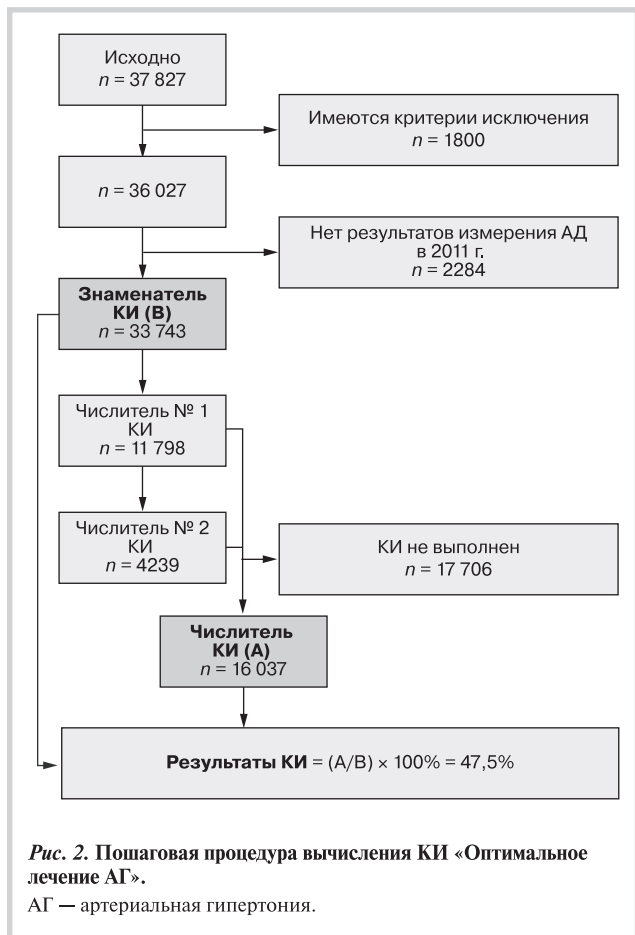
Вычисляли индикатор «Достижение и поддержание целевого АД». Пошаговая процедура вычисления индикатора представлена на рис. 1.

Среди 37 827 больных с диагнозом АГ, случайно отобранных из регистра АГ за 2011 г., критерии исключения индикатора (возраст моложе 18 лет или отсутствие доказательных критериев наличия АГ) имелись у 12 417 (33% от общей группы). Среди оставшихся 25 410 больных АГ не имели ни одного результата измерения АД в 2011 г. 1335 человек. Таким образом, знаменатель индикатора «Достижение и поддержание целевого АД» составил 24 075 пациентов, что соответствовало 64% от общей численности группы исследования. Критерии числителя индикатора требуют наличия как минимум 2 измерений с целевым уровнем АД и интервалом между ними от 1 до 6 мес, при этом остальные измерения в течение последних 12 мес не должны превышать 160/90 мм рт.ст. Заданным критериям соответствовали данные 6605 пациентов из группы знаменателя. Таким образом, результат индикатора «Достижение и поддержание целевого АД» составил 27%. В пересчете на численность общей группы исследования доля лиц, вошедших в числитель индикатора, составила 17,5%.

Вычисляли индикатор «Оптимальное лечение АГ». Пошаговая процедура вычисления индикатора представлена на рис. 2.

Среди 37 827 больных общей группы исследования критерии исключения индикатора (возраст моложе 18 лет, терминальная стадия почечной недостаточности, беременность) имелись у 1800 пациентов (5% от численности общей группы). Среди оставшихся 36 027 больных отсутствовали результаты измерения АД за 2011 г. у 2284. Таким образом, в знаменатель индикатора «Оптимальное лечение АГ» вошли 33 743 пациента. Среди них последовательно выделяли больных, соответствующих условиям числителя. Сначала выделяли больных, у которых последний результат измерения АД $< 140/90$ мм рт.ст. Этому условию соответствовали данные 11 798 пациентов. Затем среди оставшихся лиц знаменателя определяли больных, у которых последний результат измерения АД превышал 140/90 мм рт.ст.,





но последнее назначение содержало 2 гипотензивных препарата и более из рекомендованных групп. Этому условию соответствовали данные 4239 пациентов. Таким образом, условия числителя выполнили 16 037 человек, и результат индикатора «Оптимальное лечение АГ» составил 47,5%. Это означает, что лечение АГ проводится адекватно у 16 037 пациентов, из которых у 11 798 (74%) удалось достичь целевого АД, а у 4239 (26%) пациентов проводятся необходимые мероприятия, направленные на достижение целевого АД. В пересчете на численность общей группы исследования доля лиц, вошедших в числитель индикатора, составила 42,4%.

При сопоставлении пошаговых процедур вычисления индикаторов выявлены значительные отличия по численности выбывших лиц по критериям исключения: 12 417 для индикатора «Достижение и поддержание целевого АД» против 1800 для индикатора «Оптимальное лечение АГ». С учетом результатов вычисления каждого из индикаторов составлена суммарная форма для сравнительной оценки обоих показателей по методологии АСС/АНА [7].

Обсуждение

В настоящей работе впервые проиллюстрированы аспекты практического применения современной научной методологии для выбора доказательных индикаторов качества медицинской помощи российским больным АГ. Основным принцип данной методологии — показатель качества дол-

жен способствовать достижению оптимального клинического результата. Такая методология является принципиально новой для отечественного здравоохранения. За рубежом подобный подход к оценке качества применяется на протяжении последнего десятилетия [7–11].

Практика ведения регистра АГ создает благоприятные условия для внедрения современных показателей качества в систему российского здравоохранения. В течение последних лет в Регистре накоплен значительный объем данных о больных АГ и получены результаты оценки качества в международных терминах при помощи доказательных клинических индикаторов. В основу при разработке индикаторов Российского регистра АГ положены принципы процессного подхода и клинического аудита. Суть аудита заключается в циклическом сопоставлении клинической практики с эталоном для выявления недостатков и их устранения. При этом медицинская помощь больным АГ рассматривается как процесс, состоящий из взаимосвязанных во времени ключевых мероприятий, обозначенных в клинических рекомендациях по АГ. В качестве эталона использованы российские рекомендации по АГ [5]. Разработаны 9 взаимосвязанных индикаторов качества, которые всесторонне характеризуют процесс оказания медицинской помощи больным АГ [6]. По мере накопления данных в регистре АГ стало возможным проследить уровень выполнения рекомендованных мероприятий на протяжении нескольких лет. Оказалось, что уровень выполнения рекомендаций невысок, а наблюдаемые положительные тенденции в качестве оказания медицинской помощи больным АГ пока не позволяют приблизиться к показателям экономически развитых стран [12–16]. Причины наблюдаемого явления, очевидно, кроются в том, что принятая в отечественном здравоохранении традиционная система отчетных показателей является исключительно организационной, фискальной и не связана с клиническими целями терапии АГ — с достижением целевого АД и снижением индивидуального риска развития фатальных и нефатальных осложнений. Такой диссонанс является главной проблемой, препятствующей переходу российской системы здравоохранения на новый качественный уровень.

Для преодоления обозначенной проблемы была бы целесообразной реализация локальных инициатив, аналогичных зарубежным программам «pay for performance» (оплата по результату). Такие проекты проводились в Великобритании и США, в частности для повышения качества медицинской помощи больным АГ [17, 18]. При этом уровень оплаты труда медицинских работников прямо зависел от полноты выполнения рекомендованных мероприятий медицинской помощи. Нужно отметить, что в этих странах на момент реализации программ «оплаты по результату» уже действовала государственная система совершенствования качества медицинской помощи и в общем тренде повышения качества сложно однозначно судить о вкладе оплаты по результату. Однако отдельные положительные сдвиги при реализации этой программы в США были достигнуты [19]. В России же без участия государственной системы подобный подход является, пожалуй, единственным способом добиться улучшения качества. Подобные инициативы возможны в экономически развитых регионах страны, где имеются

финансовые резервы для стимулирующих выплат за выполнение рекомендованных мероприятий медицинской помощи больным АГ. Если рассматривать принцип «оплаты по результату» в буквальном смысле, т.е. как оплату только тех мероприятий, которые достоверно связаны с достижением конечного клинического результата, то подобный подход должен быть интересен для фондов системы обязательного медицинского страхования. Страховые компании заинтересованы в снижении затрат, связанных с неэффективными мероприятиями медицинской помощи. Именно необходимость снижения затрат на здравоохранение является основной движущей силой для разработки и внедрения индикаторов качества в развитых странах.

Поскольку практика Российского регистра АГ показала, что применение системы индикаторов процесса медицинской помощи в существующих экономических условиях работы первичного звена оказалась преждевременной, на данном этапе имеет смысл отслеживать только клинический результат лечения. Если добавить в традиционную систему показателей всего один индикатор — долю больных с целевым уровнем АД и комбинированной терапией АГ (промежуточный исход), это позволит добиться значительной наглядности ситуации. Такой результат более вероятно будет замечен организаторами здравоохранения, и тогда, возможно, подход к оценке и управлению качеством медицинской помощи удастся привести в соответствие с общемировыми тенденциями.

В настоящее время предлагается использовать в качестве показателя контроля АД индикатор «Оптимальное лечение АГ». Он является индикатором промежуточного результата медицинской помощи, более прост для понимания врачами и не требует применения взаимосвязанных оценок качества в системе клинического аудита, как индикатор «Достижение и поддержание целевого АД». Для выполнения этого показателя предварительно необходимо выделение лиц, у которых выполнены рекомендованные мероприятия диагностики АГ — индикатор Российского регистра АГ «Выявление АГ». Следовательно, индикатор «Достижение и поддержание целевого АД» ввиду своей

комплексности (оценка и процесса, и исхода медицинской помощи) не может применяться изолированно в качестве скрининговой меры. Однако его роль возрастает в контексте анализа конкретных мероприятий медицинской помощи, приведших к неудовлетворительному результату лечения, в частности в рамках инициатив «оплата по результату». Таким образом, индикатор пригоден для будущих целей клинического аудита — циклической деятельности по выявлению недостатков лечебно-диагностического процесса с последующим их устранением для совершенствования клинического результата лечения.

Заключение

В рамках существующей системы организации и контроля первичной медико-санитарной помощи больным артериальной гипертензией целесообразно в первую очередь применение на популяционном уровне индикатора «Оптимальное лечение артериальной гипертензии». Индикатор «Достижение и поддержание целевого артериального давления» может применяться на последующих этапах совершенствования качества медицинской помощи для контроля выполнения ключевых рекомендованных мероприятий в цикле клинического аудита. Оба рассмотренных индикатора адекватно характеризуют качество медицинской помощи и могут применяться в клинической практике. Задача практикующих врачей видится в использовании подобных показателей в повседневной практике для улучшения результатов лечения на уровне врач—пациент. Продолжение программы Российского регистра артериальной гипертензии и широкое участие медицинских учреждений позволит в режиме реального времени обеспечивать практикующих врачей доказательными оценками качества их работы.

Благодарим всех участников Российского регистра АГ за неоценимую помощь в сборе клинического материала, использованного в настоящем исследовании.

Сведения об авторах:

ФГБУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздрава России

Попова Ю.В. - аспирант.

Довгалецкий П.Я. - д.м.н., проф., директор Института.

Центр продвижения новых кардиологических информационных технологий

Посненкова О.М. - к.м.н., ст.н.с.

Киселев А.Р. - д.м.н., вед.н.с.

Гриднев В.И. - д.м.н., руководитель Центра.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва

Отдел регистров сердечно-сосудистых заболеваний

Ощепкова Е.В. - д.м.н., проф., руков. отдела.

Евстифеева С.Е. - к.м.н., ст.н.с.

E-mail: posnenkova@cardio-it.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. National Quality Forum. Cardiovascular Endorsement Maintenance 2010: Technical Report. Washington 2012 URL: http://www.qualityforum.org/Publications/2012/03/Cardiovascular_Endorsement_Maintenance_2010_Technical_Report.aspx
2. NICE menu of indicators. URL: http://www.nice.org.uk/aboutnice/qof/indicators_detail.jsp?summary=13811

3. Drozda J.Jr., Messer J.V., Spertus J. et al. ACCF/AHA/AMA-PCPI 2011 Performance Measures for Adults With Coronary Artery Disease and Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Performance Measures and the American Medical Association — Physician Consortium for Performance Improvement. *Circulation* 2011;124:248–270.
4. Drozda J.Jr., Messer J.V., Spertus J. et al. ACCF/AHA/PCPI Hypertension Performance Measurement Set. January 2011.
5. URL: <http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/pcpi/hypertension-8-05.pdf>
6. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиоваск тер и проф* 2004;3:105–120.
7. Регистр артериальной гипертонии (индикаторы медицинской помощи больным артериальной гипертонией в лечебно-профилактических учреждениях). Пособие для врачей. М 2006;32.
8. Spertus J.A., Eagle K.A., Krumholz H.M. et al. American College of Cardiology and American Heart Association Methodology for the Selection and Creation of Performance Measures for Quantifying the Quality of Cardiovascular Care. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1147–1156.
9. Spertus J.A., Bonow R.O., Chan P. et al. ACCF/AHA New Insights Into the Methodology of Performance Measurement: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation* 2010;122:2091–2106.
10. Investing in General Practice. The New General Medical Services Contract. 2003 URL: http://www.nhsemployers.org/SiteCollectionDocuments/gms_contract_cd_130209.pdf
11. Bonow R.O., Douglas P.S., Buxton A.E. et al. ACCF/AHA Methodology for the Development of Quality Measures for Cardiovascular Technology: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circulation* 2011;124:1483–1502.
12. Developing Clinical and Health Improvement Indicators for the Quality and Outcomes Framework (QOF). Interim Process Guide. NICE 2009 URL: <http://www.nice.org.uk/media/742/32/QOFProcessGuide.pdf>
13. Евстифеева С.Е., Груднев В.И., Оценкова Е.В. 4-я Школа врачей Регистра АГ. Оценка лечебно-профилактической помощи больным артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения (по данным Регистра АГ). *Атмосфера. Кардиология* 2007;4:18–20.
14. Оценкова Е.В. Пятилетние итоги реализации федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002–2006). *Тер арх* 2007;9:25–30.
15. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Груднев В.И. и др. Качество медикаментозной терапии у больных артериальной гипертонией в первичном звене здравоохранения. *Данные регистра артериальной гипертонии. Рацион фармакотер в кардиол* 2011;6:725–732.
16. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Груднев В.И. и др. Контроль артериального давления у больных гипертонией в первичном звене здравоохранения. *Анализ данных регистра артериальной гипертонии. Кардиоваск тер и проф* 2012;3:4–11.
17. Чазова И.Е., Оценкова Е.В. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертонией в России в 2002–20012 годах. *Тер арх* 2013;1:4–9.
18. Serumaga B., Ross-Degnan D., Avery A.J. et al. Effect of Pay for Performance on the Management and Outcomes of Hypertension in the United Kingdom: Interrupted Time Series Study. *BMJ* 2011;342:d108.
19. Peterson L.A., Woodard L.D., Henderson L.M. et al. Will Hypertension Performance Measures Used for Pay-for-Performance Programs Penalize Those Who Care for Medically Complex Patients? *Circulation* 2009;119:2978–2985.
20. Peterson L.A., Woodard L.D., Urech D. et al. Does Pay-for-Performance Improve the Quality of Health Care? *Ann Intern Med* 2006;145:265–272.

Поступила 25.06.14

КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ ФГОУ ДПО ИПК ФМБА России Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Ардашев Андрей Вячеславович Зав. учебной частью: к.м.н., доцент Конев Алексей Васильевич Адрес: метро «Красногвардейская», Ореховый бульвар, 28, Федеральный научный клинический центр ФМБА России; Тел.: 8-916-715-87-72; E-mail: konevalexv@mail.ru; На внебюджетной основе							
№	Наименование цикла	Вид подготовки	Контингент слушателей	Сроки проведения	Объем учебного плана в часах	Число слушателей	Число курсантов-месяцев
1	Кардиология	ПП	Врачи лечебных специальностей: пр. № 415н от 07.07.2009	27.01 – 17.05 08.09 – 27.12	576 576	6 6	24 24
2	Клиническая кардиология	ОУ	Врачи-кардиологи	03.02 – 01.03 31.03 – 26.04 22.09 – 18.10 17.11 – 13.12	144 144 144 144	20 20 20 20	20 20 20 20
3	Клиническая аритмология	ТУ	Врачи-кардиологи, врачи-терапевты, врачи функциональной диагностики, педиатры	03.02 – 15.02 22.09 – 04.10 17.11 – 29.11	72 72 72	14 14 14	7 7 7
4	Фибрилляция предсердий. Современные методы диагностики и тактика лечения	ТУ	Врачи-кардиологи, врачи-терапевты, врачи функциональной диагностики, педиатры	02.06 – 14.06	72	14	7
5	Сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. Современные методы диагностики и тактика лечения	ТУ	Врачи-кардиологи, врачи-терапевты, врачи функциональной диагностики, педиатры	31.03 – 12.04	72	14	7
6	Сердце и сон	ТУ	Врачи-кардиологи, врачи-терапевты, врачи функциональной диагностики, педиатры	14.04 – 26.04	72	14	7
7	Интервенционные методы диагностики и лечения в кардиологии	ТУ	Врачи-кардиологи, врачи-терапевты, врачи функциональной диагностики, педиатры	19.05 – 31.05	72	14	7
8	Клиническая электрофизиология (подготовка к сдаче Европейского сертификационного экзамена на английском языке)	ТУ	Врачи-кардиологи, врачи-терапевты, врачи сердечно-сосудистые хирурги, врачи функциональной диагностики, педиатры	15.12 – 27.12	72	14	7
9	Кардиология	Клиническая ординатура	Выпускники мед. ВУЗов, врачи лечебных специальностей	с 01.09	2 года		

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Эндотелиальный и метаболические эффекты периндоприла у больных эссенциальной артериальной гипертонией

А.А. СЕМЕНКИН, А.И. НОВИКОВ, Г.И. НЕЧАЕВА, Л.А. ЖИВИЛОВА, Н.И. ФИСУН, Т.В. ПРИТЫКИНА, А.Г. НАЗАРОВ

ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 644043 Омск, ул. Ленина, 12

Endothelial and Metabolic Effects of Perindopril in Patients With Essential Hypertension

A.A. SEMENKIN, A.I. NOVIKOV, G.I. NECHAEVA, L.A. ZHIVILOVA, N.I. FISUN, T.V. PRITYKINA, A.G. NAZAROV

Omsk State Medical Academy, 644043 ul. Lenina, 12, Omsk, Russian Federation

Проведено исследование с целью определения эндотелиального и метаболических эффектов периндоприла при лечении больных неосложненной эссенциальной артериальной гипертонией и выявления возможной их взаимосвязи. В исследование включены 30 больных, получавших терапию периндоприлом в дозе 5–10 мг/сут в течение 3 мес. Исходно и в конце исследования контролировали следующие параметры: индекс массы тела, окружность талии, липидный состав и глюкозу в крови, зависимую от потока вазодилатацию плечевой артерии по данным ультразвукового исследования. На фоне терапии периндоприлом выявлено значимое улучшение исходно сниженной вазомоторной функции эндотелия ($6,7 \pm 4,1\%$ против $8,7 \pm 5,4\%$ в конце исследования; $p < 0,05$), а также снижение уровня триглицеридов (-18% ; $p < 0,05$) и глюкозы в крови (-9% ; $p < 0,01$). Достоверных изменений других метаболических параметров не отмечалось. По данным корреляционного анализа, изменения функции эндотелия не зависели от степени снижения артериального давления ($r = -0,14$; $p = 0,42$ и $r = -0,13$; $p = 0,46$ для систолического и диастолического артериального давления, соответственно), в то время как выявлялась значимая обратная связь с динамикой уровня глюкозы на фоне терапии ($r = -0,50$; $p < 0,01$). Таким образом, данные нашего исследования подтверждают способность периндоприла независимо от гипотензивного эффекта восстанавливать нарушенную функцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертонией и позволяют предполагать наличие положительных метаболических эффектов в отношении изменений, связанных с инсулинорезистентностью. Эндотелиальный эффект периндоприла может отчасти реализоваться за счет уменьшения негативного влияния метаболических нарушений на сосудистую стенку.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертония, периндоприл, дисфункция эндотелия, метаболические нарушения.

Objective: to elucidate endothelial and metabolic effects of perindopril and their interaction in patients with uncomplicated essential hypertension. **Methods:** The study involved 30 patients treated with perindopril (5–10 mg/day) for 3 months. The following parameters were registered at baseline and at the end of the study: body mass index, waist circumference, blood lipids and glucose, flow-mediated vasodilation (FMVD) of brachial artery assessed by ultrasound. **Results:** Treatment with perindopril was associated with significant improvement of FMVD ($6.7 \pm 4.1\%$ versus $8.7 \pm 5.4\%$ at the end of the study, $p < 0.05$) as well as decrease of blood triglycerides (-18% , $p < 0.05$) and glucose (-9% , $p < 0.01$) with no significant changes of other metabolic parameters. Correlation analysis showed no relationship between changes of FMVD and blood pressure during the study ($r = -0.14$, $p = 0.42$ и $r = -0.13$, $p = 0.46$ for systolic and diastolic blood pressure, respectively) whereas inverse association was observed with changes of blood glucose ($r = -0.50$, $p < 0.01$). **Conclusions:** Thus our data confirm the ability of perindopril to restore impaired endothelial function in patients with essential hypertension independently of blood pressure reduction and make possible to propose its positive metabolic effect relative to changes associated with insulin resistance. It seems that endothelial effect of perindopril may in part be related to diminished adverse influence of metabolic changes on vascular wall.

Key words: essential hypertension; perindopril; endothelial dysfunction; metabolic abnormalities.

Артериальная гипертония (АГ) вносит основной вклад в прогрессирование эпидемии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1]. Безотносительно этиологии АГ само повышение артериального давления (АД) является независимым фактором риска (ФР) развития ССЗ [2]. Помимо АГ существует ряд других независимых ФР развития ССЗ, включающих наследственность, нарушения липидного, углеводного обмена, ожирение, малоподвижный образ жизни, курение и др. [3], которые часто сочетаются с АГ [4]. Сочетание ФР в несколько раз увеличивает риск развития ССЗ [5]. Существует ряд ФР, ассоциирующихся с АГ на основании общего патогенеза, объединяемых понятием «метаболический синдром»: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, нарушения углеводного обмена [6]. Распространенность метаболического синдрома среди

больных АГ, по данным различных авторов, достигает 60% [7]. Таким образом, при лечении больных АГ практикующий врач имеет дело не с одним ФР — повышенным АД, а с комплексом потенцирующих друг друга ФР развития ССЗ. Универсальным проявлением воздействия ФР на сосудистую стенку является развитие дисфункции эндотелия [8]. Имеются доказательства, что нарушение функции эндотелия служит независимым предиктором последующих сердечно-сосудистых осложнений [9].

В последних европейских рекомендациях по лечению АГ подчеркивается, что основная цель терапии — улучшение прогноза у больных — достигается за счет не только снижения АД, но и коррекции имеющихся ФР, замедления прогрессирования поражения органов-мишеней и лечения ассоциированных клинических состояний [10].

Известно, что различные антигипертензивные препараты неодинаково влияют на метаболические показатели и функцию эндотелия [11, 12]. Среди различных групп препаратов, используемых для снижения АД, наиболее привлекательными представляются ингибиторы ангио-

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 31–35

тензинпревращающего фермента (АПФ). Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют об их нейтральности в отношении липидов крови [13], положительном влиянии на чувствительность тканей к инсулину [14], на риск развития сахарного диабета 2-го типа [15] и способности восстанавливать нарушенную функцию эндотелия [16].

Периндоприл является ингибитором АПФ, сосудистые эффекты которого наиболее хорошо изучены. В клинических и экспериментальных исследованиях продемонстрированы положительные эндотелиальные, антиатерогенные эффекты этого препарата, способность активировать неоваскулогенез [12, 17–19].

Учитывая приведенные положения, мы провели исследование с целью определения эндотелиального и метаболических эффектов периндоприла при лечении больных эссенциальной АГ и выявления возможной их взаимосвязи.

Материал и методы

В исследование включены 30 больных эссенциальной АГ II стадии с повышением АД 1–2-й степени в возрасте 30–65 лет (16 мужчин и 14 женщин). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Омской государственной медицинской академии. Все больные дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения были отсутствие противопоказаний к применению ингибиторов АПФ, возможность проведения монотерапии периндоприлом и соблюдения недельного периода вымывания препаратов перед проведением исследования в случае, если больной исходно находился на гипотензивной терапии.

В исследование не включали больных с клиническими, лабораторными и инструментальными признаками симптоматической АГ, ишемической болезни сердца, систолической дисфункции левого желудочка сердца, печеночной или почечной недостаточности, пороками сердца, семейными формами нарушений липидного обмена, сахарным диабетом в анамнезе или уровнем глюкозы в венозной крови натощак 7,0 ммоль/л и более, с сопутствующими заболеваниями, прямо или косвенно влияющими на показатели функции сосудистого эндотелия либо требующими постоянной медикаментозной терапии.

После первичного обследования больным назначали периндоприл (престариум А, «Servier», Франция) в дозе 5 мг однократно в сутки на срок 3 мес. Промежуточный контроль АД проводили через 4 и 8 нед терапии. При необходимости дозу периндоприла увеличивали до 10 мг/сут. Помимо гипотензивной терапии больным давали стандартные рекомендации по изменению образа жизни (гипокалорийная диета, повышение физической активности).

Исходно и через 3 мес терапии контролировали следующие параметры: антропометрические показатели (индекс массы тела — ИМТ, окружность талии — ОТ); уровень АД; липидный состав и глюкоза в венозной крови натощак; зависимая от потока вазодилатация плечевой артерии (эндотелий-зависимая вазодилатация — ЭЗВД) при помощи ультразвука высокого разрешения по методике

Celermajer и др. (1992) [20]. Заключение о наличии метаболического синдрома делали на основании критериев, предложенных в рекомендациях ВНОК [6].

Статистическую обработку данных проводили в программе SPSS 13.0. Данные представлены как средние значения \pm стандартное отклонение. Наличие ассоциаций между отдельными показателями оценивали при помощи корреляционного анализа Пирсона. Достоверность различий средних значений показателей на фоне терапии оценивали при помощи *t*-теста Стьюдента для связанных выборок. Во всех процедурах анализа критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (*p*) принимали равным 0,05.

Результаты

Исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

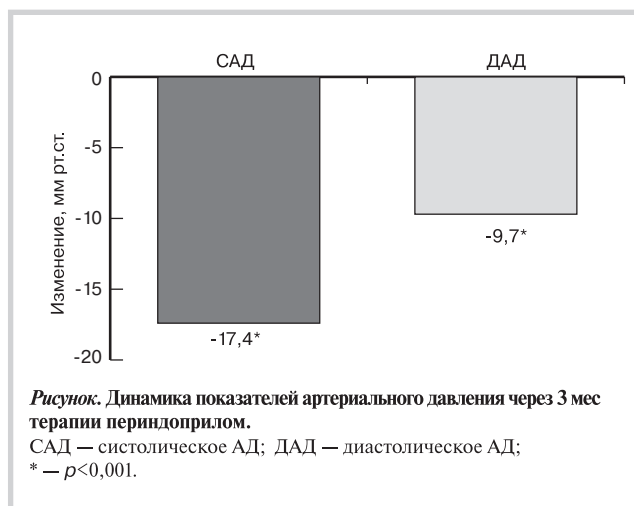
Таблица 1. Исходные характеристики обследованных больных

Показатель	Значение
Возраст, годы	50,0 \pm 5,9
ОТ, см	93,7 \pm 7,1
ИМТ, кг/м ²	28,8 \pm 4,6
САД, мм рт.ст.	161,3 \pm 18,1
ДАД, мм рт.ст.	104,2 \pm 10,0
Общий ХС, ммоль/л	6,7 \pm 2,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,5 \pm 2,2
ТГ, ммоль/л	1,6 \pm 0,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 \pm 0,4
Уровень глюкозы в венозной крови, ммоль/л	5,5 \pm 1,1
ЭЗВД, %	6,7 \pm 4,1

Примечание. Здесь и в табл. 2: ОТ — окружность талии; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ХС — холестерин; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ТГ — триглицериды; ЭЗВД — эндотелийзависимая вазодилатация.

Приведенные данные показали, что помимо повышенного АД больные, включенные в исследование, характеризовались значительно измененными значениями других ФР. Так, избыточная масса тела или ожирение выявлены у 25 (83%) больных, причем у 21 (70%) определялся абдоминальный тип распределения подкожно-жировой клетчатки. Гиперхолестеринемия выявлялась у 26 (87%) больных, низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) — у 12 (40%) больных, гипертриглицеридемия — у 12 (40%), сочетание липидных нарушений — у 14 (47%) и гипергликемия натощак — у 6 (20%). У 17 (57%) больных комплекс метаболических нарушений соответствовал критериям метаболического синдрома. ЭЗВД плечевой артерии была значительно снижена по сравнению с нормальными значениями этого показателя [21].

При проведении корреляционного анализа выявлены умеренной и средней силы негативные ассоциации вазомоторной функции эндотелия с уровнем систолического АД — САД ($r=-0,45$; $p<0,01$), а также с метаболическими



показателями: ОТ ($r = -0,55$; $p < 0,001$), ИМТ ($r = -0,41$; $p < 0,05$), триглицериды — ТГ ($r = -0,52$; $p < 0,01$) и глюкоза в венозной крови ($r = -0,55$; $p < 0,001$).

Протокол исследования закончили все лица, включенные в исследование. Через 4 или 8 нед терапии потребовалось увеличение дозы периндоприла до 10 мг у 18 больных. Существенных побочных эффектов не было. У 4 больных отмечался сухой кашель, не потребовавший отмены препарата. Через 3 мес терапии определялось значимое снижение как САД, так и диастолического АД — ДАД (см. рисунок). Средние значения САД в конце исследования составили $143,8 \pm 16,4$ мм рт.ст. и ДАД — $94,4 \pm 8,6$ мм рт.ст. Целевые уровни АД были достигнуты у 13 (43%) больных.

Динамика данных антропометрии, метаболических показателей и вазомоторной функции эндотелия приведена в табл. 2. К концу исследования выявлена тенденция к уменьшению средних значений ИМТ, ОТ, общего ХС и ХС ЛПНП и достоверное снижение уровня ТГ (-18% ; $p < 0,05$) и венозной глюкозы (-9% ; $p < 0,001$). Изменения уровня ХС ЛПВП отсутствовали. Отмечено статистически значимое улучшение реакции сосудов на эндотелий-зависимый стимул, что проявилось повышением ЭЗВД фактически на $1/3$.

Таблица 2. Динамика изучавшихся показателей на фоне терапии периндоприлом

Показатель	Значение	Δ (95% ДИ)	p
ОТ, см	$92,6 \pm 6,9$	$-1,1 (-2,6-0,5)$	0,16
ИМТ, кг/м ²	$28,6 \pm 4,1$	$-0,2 (-0,5-0,1)$	0,08
Общий ХС, ммоль/л	$6,3 \pm 2,0$	$-0,3 (-0,8 - 0,2)$	0,15
ХС ЛПНП, ммоль/л	$4,3 \pm 1,9$	$-0,2 (-0,7-0,3)$	0,30
ТГ, ммоль/л	$1,3 \pm 0,9$	$-0,3 (-0,6-[-0,1])$	$< 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,3$	$0 (-0,2-0,2)$	0,96
Уровень глюкозы в венозной крови, ммоль/л	$5,0 \pm 1,2$	$-0,5 (-0,9-[-0,2])$	$< 0,001$
ЭЗВД, %	$8,7 \pm 5,4$	$2,0 (0,3-3,7)$	$< 0,05$

Примечание. Δ — разница между значениями показателя исходно и через 3 мес терапии; 95% ДИ — 95% доверительный интервал.

По данным корреляционного анализа не выявлено связей между динамикой ЭЗВД и снижением АД ($r = -0,14$, $p = 0,42$ и $r = -0,13$, $p = 0,46$ для САД и ДАД соответственно), а также с изменением антропометрических и липидных показателей ($r = 0,00$, $p = 0,97$; $r = -0,14$, $p = 0,43$; $r = 0,20$, $p = 0,30$; $r = 0,21$, $p = 0,27$; $r = 0,18$, $p = 0,36$ и $r = -0,07$, $p = 0,70$ для ИМТ, ОТ, общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ соответственно). Однако отмечена статистически значимая обратная корреляция между изменением глюкозы крови и вазомоторной функции эндотелия ($r = -0,50$; $p < 0,01$).

Для степени изменения ОТ не выявлено статистически значимых корреляций ни с динамикой АД или липидных показателей, ни с изменениями уровня глюкозы в крови на фоне терапии ($p > 0,05$ для всех показателей). В свою очередь изменения САД, общего ХС и ХС ЛПНП имели значимую прямую связь с динамикой ИМТ за период наблюдения ($r = 0,43$, $p < 0,01$; $r = 0,57$, $p < 0,001$ и $r = 0,58$, $p < 0,001$ соответственно). Значимых ассоциаций с другими параметрами метаболизма не выявлено.

Обсуждение

Особенностью нашего исследования было одновременное изучение метаболических параметров, таких как абдоминальное ожирение, показатели липидного и углеводного обмена, наряду с вазомоторной функцией эндотелия и их динамики на фоне антигипертензивной терапии.

Полученные в работе данные подтверждают высокую распространенность дополнительных метаболических ФР при эссенциальной АГ, что подчеркивает важность комплексного подхода к лечению этих больных.

Как и в ранее опубликованных работах [22, 23], опосредованная эндотелием вазодилатация артерий была значительно снижена в обследованной нами выборке. Однако в отличие от других исследований показано, что нарушения вазомоторной функции при эссенциальной АГ ассоциируются не только с повышением АД, а даже в большей мере с наличием дополнительных метаболических ФР, таких как абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, нарушения углеводного обмена.

Еще одним преимуществом исследования было использование монотерапии гипотензивным препаратом, что позволило наиболее приближенно понять его влияние на изучаемые показатели. Несомненно, изменение образа жизни, что, прежде всего, должно проявляться динамикой антропометрических параметров, таких как ИМТ, ОТ, также может влиять на уровень АД, метаболические показатели и функцию эндотелия, в связи с чем эти данные учитывались при проведении анализа.

В целом периндоприл продемонстрировал хорошую гипотензивную эффективность. Доля лиц, достигших целевых уровней АД, была достаточно высока для монотерапии [24].

Через 3 мес лечения отмечено значимое улучшение вазомоторной функции эндотелия, что согласовалось с данными других исследований с использованием периндоприла, в которых выявлялись его положительные эндотелиальные эффекты [12, 17].

Помимо динамики сосудистых показателей определено значимое снижение уровня ТГ и глюкозы в крови, параметров, характеризующих синдром инсулинорезистентности, или метаболический синдром [6]. Этот факт мог быть объяснен имеющимися в литературе данными о наличии у ингибиторов АПФ способности повышать чувствительность тканей к инсулину [14], что, по-видимому, и проявилось изменением метаболических показателей в нашем исследовании. В то же время отмечена тенденция к снижению средних значений ИМТ и ОТ в обследованной выборке. Наиболее вероятно это было следствием соблюдения рядом больных рекомендаций по изменению образа жизни. Однако хотя и выявлены положительные ассоциации между снижением массы тела, уровнем общего ХС и ХС ЛПНП, связи с изменением глюкозы крови и ТГ не были статистически значимыми, что косвенно подтверждало непосредственное влияние терапии периндоприлом на генез наблюдавшихся положительных метаболических сдвигов.

Согласно данным корреляционного анализа положительный эффект периндоприла в отношении эндотелия не зависел ни от степени снижения АД (т.е. от уменьшения влияния гемодинамического фактора), ни от изменений антропометрических показателей (т.е. от факторов, связанных с изменением образа жизни). Это свойство ингибиторов АПФ объясняется уменьшением негативного влияния ангиотензина II на сосудистую стенку и повышением положительного воздействия брадикинина [25]. В свою

очередь выявленная обратная зависимость между динамикой ЭЗВД и уровнем глюкозы в крови позволяет предположить роль положительных метаболических эффектов периндоприла в восстановлении функции эндотелия, так как известно, что инсулинорезистентность является одним из ФР развития дисфункции эндотелия [26].

Заключение

Таким образом, данные нашего исследования подтверждают способность периндоприла независимо от гипотензивного эффекта восстанавливать нарушенную функцию эндотелия у больных эссенциальной артериальной гипертензией, что реализуется в течение относительно непродолжительного периода лечения, и позволяют предполагать наличие положительных метаболических эффектов в отношении изменений, связанных с инсулинорезистентностью. Эндотелиальный эффект периндоприла может отчасти реализоваться за счет уменьшения негативного влияния метаболических нарушений на сосудистую стенку.

Учитывая высокую распространенность метаболических факторов риска у больных эссенциальной артериальной гипертензией, их роль в прогрессировании поражений сосудистого русла и описанные плеiotропные эффекты периндоприла, можно говорить о преимуществах его использования в качестве одного из основных компонентов антигипертензивной терапии.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава РФ

Новиков А.И. - д.м.н., проф., ректор Академии, проф. кафедры дерматовенерологии и косметологии.

Кафедра внутренних болезней и семейной медицины ПДО

Семенкин А.А. - д.м.н., проф. кафедры.

Нечаева Г.И. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Фисун Н.И. - к.м.н., доцент кафедры.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней

Живилова Л.А. - к.м.н., доцент кафедры.

ООО Клинико-диагностический центр «Ультрамед», Омск

Притыкина Т.В. - к.м.н., зав. клинико-диагностической лабораторией.

Назаров А.Г. - врач ультразвуковой диагностики.

E-mail: asemyonkin@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K.* et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
2. *Kannel W.B.* Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–1576.
3. *Perk J., De Backer G., Gohlke H.* et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
4. *Stern N., Grosskopf I., Shapira I.* et al. Risk factor clustering in hypertensive patients: impact of the reports of NCEP-II and second joint task force on coronary prevention on JNC-VI guidelines. *J Intern Med* 2000;248:203–210.
5. *Yusuf H.R., Giles W.H., Croft J.B.* et al. Impact of multiple risk factors profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998;27:1–9.
6. ВНОК. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваск тер и проф 2007;6 (Приложение 2).
7. *Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.А.* и др. Компоненты метаболического синдрома у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 1997;12:37–41.
8. *Davignon J., Ganz P.* Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:27–32.
9. *Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A.* Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168–175.
10. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K.* et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
11. *Ram C.V.S.* Beta-Blockers in Hypertension *Am J Cardiol* 2010;106:1819–1825.

12. Ghiadoni L., Magagna A., Versari D. et al. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. *Hypertension* 2003;41:1281—1286.
13. Brook R.D. Mechanism of Differential Effects of Antihypertensive Agents on Serum Lipids. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:370—377.
14. Stas S., Appesh L., Sowers J. Metabolic safety of antihypertensive drugs: myth versus reality. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:403—408.
15. Abuissa H., O'Keefe J.Jr. The role of renin-angiotensin-aldosterone system-based therapy in diabetes prevention and cardiovascular and renal protection. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1157—1166.
16. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L. et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients. *J Hypertens* 1998;16:447—456.
17. Bots M.L., Remme W.J., Lüscher T.F. et al. ACE inhibition and endothelial function: main findings of PERFECT, a sub-study of the EUROPA trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:269—279.
18. Fennessy P.A., Campbell J.H., Mendelsohn F.A., Campbell G.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and atherosclerosis: relevance of animal models to human disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:S30—32.
19. Ferrari R., Guardigli G., Cecconi C. Secondary prevention of CAD with ACE inhibitors: a struggle between life and death of the endothelium. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010;24:331—339.
20. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111—1115.
21. Ghiadoni L., Fatta F., Salvetti M. et al. Assessment of flow-mediated dilation reproducibility: a nationwide multicenter study. *J Hypertens* 2012;30:1399—1405.
22. Iiyama K., Nagano M., Yoshikage Y. et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J* 1996;132:779—782.
23. Li J., Zhao S.P., Li X.P. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997;61:165—169.
24. Dickerson J.E., Hingorani A.D., Ashby M.J. et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008—2013.
25. Dimitropoulou C., Chatterjee A., McCloud L. et al. Angiotensin, bradykinin and the endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006;76:255—294.
26. Wheatcroft S.B., Williams I.L., Shah A.M., Kearney M.T. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabetes Med* 2003;20:255—268.

Поступила 15.03.14

КАФЕДРА ТЕРАПИИ, КАРДИОЛОГИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ С КУРСОМ НЕФРОЛОГИИ
(зав. кафедрой — проф. Б. А. Сидоренко)
ФГБУ «УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР»
УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

продолжает проведение циклов усовершенствования врачей на платной основе в 2014 г.

По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации и сертификаты специалистов в установленном порядке.

ЦИКЛЫ ПРОВОДЯТСЯ В СЛЕДУЮЩИЕ СРОКИ.

1. «Функциональная диагностика» (сертификационный) «Актуальные вопросы функциональной диагностики в кардиологии и пульмонологии»	13 января — 08 февраля 2014 г. 4 недели
2. «Терапия» (сертификационный) «Актуальные вопросы клинической кардиологии, пульмонологии, эндокринологии в практике терапевта»	10 февраля — 15 марта 2014 г. 5 недель
3. «Кардиология» (сертификационный)	29 сентября — 01 ноября 2014 г. 5 недель
4. «Функциональная диагностика» (сертификационный) «Актуальные вопросы функциональной диагностики кардиологии»	05 ноября — 02 декабря 2014 г. 4 недели
5. Тематическое усовершенствование «Клиническая эхокардиография»	31 марта — 18 апреля 2014 г. 3 недели
6. Тематическое усовершенствование «Чреспищеводная эхокардиография»	15 сентября — 19 сентября 2014 г. 1 неделя
7. «Стресс-эхокардиография в клинической практике»	8 декабря — 13 декабря 2014 г. 1 неделя
8. Тематическое усовершенствование «Цветовое дуплексное сканирование сосудов в клинике»	10 марта — 28 марта 2014 г. 3 недели 12 мая - 30 мая 2014 г. 3 недели 08 сентября — 26 сентября 2014 г. 3 недели 06 октября — 24 октября 2014 г. 3 недели 01 декабря — 19 декабря 2014 г. 3 недели

На кафедре проводятся циклы профессиональной переподготовки по кардиологии, терапии, функциональной диагностике (4-х месячные)
Циклы проводятся 2 раза в год (с сентября, с января месяца)

Клиническая ординатура по кардиологии, терапии, функциональной диагностике срок обучения 2 года

Справки по обучению в клинической ординатуре и на сертификационных циклах

По телефону: 8 (499)141-04-71, 140-29-53, зав. учебно-методическим отделом Лосева Любовь Андреевна

Обучение на тематических циклах: Телефон ФГБУ «УНМЦ»

E-mail: unmc@yandex.ru

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков

А.В. ПОГОДИНА, В.В. ДОЛГИХ, Л.В. РЫЧКОВА

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Uric Acid and Factors of Cardiometabolic Risk in Adolescents With Arterial Hypertension

A.V. POGODINA, V.V. DOLGIKH, L.V. RYCHKOVA

Scientific Center of Family Health and Human Reproduction problems. Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Timiryazeva Str., 16, 664003 Irkutsk, Russia

Целью исследования являлось изучение связи сывороточных концентраций мочевой кислоты (СКМК) с факторами кардиометаболического риска (КМР) у подростков с артериальной гипертензией (АГ). В исследование включен 261 подросток мужского пола (средний возраст $15,8 \pm 1,3$ года) с первичной АГ. В комплекс обследования входили определение числа стандартных отклонений от среднего (SDS) индекса массы тела (ИМТ), офисное измерение и суточное мониторирование артериального давления (АД), определение СКМК, глюкозы, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности, триглицеридов (ТГ). Уровень ХС липопротеидов низкой плотности вычисляли по формуле Фридляльда. Показано наличие значимой взаимосвязи СКМК с SDS ИМТ ($p < 0,0001$) и уровнями ТГ ($p = 0,01$) независимо от возраста пациентов. Связи уровней глюкозы натощак и СКМК в ходе регрессионного анализа выявлено не было. При изучении взаимосвязи СКМК с основными факторами КМР в логистической регрессионной модели показано, что по сравнению с первым наивысший терциль концентрации уратов в сыворотке у мальчиков с АГ вне зависимости от возраста в значительной степени ассоциирован с наличием избыточной массы тела и ожирения (отношение шансов — ОШ 3,5 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,9 до 6,7; $p = 0,0001$) и дислипотеинемии (ОШ 3,05 при 95% ДИ 1,3 до 6,9; $p = 0,007$). Кроме того, выявлена значимая связь высоких СКМК и кластеризации 2–3 факторов КМР в этой когорте больных (ОШ 3,2 при 95% ДИ от 1,3 до 7,7; $p = 0,01$). Сделан вывод, что гиперурикемия в когорте подростков мужского пола с АГ является маркером высокого КМР, и это диктует необходимость скринингового определения уровня СКМК при повышенном уровне АД у мальчиков с последующей оценкой индивидуального риска для своевременного проведения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: мочевая кислота, артериальная гипертензия, кардиометаболический риск, метаболический синдром, подростки.

Aim: to elucidate links of blood serum uric acid level (SUAL) with cardiometabolic risk factors (CMR) in adolescent boys with arterial hypertension (AH). *Material and methods.* We examined 261 adolescent boys (mean age 15.8 ± 1.3 years) with primary AH. Examination included 24-hour blood pressure (BP) monitoring, and measurement of office BP, BMI Z-score, levels of serum glucose, uric acid, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and triglycerides (TG). Low density lipoprotein cholesterol (LDL) was calculated using Friedwald equation. *Results.* SUAL was significantly and independently of patient age related to BMI Z-score ($p = 0.0000001$) and TG level ($p = 0.01$). There were no correlation between SUAL and glucose level. According to logistic regression analysis highest tertile of SUAL was regardless of age significantly associated with excess body mass and obesity (odds ratio [OR] 3.5 [95% confidence interval [CI] 1.9–6.7; $p = 0.0001$]), and dyslipidemia (OR 3.05, 95%CI 1.3–6.9; $p = 0.007$). Significant relationship was also found between elevated SUAL and clasterization of 2-3 CMR (OR 3.2, CI 1.3–7.7; $p = 0.01$). *Conclusion.* Hyperuricemia in adolescent boys with AH is a marker of high cardiometabolic risk. This justifies screening for high SUA levels among boys with elevated BP with subsequent estimation of individual risk and timely initiation of preventive measures.

Key words: uric acid; arterial hypertension; cardiometabolic risk; metabolic syndrome; children; adolescents.

Наличие тесной взаимосвязи между метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми заболеваниями в настоящее время считается доказанным, и все чаще обсуждается кардиометаболический континуум, под которым подразумевают патогенетическую общность обменной и сердечно-сосудистой патологии. Так, артериальная гипертензия (АГ), осложнения которой служат основной причиной инвалидности и смертности населения трудоспособного возраста, входит в кластер компонентов метаболического синдрома (МС), распространенность которого растет с эпидемической скоростью не только во взрослой популяции, но и среди детей и подростков [1].

В то же время следует отметить, что концепция МС в педиатрии является весьма спорной. Отсутствуют

утвержденная дефиниция МС для педиатрической когорты, диагностические критерии МС, используемые в педиатрических исследованиях, вариативно адаптированы из взрослых стандартов с использованием половых и возрастных норм. Такой ситуации, несомненно, способствует то, что нарушения метаболических показателей у большинства детей количественно умеренные; инсулинорезистентность (ИР), которая считается краеугольным камнем концепции МС, является физиологическим состоянием периода полового созревания, стабильность компонентов МС, особенно у подростков, низка [1]. Следовательно, применительно к детскому возрасту будет более уместным говорить о факторах кардиометаболического риска (КМР), т.е. факторах, которые могут играть роль в возникновении как сердечно-сосудистой, так и обменной патологии. К таким факторам традиционно относят абдоминальное ожирение, АГ, дислипидемию (ДЛП) и гипергликемию натощак/после приема пищи [2].

В последних исследованиях показано, что важную роль в кардиометаболическом континууме играет мочевая кислота (МК) [3–7], однако то, каким образом осуществляется ее взаимодействие с другими факторами КМР, остается предметом дискуссии. Представляется, что изучение связи сывороточных концентраций мочевой кислоты (СКМК) с факторами КМР в когорте молодых людей одного пола, неотягощенных сочетанием ассоциированных с возрастом соматических проблем, является интересной и перспективной задачей.

Материал и методы

В исследование был последовательно включен 261 мальчик в возрасте 12–18 лет (средний возраст $15,8 \pm 1,3$ года) из числа детей, направленных в Клинику ФГБУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН для обследования по поводу повышенного уровня артериального давления (АД). Ни один из пациентов не получал лекарственных препаратов, которые могли бы влиять на уровни МК, липидов и глюкозы в сыворотке крови, также ни один из подростков на момент обследования и в течение по меньшей мере 2 мес до него не получал антигипертензивной терапии. Больные с симптоматической АГ и с любой почечной патологией в исследование не включались.

АГ была верифицирована при повторных офисных измерениях и при суточном мониторинге уровня АД. Условием включения в исследование было наличие средних уровней систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) выше 90-го перцентилья для данного возраста, пола и роста [3] и значений индексов нагрузки повышенным САД и/или ДАД выше 25% за любой период суток. Так как исследуемая группа состояла из детей разного возраста, средние уровни АД за каждый период суток были ранжированы как нормальное АД (10–89-й перцентиль для данного возраста, пола и роста), повышенное нормальное АД (90–94-й перцентиль или $\geq 120/80$ мм рт.ст.) и высокое АД (95-й перцентиль и выше или $\geq 140/90$ мм рт.ст.). Алгоритм программы предусматривал также расчет показателей вариабельности АД (стандартное отклонение от средней величины и коэффициент вариации) и суточных индексов, характеризующих степень снижения АД к ночи.

Всем детям проводили измерение линейного роста и массы тела (МТ) с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ). Его оценивали индивидуально по нормативам для конкретного возраста и пола; ИМТ был представлен в виде числа стандартных отклонений от среднего (SDS). Диагностическим критерием избыточной МТ считался SDS ИМТ $>1,5$, но <2 ; диагностическим критерием ожирения считался SDS ИМТ $\geq 2,0$.

Определение концентрации глюкозы в сыворотке крови натощак проводили глюкозооксидазным методом с помощью наборов Новоглюк-К, М. СКМК, уровни общего холестерина (ХС), три-глицеридов (ТГ) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли с помощью ферментативного колориметрического метода, используя диагностические наборы, фотометр BTS-330. Уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

При определении пороговых уровней липидов и глюкозы мы ориентировались на критерии, предложенные педиатрической группой IDF (2007 г.) [4]. Уровень общего ХС считали повышенным при его содержании в сыворотке $\geq 5,2$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, ХС ЛВП $<1,03$ ммоль/л, ХС ЛНП $\geq 3,36$ ммоль/л, глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л.

В связи с тем что не существует общепринятых нормативных значений СКМК для детей, мы разделили нашу выборку на группы и рассмотрели частоту факторов КМР для каждого терциля МК. Средний уровень МК у обследуемых подростков составил $376,9 \pm 84,8$ мкмоль/л. Значения первого терциля соответствовали диапазон $\leq 331,8$ мкмоль/л (1-я группа, или Т1), второго — $331,9–401,9$ мкмоль/л (2-я группа, или Т2), третьего ≥ 402 мкмоль/л (3-я группа, или Т3). Можно заметить, что значения нижнего терциля, по данным большинства педиатрических исследований, соответствуют нормальным уровням МК у подростков мужского пола, значения, попадающие во второй терциль, трактуются как повышенные [5, 6], и значения третьего терциля интерпретируются как гиперурикемия [7].

Все подростки или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн исследования был одобрен локальным Этическим комитетом.

При статистической обработке данных использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). Для сравнения групп по количественным признакам использовали критерий Ньюмена–Кейлса. Для исследования зависимости количественного признака (СКМК) от других количественных признаков применяли множественный линейный регрессионный анализ, вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). При дихотомизации зависимого признака (по терцилям СКМК) и любом характере объясняющих признаков для выявления имеющихся взаимосвязей использовали метод логистической регрессии. Межгрупповые различия по качественным признакам оценивали с помощью критерия χ^2 или точного критерия Фишера при малой численности групп. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Все мальчики с АГ имели высокий уровень семейной отягощенности по сердечно-сосудистой и обменной патологии. Наследственный анамнез у 84,4% подростков был отягощен по гипертонической болезни, у 39,4% — по ишемической болезни сердца, у 30,3% — по ожирению, у 26,7% — по сахарному диабету 2-го типа. Обращало внимание, что у детей с гиперурикемией (3-я группа, или Т3) уровень семейной отягощенности был выше, чем у детей других групп, но различия оказались статистически незначимыми (рис. 1).

При анализе анамнестических данных выяснено также, что у детей, у которых уровни МК находились в верхнем терциле, повышение уровня АД в онтогенезе отмечалось достоверно раньше, чем у подростков с более низкими значениями СКМК (группы Т1 и Т2). Однако на момент

Таблица 1. Сравнительная характеристика подростков с разными уровнями МК в сыворотке крови

Показатель	Группа Т1 ($\leq 331,8$ мкмоль/л; $n=87$)	Группа Т2 (331,9—401,9 мкмоль/л; $n=87$)	Группа Т3 (≥ 402 мкмоль/л; $n=87$)	p
Возраст, годы	15,7 \pm 1,5	15,8 \pm 1,3	15,9 \pm 1,3	>0,05
Дебют АГ, годы	14,2 \pm 1,7	14,2 \pm 1,7	13,5 \pm 2	$p_{1-3}=0,039$; $p_{2-3}=0,02$
SDS ИМТ	1,1 \pm 1,2	1,4 \pm 1,2	1,9 \pm 1	$p_{1-3}=0,00002$; $p_{2-3}=0,0009$
Ср.САД дн.	НД, %	16,5	16,1	>0,05
	ПНД, %	29,4	32,9	>0,05
	АГ, %	54,1	53,7	>0,05
Ср.САД н.	НД, %	42,3	30,2	>0,05
	ПНД, %	30,6	34,1	>0,05
	АГ, %	27,1	29,3	$p_{1-3}=0,04$
Ср.ДАД дн.	НД, %	68,2	71,4	>0,05
	ПНД, %	27,1	23,8	>0,05
	АГ, %	4,7	4,8	>0,05
Ср.ДАД н.	НД, %	76,8	71,9	>0,05
	ПНД, %	12,2	21,9	>0,05
	АГ, %	14,6	6,1	>0,05
ИВГ САД дн., %	54,3 \pm 21,5	53,6 \pm 18,5	56,7 \pm 21,4	>0,05
ИВГ САД н., %	39,2 \pm 26,6	42,3 \pm 23,7	44,5 \pm 27,6	>0,05
ИВГ ДАД дн., %	22,6 \pm 16,6	19,8 \pm 14,8	21,9 \pm 17,6	>0,05
ИВГ ДАД н., %	20,2 \pm 22,8	19,2 \pm 18,5	21,2 \pm 22,4	>0,05
СИ САД, %	15,1 \pm 4,7	14,7 \pm 5,1	14,4 \pm 4,8	>0,05
СИ ДАД, %	21,5 \pm 6,8	22,2 \pm 7,1	21 \pm 6,5	>0,05
СтО САД дн., мм рт.ст.	12,6 \pm 2,5	12,5 \pm 2,2	12,5 \pm 2,3	>0,05
СтО САД н., мм рт.ст.	10,6 \pm 2,8	10,8 \pm 3,1	10,8 \pm 3,1	>0,05
СтО ДАД дн., мм рт.ст.	10,7 \pm 2,1	10,9 \pm 2,2	11 \pm 2,1	>0,05
СтО ДАД н., мм рт.ст.	8 \pm 1,9	8,6 \pm 2,5	8,5 \pm 2,8	>0,05
КВ САД дн., мм рт.ст.	9,1 \pm 1,8	9 \pm 1,6	8,9 \pm 1,6	>0,05
КВ САД н., мм рт.ст.	9 \pm 2,3	9,2 \pm 2,5	9 \pm 2,4	>0,05
КВ ДАД дн., мм рт.ст.	14,1 \pm 3	14,5 \pm 2,9	14,2 \pm 2,7	>0,05
КВ ДАД н., мм рт.ст.	13,4 \pm 3,2	14,4 \pm 3,8	14 \pm 4,1	>0,05
ОХС, ммоль/л	4,2 \pm 0,5	4,3 \pm 0,7	4,4 \pm 0,8	>0,05
ХС ЛВП, ммоль/л	1,35 \pm 0,2	1,39 \pm 0,3	1,4 \pm 0,4	>0,05
ХС ЛНП, ммоль/л	2,5 \pm 0,5	2,5 \pm 0,6	2,5 \pm 0,6	>0,05
ТГ, ммоль/л	0,9 \pm 0,2	1 \pm 0,3	1,1 \pm 0,4	$p_{1-3}=0,008$; $p_{2-3}=0,037$
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,6 \pm 0,5	4,3 \pm 0,6	4,6 \pm 0,6	$p_{1-2}=0,01$; $p_{2-3}=0,01$

Примечание. Здесь и в табл. 3 МК — мочевая кислота; АГ — артериальная гипертония; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ИВГ — индекс времени гипертонии; СИ — суточный индекс; СтО — стандартное отклонение; КВ — коэффициент вариации; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды.

обследования тяжесть АГ у детей всех 3 групп была практически сопоставимой. Группу детей с гиперурикемией отличало от детей с нормальными уровнями СКМК только то, что у них значимо чаще отмечались высокие уровни САД в ночное время ($\chi^2=4,1$; $p=0,04$). Индексы гипертонивной нагрузки, как и характеристики вариабельности АД в течение суток, существенно не различались у детей всех 3 групп (табл. 1).

Степень избыточной МТ нарастала по терциям СКМК, формируя достоверные различия между 1-й и 3-й, 2-й и 3-й группами (см. табл. 1).

Средние уровни ХС, ХС ЛВП и ХС ЛНП не имели достоверных межгрупповых различий. Уровень ТГ был достоверно более высоким у мальчиков с гиперурикемией по сравнению с группами подростков, имеющих более низкие уровни СКМК.

Уровень гликемии натощак у детей 2-й группы оказался достоверно ниже такового в 1-й и 3-й группах.

Используя параметры, для которых были показаны значимые межгрупповые различия, в качестве независимых

признаков, и СКМК в качестве зависимой переменной, мы выполнили пошаговый множественный регрессионный анализ, в ходе которого было подтверждено наличие значимой взаимосвязи СКМК с SDS ИМТ ($p<0,0001$) и уровнями ТГ ($p=0,01$) независимо от возраста пациентов. Значимой связи уровней глюкозы натощак и СКМК в ходе регрессионного анализа не выявлено.

Анализируя частоту дополнительных факторов КМР в каждой группе, мы показали, что у детей с гиперурикемией значительно чаще (28,7%), чем во 2-й и 1-й группах (по 9,3%), отмечается кластеризация 2—3 таких факторов ($\chi^2=5,8$; $p=0,016$). По одному дополнительному фактору КМР имели 32,6% мальчиков в 1-й, 44,8% — во 2-й и 47,1% детей в 3-й группе. Не было других факторов КМР, кроме АГ, у 58,1% подростков в 1-й и у 46% во 2-й группе, что формировало значимые различия с группой мальчиков с гиперурикемией, которые не имели дополнительных факторов КМР только в 28,7% случаев ($\chi^2=14,05$; $p=0,0001$ и $\chi^2=4,81$; $p=0,028$ для различий с 1-й и со 2-й группами соответственно) (рис. 2).

Характер и частота дополнительных факторов КМР у мальчиков с АГ в зависимости от СКМК представлены в табл. 2

Таблица 2. Частота отдельных факторов КМР у мальчиков с АГ в зависимости от терциля МК

Показатель	Группа Т1 (n=87)	Группа Т2 (n=87)	Группа Т3 (n=87)	p
Избыточная МТ и ожирение	32 (36,8%)	40 (46%)	57 (65,5%)	$p_{1-3}=0,0001$ $p_{2-3}=0,015$
ДЛП	10 (11,6%)	15 (17,2%)	25 (28,7%)	$p_{1-3}=0,009$
НГТ	3 (3,4%)	1 (1,1%)	4 (4,6%)	>0,05

Примечание. МК — мочевая кислота; здесь и в табл. 4: КМР — кардиометаболический риск; МТ — масса тела; ДЛП — дислипотеинемия; НГТ — нарушение гликемии натощак.

С наибольшей частотой у подростков выявлялись избыточная МТ и ожирение (49,4%) с достоверным преобладанием в группе детей с гиперурикемией. Кроме того,

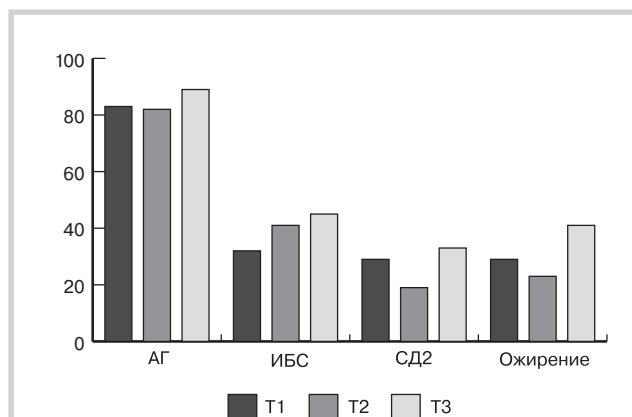


Рис. 1. Характер наследственной отягощенности у мальчиков с АГ в зависимости от уровня МК сыворотки (% от числа детей в соответствующей группе).

ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; здесь и на рис. 2–3: Т1 — 1-я группа, Т2 — 2-я группа, Т3 — 3-я группа; АГ — артериальная гипертензия; МК — мочевая кислота.

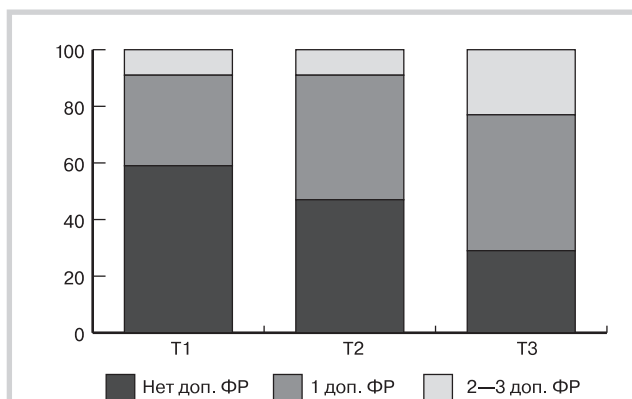


Рис. 2. Частота дополнительных факторов кардиометаболического риска у мальчиков с АГ в зависимости от уровня МК сыворотки.

ФР — факторы риска.

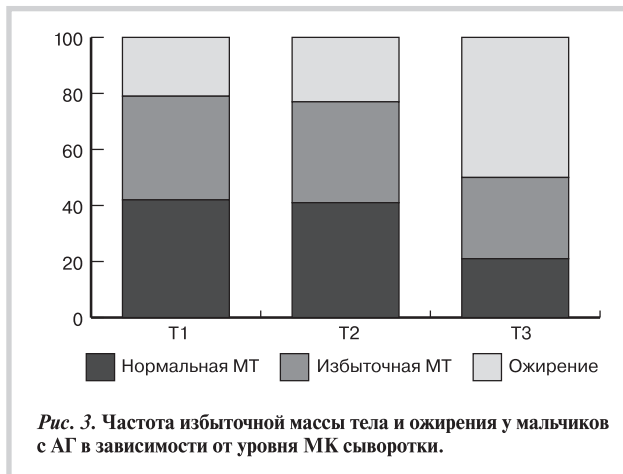


Рис. 3. Частота избыточной массы тела и ожирения у мальчиков с АГ в зависимости от уровня МК сыворотки.

обращало внимание, что эти различия отмечались за счет числа подростков с ожирением ($\chi^2=4,22$; $p_{1-3}=0,04$), в то время как распространенность избыточной МТ во всех 3 группах была сопоставимой (рис. 3).

ДЛП в целом по группе выявлена у 20% подростков с достоверным преобладанием в группе мальчиков с гиперурикемией по сравнению с группой детей с СКМК в пределах нижнего терциля ($p=0,009$). Наиболее частой находкой было снижение уровней ХС ЛВП в сыворотке крови (52%), которое у 19 детей было изолированным, у 5 сочеталось с повышенным уровнем ХС ЛНП, у 1 — с повышенным уровнем ТГ, у 1 мальчика гипоальфахолестеролемиа сочеталась с повышением уровней ЛНП и ТГ. У 30% подростков ДЛП характеризовалась изолированным повышением в сыворотке уровня ТГ, у 2 детей оно сочеталось с повышением ХС ЛНП. Изолированное повышение уровня ХС ЛНП выявлено у 14% детей. Достоверных различий по структуре ДЛП между группами детей с разным уровнем МК не обнаружено (табл. 3).

Таблица 3. Характеристика ДЛП у мальчиков с АГ в зависимости от терциля МК

Показатель	Группа Т1 (n=10)	Группа Т2 (n=15)	Группа Т3 (n=25)
↑ ХС ЛНП	2	6	7
↑ ТГ	2	6	11
↓ ХС ЛВП	8	8	10
Комбинированные нарушения липидного состава крови	2	4	3

Примечание. ДЛП — дислипотеинемия.

Нарушение гликемии натощак было наиболее редкой находкой у наших больных (3,1%) и в 7 из 8 случаев сочеталось с наличием других факторов КМР: у 3 детей — с избыточной МТ и у 4 — с ожирением и ДЛП.

Что касается кластеризации дополнительных факторов КМР, то самой частой ассоциацией во всех группах детей с АГ было сочетание избыточной МТ с ДЛП (табл. 4). Достоверных межгрупповых различий по частоте определенных кластеров факторов КМР у мальчиков с разными СКМК не выявлено.

Таблица 4. Кластеризация факторов КМР у мальчиков с АГ

Показатель	Группа Т1 (n=8)	Группа Т2 (n=8)	Группа Т3 (n=25)
Избыточная МТ+ДЛП	5	8	17
Избыточная МТ+НГТ	2	—	1
Избыточная МТ+ДЛП+НГТ	1	—	3

При изучении взаимосвязи СКМК с основными факторами КМР в логистической регрессионной модели нами показано, что по сравнению с первым наивысший терциль уровня уратов в сыворотке крови у мальчиков с АГ вне зависимости от возраста в значительной степени связан с наличием избыточной МТ и ожирения (ОШ 3,5 при 95% ДИ от 1,9 до 6,7; $p=0,0001$) и любых ДЛП (ОШ 3,05 при 95% ДИ от 1,3 до 6,9; $p=0,007$). Выявлена также значимая связь высоких СКМК и кластеризации факторов КМР в этой когорте больных (ОШ 3,2 при 95% ДИ от 1,3 до 7,7; $p=0,01$).

Обсуждение

В популяционном исследовании Ю.И. Ровда [8] в качестве верхней границы нормы СКМК для мальчиков-подростков был предложен уровень 320 мкмоль/л. Позже в обсервационном исследовании D.I. Feig и соавт. [6] для этого уровня МК показаны 82% положительная прогностическая ценность, 87% чувствительность и 86% специфичность для прогнозирования первичного характера АГ у детей. Исходя из этого распространенность повышенных СКМК у подростков в нашем исследовании составила 73,9%, что практически совпадает с результатами Е.Г. Буниной и соавт., которые наблюдали увеличение уровней МК выше данного порогового значения у 72% детей со стабильным повышением АД [5]. Гиперурикемия более 420 мкмоль/л, которая высоко ассоциирована с развитием подагры у мужчин [9, 10], наблюдалась в нашем исследовании у 25,3% мальчиков, что существенно превышает ее распространенность в общей популяции.

Значимая связь СКМК с уровнями АД у детей и подростков показана в ряде крупных исследований [5, 6, 11–13]. Однако в ходе линейного регрессионного анализа, выполненного с учетом возраста и SDS ИМТ больных, нам, как и некоторым другим авторам, не удалось выявить значимых ассоциаций между этими двумя параметрами [14, 15]. Причина, очевидно, кроется в особенностях критериев включения пациентов в исследования. Обращает внимание, что во все педиатрические исследования, демонстрирующие наличие достоверных связей между СКМК и уровнем АД (и популяционные, и обсервационные), включены участники как с повышенным, так и с нормальным АД. Очевидно, при достижении некоего порогового уровня связь между АД и СКМК принимает нелинейный характер, для выяснения которого требуются более сложные методы оценки.

Исследуя взаимосвязи СКМК с факторами КМР в линейном регрессионном анализе, мы выявили тесную

связь уровня уратов в сыворотке крови со степенью ожирения и уровнем в сыворотке ТГ вне зависимости от возраста больных.

О наличии сильных независимых ассоциаций между СКМК и факторами КМР у детей свидетельствуют несколько популяционных исследований [7, 11, 14, 16]. Так, E.S. Ford и соавт. на основании анализа данных 1370 американских детей и подростков обоих полов в возрасте 12–17 лет показали, что СКМК значимо связаны с абдоминальным ожирением, гипертриглицеридемией и гипергликемией [7]. В японском исследовании M. Nongo и соавт. показано, что СКМК у 518 мальчиков в возрасте 12–15 лет были значимо связаны с абдоминальным ожирением, ДЛП и АГ, в то же время, как и в нашем анализе, не обнаружено связи между квартилями СКМК и повышенным уровнем глюкозы натощак [11]. Связь между повышением СКМК и такими компонентами МС, как гипертриглицеридемия и гипергликемия, неоднократно доказывалась в эпидемиологических исследованиях у взрослых [17].

Выявленная нами сопоставимость тяжести АГ у детей с разными СКМК свидетельствует о том, что повышение уровня уратов не является универсальным патогенетическим звеном в развитии данного заболевания, но, вероятно, задействовано в реализации определенных вариантов его формирования. Наличие более высоких уровней САД в ночное время в группе детей с гиперурикемией сопряжено, вероятно, с большей частотой развития ожирения в этой группе, которое, по собственным и литературным данным, часто сопровождается нарушениями структуры сна, влияющими на суточный профиль АД [18].

Анализ связи СКМК с имеющимися факторами КМР показал, что дети с гиперурикемией формируют в когорте больных с АГ хорошо очерченную клиническую группу — это дети с дебютом АГ в раннем подростковом возрасте, имеющие в 3,5 раза большую вероятность ожирения и избыточной МТ и в 3,05 раза большую вероятность ДЛП, чем дети с нормальными СКМК. Эта группа характеризуется также высокой частотой кластеризации факторов КМР (в 3,2 раза чаще, чем у детей с АГ при нормальном уровне уратов в сыворотке крови), что свидетельствует о существенно худшем в прогностическом плане кардиометаболическом профиле.

Общепризнано, что в патогенезе формирования эндогенных факторов КМР центральную роль играет ИР [1], а наличие значимых ассоциаций СКМК с основными факторами КМР, показанное в нашем исследовании, свидетельствует о значимой роли МК в кардиометаболическом континууме. Мнение о том, что гиперурикемия может быть показателем ИР, подтверждено результатами 8-летнего исследования, выполненного P. Kerkalainen и соавт. на взрослой когорте [19], а также результатами исследования E.S. Ford и соавт., выявивших тесную связь между СКМК и уровнем инсулина у подростков [7]. В ряде работ, исследующих причины развития гиперурикемии при ИР, показано, что высокие концентрации инсулина снижают почечную экскрецию уратов [20], а также приводят к увеличению концентрации внеклеточного аденозина, что способствует увеличению синтеза МК [21].

Мы в своем исследовании не определяли базальный уровень инсулина, но хорошо известно, что ИР является состоянием, свойственным пубертатному возрасту и, предположительно, связана с увеличением уровня гормона роста, половых гормонов и инсулиноподобного фактора роста 1-го типа [1]. Фактором, существенно усугубляющим ситуацию в этот период, является наличие избыточной МТ и ожирения (у 49,4% больных в нашем исследовании), которые способствуют формированию провоспалительного статуса за счет усиливаемой в условиях гиперинсулинемии продукции адипоцитами интерлейкина-6 и α -фактора некроза опухоли, запускающих воспалительный каскад и усиливающих имеющуюся ИР за счет непосредственного влияния указанных цитокинов на инсулиновые рецепторы.

Если рассматривать ситуацию через призму ИР, то логичное объяснение получает и выявленная нами связь СКМК с уровнем ТГ. Известно, что в условиях ИР изменяется активность липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, замедляется распад липопротеидов, богатых ТГ, что приводит к обогащению триглицеридами ЛВП и ЛНП; происходит увеличение концентрации мелких плотных частиц ЛНП и снижение уровня ХС ЛВП в плазме. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень способствует усилению синтеза ТГ и секреции липопротеидов очень низкой плотности и аполипопротеина В [22]. О значимости ИР в генезе гипертриглицеридемии у подростков свидетельствуют и результаты, полученные Л.Г. Завьяловой и соавт. в популяционном исследовании, включавшем 667 подростков 14—17 лет: средние уровни ТГ у мальчиков с ИР, оцененной по индексу НОМА, были достоверно выше таковых у подростков без ИР [23].

Отсутствие значимых ассоциаций уровней МК в сыворотке крови с концентрациями глюкозы может свидетельствовать о достаточном уровне компенсации имеющейся ИР β -клетками поджелудочной железы. Судя по данным большинства исследований, нарушение гликемии натощак в динамике МС возникает отсроченно и отражает снижение функциональной активности инсулинсекретирующего аппарата.

Одним из самых интригующих остается вопрос о механизмах, лежащих в основе повышения АД при синдроме ИР. Роль МК в развитии АГ показана в исследованиях на животных еще в конце 90-х годов XX века. Исследования искусственно созданной гиперурикемии у крыс показали, что причиной повышения уровня АД на ранних этапах является развитие прегломерулярной артериопатии, и нормализация уровня уратов на этой стадии приводит к снижению АД до исходного. Однако при длительном персистировании гиперурикемии сосудистые изменения принимают необратимый характер, и АД не нормализуется даже при снижении СКМК, т.е. АГ принимает вторичный, а именно, почечный характер [6].

Возможно, сходный механизм лежит в основе повышения АД при гиперурикемии у подростков. В пользу этого свидетельствует и гипотензивный эффект, наблюдаемый в небольших плацебо-контролируемых исследованиях при назначении подросткам аллопуринола [24]. Хотя ни у одного из наших больных при обследовании не было обнаружено нарушения функции почек, это не исключает субклинического его течения, не поддающегося выявлению при использовании обычных диагностических тестов. Возможно, повышенный уровень МК является связующим звеном между ИР и АГ у подростков.

Заключение

Повышение сывороточных концентраций мочевой кислоты распространено при артериальной гипертензии у мальчиков-подростков и ассоциировано с такими факторами кардиометаболического риска, как ожирение и гипертриглицеридемия. Гиперурикемия в когорте подростков мужского пола с артериальной гипертензией является маркером высокого кардиометаболического риска, что обуславливает необходимость скринингового определения уровня уратов в сыворотке крови при повышенном уровне артериального давления у мальчиков с последующей оценкой индивидуального риска для своевременного проведения профилактических мероприятий.

Сведения об авторах:

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН, Иркутск

Долгих В.В. - д.м.н., проф., зам. директора Центра по науке.

Лаборатория педиатрии и кардиоваскулярной патологии

Погодина А.В. - д.м.н., зав. лабораторией.

Отдел клинической педиатрии

Рычкова Л.В. - д.м.н., руков. отдела.

E-mail: clinica_zam@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Steinberger J., Daniels S.R., Eckel R.H. et al. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents. A scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2009;119:628—647.
2. Vanuzzo D., Pilotto L., Mirolo R., Pirelli S. Cardiovascular risk and cardiometabolic risk: an epidemiological evaluation. *G Ital Cardiol* 2008;9:6S—17S.

3. *Soergel M., Kirschstein M., Busch C.* et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents: a multicenter trial including 1141 subjects. *J Pediatr* 1997;130:178–184.
4. *Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Kaufman F.* et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007;8:299–306.
5. Бунина Е.Г., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И. и др. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертонии у детей и подростков. *Педиатрия* 2010;3:6–9.
6. *Feig D.I., Johnson R.J.* Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247–252.
7. *Ford E.S., Chaoyang Li, Cook S., Choi H.K.* Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007;115:2526–2532.
8. Ровда Ю.И. Мочевая кислота и артериальная гипертония. *Педиатрия* 1992;10:74–78.
9. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота — ключевой компонент «кардиоренометаболического континуума». *Кардиоваск тер и проф* 2008;4:95–100.
10. Руюткина Л.А. Современные представления о роли нарушения пуринового обмена у больных с артериальной гипертонией и возможности лозартана. *Кардиология* 2006;4:89–94.
11. *Hongo M., Hidaka H., Sakaguchi S.* et al. Association between serum uric acid levels and cardiometabolic risk factors among Japanese junior high school students. *Circ J* 2010;74:1570–1577.
12. *Alper A.B., Chen Wei, Yau L.* et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34–38.
13. *Jones D.P., Richey P.A., Alpert B.S., Li R.* Serum uric acid and ambulatory blood pressure in children with primary hypertension. *Pediatr Res* 2008;64:556–561.
14. *Loeffler L.F., Navas-Acien A., Brady T.M.* et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Hypertension* 2012;59:811–817.
15. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Половиткина О.В., Тимов В.Н. Содержание мочевой кислоты и ее роль на ранних стадиях гипертонической болезни. *Систем гиперт* 2009;2:51–56.
16. *DeBoer M.D., Dong L., Gurka M.J.* Racial/ethnic and sex differences in the relationship between uric acid and metabolic syndrome in adolescents: an analysis of National Health and Nutrition Survey 1999–2006. *Metabolism* 2012;61:554–561.
17. *Lippi G., Montagnana M., Targher G.* et al. Relationship between uric acid, hyperglycemia and hypertriglyceridemia in general population. *Biochem Med* 2008;18:37–41.
18. *Kong A.P., Chow C.C.* Medical consequences of childhood obesity: a Hong Kong perspective. *Res Sports Med* 2010;18:16–25.
19. *Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M.* Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism* 2000;49:1247–1254.
20. *Facchini F., Chen Y.D., Hollenbeck C.B., Reaven G.M.* Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008–3011.
21. *Bakker S.J., Gans R.O., ter Maaten J.C.* et al. The potential role of adenosine in the pathophysiology of the insulin resistance syndrome. *Atheroscler* 2001;155:283–290.
22. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Рус мед журн* 2001;2:56–60.
23. Завьялова Л.Г., Денисова Д.В., Рагино Ю.И. и др. Распространенность инсулинорезистентности и ее ассоциации с компонентами метаболического синдрома у подростков (по данным популяционного исследования). *Рус кардиол журн* 2012;4:37–42.
24. *Feig D.I., Soletsky B., Johnson R.J.* Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:924–932.

Поступила 10.06.13

Фармакоэкономические аспекты применения апиксабана и других новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

А.В. РУДАКОВА, Б.А. ТАТАРСКИЙ

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, 197376 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14; Научно-исследовательская лаборатория нарушений ритма сердца ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Cost-Effectiveness of Apixaban Compared to Other New Oral Anticoagulants in Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation

A.V. RUDAKOVA, B.A. TATARSKIY

Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Prof. Popova str., 14, 197376 Saint-Petersburg, Russia; Federal Almazov Medical Research Centre, Akkuratova str., 2, 197341 Saint-Petersburg, Russia

Одно из наиболее значимых осложнений фибрилляции предсердий (ФП) — развитие кардиоэмболического инсульта. Новые пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан, дабигатран) являются частью комплексной терапии у пациентов с неклапанной ФП, относящихся к группам высокого и умеренного риска. Цель работы: оценка эффективности дополнительных затрат на профилактику тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП апиксабаном по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном с точки зрения российского бюджетного здравоохранения. Исследование осуществлено с позиции системы здравоохранения на период дожития пациентов с неклапанной ФП. Использована модель Маркова на основе результатов непрямого сравнения апиксабана, ривароксабана и дабигатрана в дозе 110 и 150 мг, проведенного с учетом данных из рандомизированных клинических исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE. Анализ осуществлен с учетом средневзвешенной цены на антикоагулянтные препараты по результатам госзакупок за 2013 г. Затраты на терапию осложнений соответствовали тарифам обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2014 г. В базовом варианте анализа апиксабан по сравнению с дабигатраном в дозе 110 и 150 мг и ривароксабаном обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни пациентов с неклапанной ФП на 0,101, 0,060 и 0,072 года и средней продолжительности жизни с поправкой на ее качество на 0,063, 0,038 и 0,041 года соответственно. При этом дополнительные затраты на терапию апиксабаном по сравнению с дабигатраном в дозе 110 и 150 мг и ривароксабаном составят 22,78, 31,18 и 6,70 тыс. руб. соответственно. Коэффициент эффективности дополнительных затрат в расчете на 1 дополнительный год жизни с поправкой на ее качество для апиксабана по сравнению с дабигатраном в дозе 110 и 150 мг и ривароксабаном составляет 362,60, 805,54 и 162,45 тыс. руб. соответственно. Согласно результатам моделирования, апиксабан по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном в дозе 110 и 150 мг обеспечивает большую продолжительность жизни пациентов с неклапанной ФП и характеризуется приемлемым для российского бюджетного здравоохранения коэффициентом эффективности дополнительных затрат.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, анализ эффективности затрат, апиксабан; ривароксабан; дабигатран.

Background: Atrial fibrillation is associated with development of thromboembolic events. New oral anticoagulants (apixaban, rivaroxaban and dabigatran) are recommended for antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) with moderate and high risk of stroke. **Objectives:** The objective of this study was to evaluate the cost-effectiveness ratio of apixaban compared to dabigatran and rivaroxaban in patients with NVAF from the Russian Federation national health care system perspective. **Methods.** This analysis used a Markov model that allowed estimation of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for apixaban compared to rivaroxaban and dabigatran 110 mg and 150 mg over lifetime horizon for patients with NVAF. The model enclosed cardiovascular event rates based on the results of the indirect treatment comparison that combined data from the randomized clinical trials comparing clinical effectiveness and safety of apixaban, rivaroxaban and dabigatran with warfarin (ARISTOTLE, ROCKET-AF, RE-LY). The following cardiovascular events were considered: ischemic and hemorrhagic stroke, systemic embolism, intracranial hemorrhage, other major bleeds, clinically relevant non-major bleeds and myocardial infarction. Direct medical costs were determined based on the rates of the compulsory national medical insurance system. The price of the new oral anticoagulants was taken as a weighted average tender price for the year 2013. In the model both costs and benefits (quality-adjusted life years and life-years) were discounted at 3.5%. Cost-effectiveness threshold was set at 1.4 million rubles per quality-adjusted life year (QALY) gained and corresponded to the three times GDP per capita in 2013 in the Russian Federation. **Results.** In the base case analysis it was demonstrated that apixaban compared to dabigatran 110 mg and 150 mg and rivaroxaban provided additional 0.101, 0.060 and 0.072 life years as well as additional 0.063; 0.038 and 0.041 QALYs respectively. Over lifetime horizon apixaban compared to dabigatran 110 mg and 150 mg and rivaroxaban required additional treatment costs equal to 22.78; 31.18 and 6.70 thousands rubles, respectively. With that estimated incremental cost-effectiveness ratio for apixaban compared to dabigatran 110 mg and 150 mg and rivaroxaban was 362.60, 805.54 and 162.45 thousands rubles per QALY correspondingly. **Conclusion.** Apixaban provided increased life expectancy compared to other new anticoagulants and may be considered as a cost-effective alternative to dabigatran 110 mg and 150 mg and rivaroxaban from the Russian Federation national health care system perspective.

Key words: atrial fibrillation; novel oral anticoagulants; cost-effectiveness analysis; apixaban; rivaroxaban; dabigatran

© А.В. Рудакова, Б.А. Татарский, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 43—52

Фибрилляция предсердий (ФП) является фактором риска (ФР) развития ряда сердечно-сосудистых осложнений (ССО), наиболее тяжелое из которых — кардио-

эмболический инсульт. Примерно каждый 5-й ишемический инсульт (ИИ) является следствием ФП [1, 2]. В составе комплексной профилактики инсультов пациентам с ФП, относящимся к группам высокого и умеренного риска, назначается терапия антагонистами витамина К (варфарин) или новыми пероральными антикоагулянтами [3–6].

Одно из главных отличий новых пероральных антикоагулянтов от варфарина заключается в устойчивой фармакокинетике, что позволяет принимать препараты в фиксированной дозе без необходимости индивидуального подбора дозы и регулярного мониторинга антикоагулянтной активности по международному нормализованному отношению (МНО). Этот аспект особенно важен в условиях российской клинической практики, когда, согласно оценочным данным, около 25% пациентов с ФП не имеют возможности получать надлежащий контроль МНО [7]. При этом даже в условиях поликлиники в Москве в соответствии с анализом медицинской документации адекватный контроль МНО проводился лишь в 8% случаев назначения варфарина пациентам с ФП [8].

В настоящее время в Российской Федерации доступны 3 препарата из класса новых пероральных антикоагулянтов: апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан. Из них дабигатран является прямым ингибитором тромбина, а ривароксабан и апиксабан — прямыми ингибиторами Ха фактора. Клиническая эффективность и безопасность апиксабана, дабигатрана и ривароксабана изучена в рандомизированных клинических исследованиях, в которых они сравнивались с варфарином, — ARISTOTLE [9], RE-LY [10], ROCKET-AF [11] (табл. 1). Кроме того, эффективность и безопасность апиксабана подтверждена и по отношению к монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) в отдельном рандомизированном исследовании AVERROES [12]. Прямых сравнительных исследований между новыми пероральными антикоагулянтами не проведено.

Рандомизированные клинические исследования показали, что применение апиксабана и дабигатрана в дозе

150 мг по сравнению с варфарином приводит к статистически значимому снижению риска развития тромбоэмболических осложнений (инсультов или системной тромбоэмболии) на 21% ($p=0,01$) и 35% ($p<0,001$) соответственно. Для ривароксабана и дабигатрана в дозе 110 мг продемонстрирована меньшая эффективность по сравнению с варфарином в отношении риска развития тромбоэмболических осложнений ($p<0,001$). Для всех препаратов найдено статистически значимое снижение риска развития геморрагического инсульта (ГИ) и других внутричерепных кровотечений. Кроме того, апиксабан и дабигатран в дозе 110 мг по сравнению с варфарином статистически значимо снижали частоту крупных внечерепных кровотечений (на 31 и 20% соответственно). Следует отметить, что у пациентов, получавших дабигатран в дозе 150 мг, зафиксировано статистически значимое увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений и в 2 раза повышалась вероятность диспепсии.

Таким образом, по результатам клинических исследований, все 3 новых пероральных антикоагулянта не уступают в эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений варфарину — сложившемуся стандарту лечения пациентов с неклапанной ФП, но в целом превосходят его по критериям безопасности. При этом апиксабан является единственным препаратом из этой группы, который продемонстрировал преимущество по сравнению с варфарином одновременно в отношении риска развития инсульта/системной эмболии, крупных кровотечений, внутричерепных кровотечений и смерти от любых причин.

Соответственно, перед клиническими специалистами стоит вопрос, какой из 3 доступных новых пероральных антикоагулянтов выбрать. Однозначного ответа на него в настоящее время не существует. При выборе препарата рекомендуется учитывать ряд факторов, таких как характеристики пациентов, переносимость препарата и стоимость лечения [6].

Целью данного исследования была оценка эффективности затрат на профилактику тромбоэмболических осложнений у пациентов с неклапанной ФП апиксабаном

Таблица 1. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов при неклапанной ФП (адаптировано из [5])

Критерий эффективности и безопасности	RE-LY [10]		ROCKET-AF [11]	ARISTOTLE [9]
	дабигатран 150 мг по сравнению с варфарином	дабигатран 110 мг по сравнению с варфарином	ривароксабан по сравнению с варфарином	апиксабан по сравнению с варфарином
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Инсульт/системная эмболия	0,66 (0,53 — 0,82)	0,91 (0,74 — 1,11)	0,88 (0,75 — 1,03)	0,79 (0,66 — 0,95)
ИИ	0,76 (0,60 — 0,98)	1,11 (0,89 — 1,40)	0,94 (0,75 — 1,17)	0,92 (0,74 — 1,13)
ГИ	0,26 (0,14 — 0,49)	0,31 (0,17 — 0,56)	0,59 (0,37 — 0,93)	0,51 (0,35 — 0,75)
Крупные кровотечения	0,93 (0,81 — 1,07)	0,80 (0,69 — 0,93)	3,6	0,69 (0,60 — 0,80)
Внутричерепные кровотечения	0,40 (0,27 — 0,60)	0,31 (0,20 — 0,47)	0,67 (0,47 — 0,93)	0,42 (0,30 — 0,58)
Желудочно-кишечные кровотечения	1,50 (1,19 — 1,89)	1,10 (0,86 — 1,41)	3,2	0,89 (0,70 — 1,15)
ИМ	1,27 (0,94 — 1,71)	1,29 (0,96 — 1,75)	0,81 (0,63 — 1,06)	0,88 (0,66 — 1,17)
Смерть от любых причин	0,88 (0,77 — 1,00)	0,91 (0,80 — 1,03)	0,85 (0,70 — 1,02)	0,89 (0,80 — 0,99)

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: ФП — фибрилляция предсердий; ИМ — инфаркт миокарда; ИИ — ишемический инсульт; ГИ — геморрагический инсульт; ОР — относительный риск (отношение частоты события в группе новых пероральных антикоагулянтов к частоте события в группе варфарина); ОШ — отношение шансов (отношение шанса наступления события в группе новых пероральных антикоагулянтов и шанса наступления события в группе варфарина); 95% ДИ — 95% доверительный интервал; различия могут считаться статистически значимыми (выделены жирным шрифтом), если 95% ДИ не пересекает границу отсутствия различий, равную 1.

по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном с точки зрения российского бюджетного здравоохранения.

Материал и методы

Модель. Для проведения клинико-экономического анализа использована модель Маркова, позволяющая прогнозировать течение заболевания у пациентов с неклапанной ФП и учесть затраты на лечение [13, 14]. Упрощенная схема использованной модели представлена на рис. 1. В связи с тем что подробное описание принципов и параметров моделирования было опубликовано ранее [13, 14], в данной статье приведена краткая характеристика данной модели.

Течение заболевания представлено в модели в виде перехода пациентов между марковскими состояниями, которые отражают развитие основных ССО, наблюдающихся в реальной клинической практике у пациентов с ФП: системная эмболия; ИИ (легкий, средней тяжести и тяжелый); ГИ (легкий, средней тяжести и тяжелый); другое внутрисердечное кровотечение; крупное внемозговое кровотечение (как желудочно-кишечное, так и иное); клинически значимое малое кровотечение; инфаркт миокарда (ИМ); госпитализация по поводу иных ССО (включая транзиторную ишемическую атаку, тромбоз глубоких вен, сердечную недостаточность, за грудиной боли неясной этиологии и др.); смерть.

Степень тяжести функционального состояния больного после инсульта оценивалась по модифицированной шкале Рэнкина (mRS): инсульт легкой степени (mRS 0–2), инсульт средней тяжести (mRS 3–4), тяжелый инсульт (mRS 5) и инсульт с летальным исходом (mRS 6). Распределение пациентов по степени тяжести инсульта соответствовало данным российской клинической практики*. При первичном ИИ доля пациентов с mRS 0–2 при выписке была принята равной 51%, с mRS 3–4 — 19%, с mRS 5 — 1%, с летальным исходом — 29%. При повторном ИИ доля пациентов с mRS 0–2 при выписке была принята равной 39%, с mRS 3–4 — 28%, с mRS 5—0%, с летальным исходом — 33%. При первичном ГИ доля пациентов с mRS 0–2 при выписке была принята равной 17,5%, с mRS 3–4 — 17,5%, с mRS 5—0%, с летальным исходом — 65%. Для повторного ГИ было сделано допущение, что распределение по степени тяжести больных соответствовало таковому для первичного ГИ.

В базовом варианте анализ осуществляли на период дожития пациентов. Продолжительность марковского цикла, во время которого могло развиваться одно из взаимо-

*Данные госпитального регистра неврологического отделения городской клинической больницы г. Иваново (выборку составили 1683 пациента с острым нарушением мозгового кровообращения). На фоне мерцательной аритмии первичный ИИ развился у 270 пациентов, повторный ИИ — у 122, первичный ГИ — у 23, повторный ГИ — у 1. Данные были предоставлены Завалий Л.Б. (дисс. к.м.н., 2014 [26], врач-невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского).

исключающих клинических событий, составляла 6 нед. Модель предполагала переход с новых пероральных антикоагулянтов на АСК в качестве терапии второй линии как при развитии кровотечений (внутричерепных и крупных внемозговых), так и в связи с отказом от антикоагулянтной терапии по другим причинам. После перехода на АСК у пациентов могли развиваться те же осложнения, что и при терапии новыми пероральными антикоагулянтами.

Предполагали, что после ИИ и системной эмболии все пациенты продолжали прием антикоагулянтов; после ГИ и ИМ пациенты полностью прекращали прием антикоагулянтов; после внутричерепных кровотечений 44% пациентов временно прекращали прием антикоагулянтов на период 6 нед, а 56% пациентов переходили на АСК; после желудочно-кишечных и других больших кровотечений 75% пациентов продолжали прием антикоагулянтов, а 25% переходили на АСК [13]. Пациенты, принимавшие АСК в качестве терапии второй линии, после ИИ/системной эмболии переходили на терапию варфарином [13]. При переходе пациентов на АСК риск возникновения ССО соответствовал результатам анализа в группе пациентов, получавших АСК в исследовании AVERROES [12].

В модели была учтена как общая смертность пациентов (с учетом половозрастной таблицы смертности населения РФ за 2010 г. [15]), так и смертность, обусловленная развитием ССО. Летальность при ИМ (16%) соответствовала данным федеральной статистики по РФ [16]. Летальность при внутричерепных кровотечениях была принята равной 36,5% [17], при прочих больших кровотечениях, включая желудочно-кишечные, — 5,1% [18].

Риск развития инсульта (как ишемического, так и геморрагического) был скорректирован на распределение пациентов по результатам оценки по шкале CHADS₂ на момент начала терапии. В модели было учтено возрастание риска развития инсульта, системной эмболии, ИМ и кровотечений с увеличением возраста пациентов [13].

Системная эмболия и ИМ рассматривались в качестве абсорбирующих состояний, т.е. в дальнейшем не предполагалось развития любых других сердечно-сосудистых исходов. После первичного инсульта допускалось развитие только одного повторного инсульта. Риск развития повторного инсульта (как ишемического, так и геморрагического) был принят равным 2,72 в расчете на 100 пациенто-лет, независимо от вида антикоагулянтной терапии [4].

Относительный риск развития клинических исходов. В исследовании проведено сравнение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки с ривароксабаном в дозе 20 мг 1 раз в сутки, дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки и дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в сутки. В соответствии с инструкцией по применению дабигатрана предполагалось снижение дозы препарата со 150 до 110 мг 2 раза в день у пациентов старше 80 лет [19, 20].

Абсолютный риск развития ССО при терапии апиксабаном соответствовал данным исследования ARISTOTLE [9]. Относительный риск развития ССО при терапии ривароксабаном и дабигатраном по сравнению с апиксабаном соответствовал данным непрямого сравнения, результаты которого приведены в статье G. Lip и соавт. [13] (рис. 2).

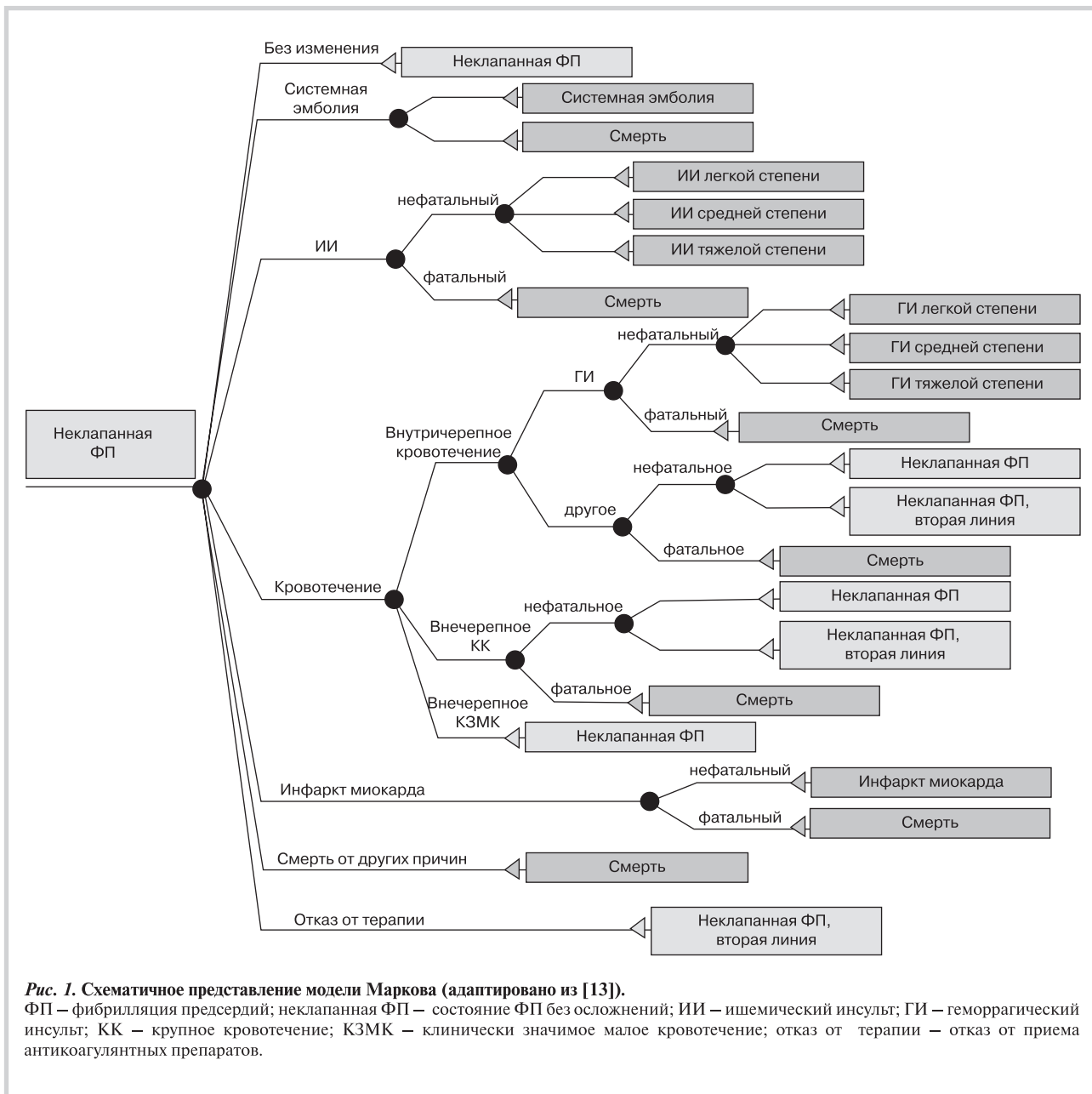


Рис. 1. Схематическое представление модели Маркова (адаптировано из [13]).

ФП – фибрилляция предсердий; неклапанная ФП – состояние ФП без осложнений; ИИ – ишемический инсульт; ГИ – геморрагический инсульт; КК – крупное кровотечение; КЗМК – клинически значимое малое кровотечение; отказ от терапии – отказ от приема антикоагулянтных препаратов.

При проведении непрямого сравнения сделано допущение, что данные клинических исследований ARISTOTLE, RE-LY и ROCKET-AF сопоставимы с точки зрения методологического качества, популяции пациентов и изучаемых исходов. Однако на полученные в непрямом сравнении результаты могли оказать влияние следующие факторы:

- исследование ROCKET-AF включало более тяжелых пациентов (требовалось наличие ≥ 2 ФП развития инсульта) по сравнению с ARISTOTLE и RE-LY (было достаточно 1 ФП для включения в исследование);
- методологическое качество исследования RE-LY (открытый дизайн) несколько ниже, чем двойных слепых исследований ARISTOTLE и ROCKET-AF, и клиническая эффективность дабигатрана по сравнению с варфарином могла оказаться завышенной [21].

По результатам непрямого сравнения (табл. 2) не найдено статистически значимых различий по частоте развития ИИ между аписабаном и другими новыми пероральными антикоагулянтами. При этом аписабан продемонстрировал статистически значимо меньший риск возникновения ГИ и других внутричерепных кровотечений по сравнению с ривароксабаном; статистически значимо меньший риск возникновения внечерепных крупных кровотечений (включая желудочно-кишечные) и клинически значимых малых кровотечений по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном в дозе 150 мг. Кроме того, аписабан статистически значимо превосходил препараты сравнения в отношении частоты отказа от антикоагулянтной терапии.

В связи с отсутствием сравнительных данных, в процессе моделирования принято допущение, что риск системной эмболии, госпитализации по поводу иных ССО и

Таблица 2. Параметры эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов, использованные при моделировании

Критерий эффективности и безопасности	Абсолютный риск в течение года* (ARISTOTLE [9])		Отношение шансов** (непрямое сравнение [13])	
	апиксабан	ривароксабан по сравнению с апиксабаном	дабигатран 150 мг по сравнению с апиксабаном	дабигатран 110 мг по сравнению с апиксабаном
ИИ	0,981	0,980 (0,723 — 1,328)	0,823 (0,593 — 1,141)	1,198 (0,878 — 1,635)
Внутричерепное кровотечение (включая ГИ)	0,330	1,731 (1,082 — 2,770)	1,020 (0,619 — 1,681)	0,733 (0,428 — 1,257)
Внечерепное крупное кровотечение (включая желудочно-кишечные)	1,790	1,436 (1,150 — 1,793)	1,371 (1,102 — 1,705)	1,205 (0,956 — 1,504)
Клинически значимое малое кровотечение	2,083	1,488 (1,261 — 1,755)	1,303 (1,113 — 1,526)	1,155 (0,986 — 1,354)
Частота отказа от антикоагулянтной терапии	13,177	1,184 (1,083 — 1,294)	1,505 (1,357 — 1,668)	1,452 (1,309 — 1,611)
ИМ	0,530	0,935 (0,635 — 1,375)	1,456 (0,948 — 2,238)	1,474 (0,958 — 2,269)
Системная эмболия***	0,090	1,000	1,000	1,000
Госпитализация по поводу иных ССО***	10,460	1,000	1,000	1,000
Смерть по иным причинам***	3,0825	1,000	1,000	1,000

Примечание. * — абсолютный риск развития клинических исходов в год для апиксабана соответствует данным исследования ARISTOTLE [9]; ** — результаты оценки относительной эффективности и безопасности, полученные в непрямом сравнении [13], представлены в виде отношения шансов (Hazard Ratio); *** — в связи с отсутствием необходимых для проведения непрямого сравнения данных, отношение частот принято равным 1. Здесь и в табл. 3—6: ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

смерти по иным причинам является одинаковым для всех 3 новых пероральных антикоагулянтов.

Популяция пациентов. В рамках модели рассмотрены пациенты с неклапанной ФП без противопоказаний к терапии антагонистами витамина К. Выбор популяции был обоснован тем, что не прямое сравнение новых пероральных антикоагулянтов проводили с использованием результатов рандомизированных клинических исследований, в которых участвовали пациенты без противопоказаний к назначению варфарина.

Клинико-демографические характеристики пациентов с ФП соответствовали российским данным [25]. Средний

возраст пациентов на момент начала терапии составлял 70 лет; доля мужчин была равна 64,7%; средняя оценка по шкале CHADS₂ была равна 2 баллам. В модели было сделано допущение, что распределение пациентов в зависимости от риска развития инсульта по шкале CHADS₂ со временем остается неизменным.

Расчет медицинских затрат. В исследовании учтены только прямые медицинские затраты, включающие затраты на антикоагулянтную терапию, терапию ССО и мониторинг. Затраты на терапию осложнений включали стоимость госпитализации и реабилитации пациентов, которые соответствовали базовому тарифу ОМС по Санкт-Петербургу на 2014 г. Затраты на апиксабан (эликвис, «Бристол-Майерс Сквибб»), ривароксабан (ксарелто, «Байер Шеринг Фарма АГ») и дабигатран (прадакса, «Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ») были рассчитаны на основании средневзвешенной цены госзакупок за 2013 г. (табл. 3).

Показатели клинико-экономической эффективности. В качестве показателей клинико-экономической эффективности рассчитаны коэффициенты эффективности дополнительных затрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) в расчете на 1 дополнительный год жизни и на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY — quality adjusted life year). Качество жизни пациентов соответствовало данным международного исследования [22].

С целью учета большей значимости затрат и клинических преимуществ в настоящее время по сравнению с отдаленным будущим (дисконтирование), затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Анализ чувствительности. Надежность полученных результатов оценивали с помощью анализа чувствительности результатов к изменению основных параметров моделирования. Было изучено влияние следующих параметров на результаты исследования:

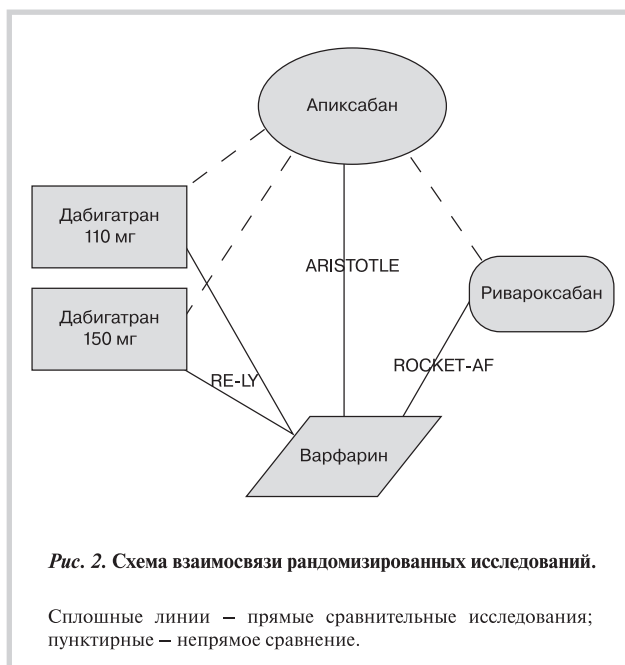


Рис. 2. Схема взаимосвязи рандомизированных исследований.

Сплошные линии — прямые сравнительные исследования; пунктирные — не прямое сравнение.

Таблица 3. Стоимость антикоагулянтов и медицинских услуг, использованная при моделировании

Вид затрат	Стоимость, руб.
Затраты на антикоагулянты в течение года	
Апиксабан 5 мг 2 раза в сутки	33 123,75
Ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки	34 262,55
Дабигатран 150 мг 2 раза в сутки	30 952,0
Дабигатран 110 мг 2 раза в сутки	32 908,40
Затраты на лечение ССО	
ИИ легкой степени тяжести (острый период)	32 222
ИИ средней степени тяжести (острый и ранний восстановительный период)	72 548
ИИ тяжелой степени (острый и ранний восстановительный период)	104 623
Состояние после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (после 12 мес)	10 592,50
ГИ легкой степени тяжести (острый период)	33 903
ГИ средней степени тяжести (острый и ранний восстановительный период)	74 229
ГИ тяжелой степени (острый и ранний восстановительный период)	106 304
Желудочно-кишечное и другое крупное внечерепное кровотечение	35 529,60
Внутричерепное кровотечение	33 903
Клинически значимое малое кровотечение	761,1
ИМ (острый и ранний восстановительный период)	73 211,5
Системная эмболия	71 292,60
Госпитализация по поводу иных ССО (сердечная недостаточность)	18 597,60

- снижение исходного возраста пациентов (до 60 и 50 лет);
- использование равной частоты отказа пациентов от антикоагулянтной терапии, соответствующей частоте отказа от апиксабана в исследовании ARISTOTLE, и расчет без учета отказа пациентов от терапии.

Результаты и обсуждение

Ожидаемое количество ССО при терапии новыми пероральными антикоагулянтами в течение периода дожития когорты из 1000 пациентов с неклапанной ФП без учета отказа от терапии представлено в табл. 4.

Из табл. 4 видно, что, если не учитывать вероятность отказа пациентов от антикоагулянтной терапии, апиксабан по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном характеризуется лучшим профилем безопасности, в частности, меньшей вероятностью развития внутричерепных, крупных внечерепных, а также клинически

значимых малых кровотечений. При этом по эффективности в отношении предотвращения тромбоэмболических исходов апиксабан превосходит дабигатран 110 мг, сопоставим с ривароксабаном и несколько уступает дабигатрану в дозе 150 мг. В то же время, по сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг апиксабан характеризуется меньшей вероятностью развития ИМ. В целом, по сравнению с другими новыми пероральными антикоагулянтами, апиксабан обеспечивает снижение количества летальных исходов, обусловленных развитием ССО.

Однако при моделировании развития осложнений ФП в реальной клинической практике необходимо учитывать вероятность отказа пациентов от терапии антикоагулянтами. Количество осложнений при частоте отказа от терапии, рассчитанной на основании данных клинических исследований RE-LY, ROCKET-AF и ARISTOTLE, представлено в табл. 5.

В соответствии с результатами моделирования, пациенты, получающие апиксабан, реже отказываются от антикоагулянтной терапии, чем получающие ривароксабан и дабигатран. Эти данные отражают результаты непрямого сравнения, в котором найдена статистически значимо меньшая частота отказа от терапии апиксабаном по сравнению с двумя другими новыми пероральными антикоагулянтами. За счет более длительного периода приема, терапия апиксабаном по сравнению с другими новыми пероральными антикоагулянтами приводит к развитию меньшего числа ИИ, но при этом различия по числу внутричерепных, крупных внечерепных и клинически значимых небольших кровотечений становятся менее выраженными. Однако и в этом случае апиксабан в целом приводит к меньшему числу летальных исходов в связи с ССО.

Результаты оценки эффективности затрат на новые пероральные антикоагулянты представлены в табл. 6.

По результатам моделирования, терапия апиксабаном обеспечивает увеличение средней продолжительности жизни пациентов с ФП (без дисконтирования) на 0,101 года по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг, на 0,060 года по сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг и на 0,072 года по сравнению с ривароксабаном (см. табл. 6). Средняя продолжительность жизни с учетом ее качества при терапии апиксабаном по сравнению с дабигатраном в дозе 110 и 150 мг и ривароксабаном увеличивается на 0,063, 0,038 и 0,041 года соответственно.

Суммарные медицинские затраты на период дожития пациентов с ФП были несколько выше в случае терапии

Таблица 4. Количество ССО у пациентов с неклапанной ФП при терапии новыми пероральными антикоагулянтами без учета отказа от терапии (в расчете на 1000 пациентов)

Осложнение	Дабигатран 110 мг	Дабигатран 150 мг	Ривароксабан	Апиксабан
ИИ	124	99	107	107
ГИ	18	17	38	31
Системная эмболия	8	8	8	8
ИМ	70	71	46	49
Крупное внечерепное кровотечение	243	272	290	210
Внутричерепное кровотечение	10	20	28	9
Небольшие клинически значимые кровотечения	277	308	356	249
Госпитализация по поводу других сердечно-сосудистых причин	812	828	824	829
Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми осложнениями	228	209	216	202

Таблица 5. Количество ССО у пациентов с неклапанной ФП при терапии новыми пероральными антикоагулянтами (в расчете на 1000 пациентов)

Осложнение	Дабигатран 110 мг	Дабигатран 150 мг	Ривароксабан	Апиксабан
ИИ	190	179	176	170
ГИ	13	13	23	21
Системная эмболия	18	19	18	17
ИМ	71	72	60	60
Крупное внемозговое кровоизлияние	125	136	156	127
Внутричерепное кровоизлияние	9	14	17	9
Небольшие клинически значимые кровоизлияния	214	228	253	209
Госпитализация по поводу других ССО	878	888	879	879
Смерть, обусловленная ССО	290	283	277	265
Отказ от антикоагулянтной терапии	639	653	585	548

Таблица 6. Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном у пациентов с неклапанной ФП

Параметр	Дабигатран 110 мг	Дабигатран 150 мг	Ривароксабан	Апиксабан
Продолжительность жизни, годы				
без дисконтирования	7,886	7,927	7,916	7,988
с дисконтированием 3,5% в год	6,592	6,623	6,611	6,664
с учетом ее качества (дисконтирование 3,5% в год), QALY	4,714	4,738	4,736	4,777
Прямые медицинские затраты (дисконтирование — 3,5% в год), тыс. руб.	154,29	146,06	170,37	177,07
в том числе на антикоагулянты	104,00	96,06	119,39	126,59
Коэффициент эффективности дополнительных затрат на апиксабан, тыс. руб./дополнительный год жизни	317,87	755,93	127,29	—
Коэффициент эффективности дополнительных затрат на апиксабан, тыс. руб./QALY	362,60	805,54	162,45	—

апиксабаном, по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном. При этом дополнительные затраты на апиксабан по сравнению с дабигатраном в дозе 110 и 150 мг и ривароксабаном в расчете на 1 дополнительный год жизни составят 317,87, 755,93 и 127,29 тыс. руб., а в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом ее качества — 362,60, 805,54 и 162,45 тыс. руб. соответственно.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [23], терапия может рассматриваться в качестве экономически приемлемой, если затраты на 1 дополнительный год жизни с учетом ее качества (QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта на душу населения (ВВП). Вследствие этого, для бюджетного здравоохранения в Российской Федерации уровень дополнительных затрат на 1 дополнительный QALY не должен превышать 1,4 млн руб. (в 2013 г. ВВП на душу населения составил около 465 тыс. руб. [www.gks.ru]). В случае если затраты на 1 дополнительный QALY не превышают однократной величины ВВП, медицинская технология может рассматриваться как экономически высокоэффективная и рекомендоваться для широкого применения в клинической практике.

Таким образом, на основании результатов данного исследования можно сделать вывод, что терапия апиксабаном является экономически высокоэффективной по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг и ривароксабаном, и экономически приемлемой по сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг.

Анализ чувствительности. Данные анализа чувствительности результатов к изменению параметров моделирования представлены в табл. 7.

Снижение возраста пациентов в момент начала терапии влечет за собой увеличение эффективности дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном, и апиксабан остается экономически приемлемой альтернативой для бюджетного здравоохранения РФ.

Определенное влияние на эффективность затрат оказывает частота отказа от терапии антикоагулянтами. При одинаковой частоте отказа от терапии коэффициент эффективности дополнительных затрат для апиксабана по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг снижается по сравнению с базовым вариантом, т.е. экономическая привлекательность апиксабана повышается. По сравнению с ривароксабаном апиксабан является при данном варианте доминирующей альтернативой, т.е. не только увеличивает среднюю продолжительность жизни с учетом ее качества, но и обеспечивает экономию средств. В то же время при равной частоте отказа от терапии дабигатран в дозе 150 мг доминирует над апиксабаном и при равной продолжительности жизни с учетом ее качества позволяет снизить затраты в среднем на 11,9 тыс. руб. в расчете на 1 пациента.

Если в процессе моделирования не учитывать вероятность отказа от терапии новыми пероральными антикоагулянтами, то апиксабан является экономически высокоэффективной альтернативой дабигатрану в дозе 110 мг и доминирует по отношению к ривароксабану. При этом он обеспечивает минимальное увеличение средней продолжительности жизни с учетом качества (на 0,004 QALY) по сравнению с дабигатраном в дозе 150 мг, но коэффициент эффективности дополнительных затрат в данной ситуации оказывается неприемлемо высоким.

Таблица 7. Эффективность дополнительных затрат на апиксабан по сравнению с дабигатраном и ривароксабаном, тыс. руб./QALY (анализ чувствительности)

Изменяемый параметр моделирования	Сравнение апиксабана		
	с дабигатраном 110 мг	с дабигатраном 150 мг	с ривароксабаном
Базовый вариант	362,60	805,54	162,45
Средний возраст пациентов на момент начала терапии, годы			
60	333,76	724,70	153,62
50	323,59	710,19	143,36
Одинаковая частота отказа от терапии антикоагулянтами, соответствующая частоте отказа от апиксабана в исследовании ARISTOTLE	38,45	Дабигатран доминирует (экономия 11,9 тыс. руб. при равной продолжительности жизни с учетом ее качества)	Апиксабан доминирует (экономия 3,30 тыс. руб. при увеличении средней продолжительности жизни на 0,028 QALY)
Без учета отказа пациентов от антикоагулянтной терапии	74,23	3497,98	Апиксабан доминирует (экономия 3,70 тыс. руб. при увеличении средней продолжительности жизни на 0,050 QALY)

Обсуждение

Результаты базового анализа показали, что у пациентов с неклапанной ФП терапия апиксабаном по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном в дозе 110 и 150 мг обеспечивает большую продолжительность жизни, в том числе с учетом ее качества, и является экономически приемлемой для российского бюджетного здравоохранения. Полученные результаты были устойчивы к изменению возраста пациентов на момент начала терапии, но чувствительны к изменению допущения о различиях между антикоагулянтными препаратами в частоте отказа пациентов от терапии.

К настоящему моменту опубликованы результаты еще одного клинико-экономического анализа применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП в Российской Федерации, в котором также использовалась модель Маркова для прогнозирования развития ССО и затрат на лечение при применении апиксабана, ривароксабана и дабигатрана в дозе 150 мг [24]. Данное исследование и исследование М.В. Авксентьевой и соавт. [24] обладают рядом различий, которые необходимо учитывать при сопоставлении их результатов и выводов.

Во-первых, несмотря на то, что оба исследования основаны на результатах непрямого сравнения новых пероральных антикоагулянтов, выборка пациентов в исследовании [24] ограничена пациентами, имевшими исходно ≥ 2 ФР развития инсульта по шкале CHADS₂. В связи с тем что в сравниваемых моделях использованы разные показатели эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии (в модели из исследования [24] использованы комбинированные конечные точки), не представляется возможным корректно сопоставить результаты непрямого сравнения в полной выборке пациентов и в выборке пациентов с ≥ 2 ФР развития инсульта. Однако стоит отметить, что на основании и того, и другого непрямого сравнения сделаны одинаковые выводы: апиксабан сопоставим с ривароксабаном и дабигатраном 150 мг по эффективности, но характеризуется лучшим профилем безопасности. Ввиду того что в российской популяции пациентов с ФП подгруппа пациентов с одним ФР по шкале CHADS₂ составляет около 40% [25], результаты исследования [24] должны быть с осторожностью экстраполированы на общую выборку российских

пациентов с ФП. С другой стороны, то, что исследование ROCKET-AF включало более тяжелых пациентов (требовалось наличие ≥ 2 ФР развития инсульта) по сравнению с ARISTOTLE и RE-LY (было достаточно одного ФР для включения в исследование), могло повлиять на результаты непрямого сравнения для общей выборки пациентов, использованные в данном исследовании.

Во-вторых, в связи с сопоставимой эффективностью новых пероральных антикоагулянтов в отношении развития инсульта/системной эмболии (по результатам непрямого сравнения) авторы исследования [24] применили метод минимизации затрат и не учли статистически значимое преимущество апиксабана перед ривароксабаном и дабигатраном 150 мг в отношении частоты развития крупных внечерепных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений. Кроме того, на анализ медицинских затрат в исследовании [24] могло повлиять использование розничных цен на апиксабан, которые заведомо превышают тендерные цены как минимум на величину розничной надбавки, по сравнению с тендерными ценами на ривароксабан и дабигатран 150 мг.

Особенностью проведенного нами исследования является подробное раздельное моделирование случаев развития ИИ и ГИ и системной эмболии с учетом базового риска развития инсульта по шкале CHADS₂, а также распределения пациентов по степени тяжести функционального состояния после острой фазы инсульта согласно модифицированной шкале Рэнкина. При этом указанные параметры моделирования соответствовали данным российской клинической практики. Кроме того, в этой модели учтено влияние частоты отказа пациентов от антикоагулянтной терапии и перехода на терапию второй линии.

К ограничениям проведенного исследования следует отнести то, что в использованной модели у пациентов с ИИ или ГИ допускалось развитие только одного повторного инсульта, а это, скорее всего, не соответствует реальной клинической практике (в модели [24] не предполагалось развитие последующих ССО у пациентов после инсульта/системной эмболии). Ограничение числа последующих ССО было обосновано тем, что в рандомизированных исследованиях новых пероральных антикоагулянтов учитывались только первичные случаи инсульта/системной эмболии, после чего пациенты выбывали из исследований.

В целом необходимо учитывать, что, как и в случае с любым другим исследованием, основанным на методе моделирования, полученные результаты должны быть интерпретированы с учетом принятых допущений и могут отличаться от результатов в реальной клинической практике.

Выводы

Согласно результатам моделирования, апиксабан по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном в дозе 110 и 150 мг обеспечивает большую продолжительность жизни пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и характеризуется приемлемой для российского бюджетного здравоохранения эффективностью дополнительных затрат.

Сведения об авторах:

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

Кафедра управления и экономики фармации

Рудакова А.В. – д.фарм.н., проф. кафедры.

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Научно-исследовательская лаборатория нарушений ритма сердца

Татарский Б.А. – д.м.н., проф., зав. лабораторией.

E-mail: rudakova_a@mail.ru

Благодарность. Авторы выражают свою благодарность Л.Б. Завалий (невролог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения с палатой реанимации и интенсивной терапии НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского) за предоставление данных диссертационного исследования; В.А. Парфенову (кафедра нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва), О.И. Виноградову (клиника неврологии и нейрохирургии, Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва), Д.А. Сычеву (кафедра клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва) за участие в работе над адаптацией фармакоэкономической модели к условиям российской клинической практики в качестве экспертов.

ЛИТЕРАТУРА

- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817.
- Friberg L., Hammar N., Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:967–975.
- Goldstein L.B., Bushnell C.D., Adams R.J. et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:517–584.
- Furie K., Goldstein L., Albers G. et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43:3442–3453.
- Camm A.J., Lip G., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart Journal* 2012;33:2719–2747.
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Выпуск 2. СПб. 2012.
- Белусов Ю.Б., Явелов И.С., Белусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Прямые затраты ассоциированные с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рационал фармакотер в кардиол* 2011;5:561–566.
- Гаврисюк Е.В., Сычёв Д.А., Игнатьев И.В. и др. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях. *Вестник Росздравнадзора* 2012.
- Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban по сравнению с warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl J Med* 2011;365:981–992.
- Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran по сравнению с warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
- Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban по сравнению с warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
- Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
- Lip G., Kongnakorn T., Phatak H. et al. Cost-effectiveness of apixaban versus other new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clin Ther* 2014;36:192–210.
- Dorian P., Kongnakorn T., Phatak H. et al. Cost-effectiveness of apixaban по сравнению с current standard of care for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J first published online February 9, 2014* doi:10.1093/eurheartj/ehu006
- The Human Mortality Database <http://www.mortality.org>
- Секриеру Е.М., Моравская С.В., Захарова А.Б. Некоторые особенности формирования статистики госпитальной заболеваемости по данным федеральной отчетности. *Социальные аспекты здоровья населения* 11.08.2009.
- Агзамов М.К., Берснев В.П., Иванова Н.Е. и др. Минимально инвазивная хирургия в лечении больных с внутримозговыми кровоизлияниями, обусловленными артериальной гипертензией. *Нейрохирургия* 2010;1:10–15.
- Муравьев К.А., Сергеев Д.Н. Причины летальных исходов от болезней органов пищеварения в стационарах хирургического профиля в Российской Федерации, Северо-Кавказском федеральном округе и Ставропольском крае в динамике за 10 лет. *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»* 30.09.2011 г. <http://vestnik.mednet.ru>
- Easton J.D., Lopes R.D., Bahit M.C. et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of the ARISTOTLE trial. *Lancet Neurol* 2012;11:503–511.
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по

- применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® №ЛП 000872-190214.
21. *Cucherat M.* (ed). Bias-Corrected Indirect Comparison Meta-Analysis of New Oral Anticoagulant in Atrial Fibrillation. Berlin: ISPOR;2012.
 22. *Sullivan P.W., Slejko J.F., Sculpher M.F., Ghushchyan V.* Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Med Decis Making 2011;31:800—804.
 23. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
 24. *Авксентьева М.В., Деркач Е.В.* Клинико-экономический анализ применения ривароксабана, апиксабана и дабигатрана у пациентов

- с неклапанной фибрилляцией предсердий. Практическая фармакоэкономика. Том III. Ревматология, кардиология, травматология, эндокринология (научный сборник). СПб. 2013: 97—116.
25. *Благова О. В., Гуляров М. Ю., Недоступ А. В.* и др. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. Под ред. *В. А. Сулимова*, М., ГЭОТАР-Медиа 2011; 448.
 26. *Завалий Л. Б., Линьков В. В., Точенов М. Ю., Завалий Я. П.* Клиническая характеристика инсультов при сахарном диабете II типа. Врач-аспирант 2014; 1.1 (62): 161—8.

Поступила 06.03.14

Начало. Окончание на стр 59

**Министерство здравоохранения РФ
Российская академия наук
Всемирная Федерация Сердца
Департамент здравоохранения города Москвы
Министерство здравоохранения Московской области
Российское кардиологическое общество
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс»
IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
24— 26 марта 2015 г, г. Москва**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в IV Международном Форуме кардиологов и терапевтов, который состоится 24—26 марта 2015г. в г. Москва, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика Форума

- Совершенствование организации помощи кардиологическим и терапевтическим больным
 - Неотложная и скорая помощь при сердечно-сосудистых и других соматических заболеваниях
 - Новые медицинские технологии в диагностике, лечении, и реабилитации кардиологических больных
 - Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
 - Интервенционная кардиология и хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
 - Коморбидные заболевания (состояния) в практике врача терапевта: особенности диагностики, лечения, профилактики.
 - Надвигающиеся эпидемии: ожирение, сахарный диабет и другие эндокринные заболевания
 - Хронические легочные заболевания в терапевтической практике
 - Заболевания почек
 - Желудочно-кишечные патологии
 - Психосоматические и неврологические расстройства в практике терапевта
 - Системные заболевания соединительной ткани
 - Семейная медицина
 - Сестринское дело в клинике внутренних болезней
- Научная программа Форума включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады и школы для практикующих врачей с участием российских и международных экспертов.
- Полная научная программа размещается на официальном сайте Форума за 1,5-2 месяца до начала мероприятия.
- Информация о Международном форуме кардиологов и терапевтов размещена на официальном сайте Форума www.cardioprogres.ru, а также на сайтах партнеров: www.rosradio.ru, www.rpcardio.ru, www.internist.ru, www.bionika-media.ru, www.medvestnik.ru, www.pharmvestnik.ru, www.medtusovka.ru.

Тезисы

Стоимость опубликования одних тезисов (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты за публикацию тезисов освобождаются председатели всех научных симпозиумов.

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Реквизиты для перечисления средств для публикации тезисов:
Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс».
127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, оф. 213,
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179

Банковские реквизиты: р/с № 40703810938120000359 в ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225, к/с 3010181040000000225

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах Московского международного Форума кардиологов 2015.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 10 февраля 2015г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте ваши тезисы.

Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. **Объем тезисов** — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Шрифт Times New Roman— 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. **В заглавии** должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. **В содержании** тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

Последовательность действий для направления тезисов:

- 1) Сохранить файл с тезисами как **ИвановИИМосква1**
Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.
- 2) Создать файл с контактной информацией **КонтактИвановИИМосква1**, где необходимо указать: название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Фамилия Имя Отчество одного из авторов для переписки, его адрес, телефон/факс, e-mail.
- 3) Тезисы направить в электронном виде в формате Word на tesisi.cardio@gmail.com. В теме письма указать **ТезисыИвановИИМосква1**.

Письмо должно содержать:

- файл с тезисами (в одном файле должны содержаться одни тезисы).
- файл с информацией о контактном лице.

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:
ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ
ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)
Иванов И.И., Сидоров С.С.
Областная клиническая больница, Рязань (точку не ставить)

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Использование мелдония для улучшения адаптации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями к воздействию жары и коррекции связанного с ней окислительного стресса

М.Д. СМІРНОВА, О.Н. СВИРИДА, М.В. ВИЦЕНЯ, А.Е. КУЗМИНА, В.З. ЛАНКИН, А.К. ТИХАЗЕ, Г.Н. КОНОВАЛОВА, Ф.Т. АГЕЕВ

Научно-диспансерный отдел, лаборатория биохимии свободнорадикальных процессов Института кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Using Meldonium to Improve the Adaptation of Patients With Cardiovascular Disease to the Effects of Heat and Correction of Associated Oxidative Stress

M.D. SMIRNOVA, O.N. SVIRIDA, M.V. VITSENYA, A.E. KUZMINA, V.Z. LANKIN, A.K. TIHAZE, G.N. KONOVALOVA, F.T. AGEEV

Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Production Complex, ul. Tretiya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia

Учитывая, что длительное воздействие экстремальных климатических ситуаций может играть роль самостоятельного стрессового фактора, оказывающего влияние на течение основного заболевания, авторы считают целесообразной оценку эффективности дополнительного профилактического применения препаратов, повышающих устойчивость организма к стрессу (адаптогенов). Цель исследования — оценить влияние мелдония на окислительный стресс, состояние гемодинамики и качество жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в условиях экстремальных климатических воздействий (летней жары). В исследование были включены 56 больных ССЗ в возрасте 38—75 лет. Больные были рандомизированы в 2 группы: активного ведения (М), в которой помимо базовой терапии получали в течение 3 летних месяцев мелдоний 500 мг/сут, и контрольную (К). Проводили измерение офисного артериального давления, определяли уровень малонового диальдегида (МДА) в плазме крови, активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах, окЛНП. На основании результатов анализов рассчитывали отношение МДА/СОД. Заполняли визуальную аналоговую шкалу для оценки качества жизни пациента. У пациентов, получавших мелдоний, отмечали снижение систолического артериального давления, частоты сердечных сокращений в жару, повышение уровня натрия ко 2-му визиту, рост качества жизни на 1-м и 2-м визитах, что соответствует адаптивным реакциям здорового человека. В группе контроля статистически значимой динамики этих показателей не наблюдалось. В обеих группах в период жары повышается уровень МДА ($p < 0,05$), однако отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови, достоверно возрастало в период летней жары только в группе контроля. Мелдоний можно использовать в качестве адаптогена у больных ССЗ во время летней жары.

Ключевые слова: жара, сердечно-сосудистые заболевания, окислительный стресс, адаптация к жаре, мелдоний.

Given that prolonged exposure to extreme climatic situations may play a role independent of stress factors, influencing the course of the underlying disease, the authors considered appropriate assessment of the effectiveness of additional prophylactic administration of drugs that increase the body's resistance to stress (adaptogens). The purpose of the study — to evaluate the effect of oxidative stress on meldonium, hemodynamics and quality of life of patients with cardiovascular disease (CVD) in extreme climatic conditions (summer heat). The study included 56 patients with CVD aged 38—75 years. Patients were randomized into two groups: active management (M), which in addition to basic therapy during 3 summer months received meldonium (500 mg/day), and control. The following parameters were measured: office blood pressure (BP), blood plasma malondialdehyde (MDA), erythrocyte superoxide dismutase (SOD) activity, level of oxidized low-density lipoprotein. MDA/SOD ratio was calculated. Visual analogue scale was used for assessment of quality of life. Meldonium treated patients demonstrated marked reduction of systolic BP and heart rate during heat, increased sodium level at the 2nd visit, improved quality of life. These changes corresponded to adaptive responses of healthy men. No significant dynamics of these parameters occurred in control group. MDA level during heat increased in both groups ($p < 0.05$) but MDA/SOD ratio, which characterizes the «oxidation potential» of blood, increased significantly during the summer heat only in the control group. Meldonium can be used as an adaptogen in CVD patients during the summer heat.

Key words: heat; cardiovascular disease; oxidative stress; adaptation to heat; meldonium.

В настоящее время климатические воздействия, в частности волны аномально высоких или низких температур, рассматриваются как один из важных факторов, оказывающих негативное влияние на здоровье населения. Наибольший вклад в увеличение общей смертности во время температурных волн вносит смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1—3]. Летняя

жара, даже не выходящая за границы климатической нормы, ассоциируется с увеличением числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и ухудшением качества жизни у больных ССЗ [4]. В частности, пребывание в условиях повышенной температуры окружающей среды может провоцировать увеличение образования активных форм кислорода (АФК), продуктов свободнорадикального окисления (СРО) и развитие окислительного стресса (ОКС) в организме, что ассоциируется с худшей адаптацией к жаре. Роль ОКС в процессах нормальной и патологической адаптации к высоким темпера-

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7:53—59

турам позволяет выдвинуть гипотезу об использовании в качестве адаптогенов препаратов с антиоксидантными свойствами. Одним из них является мельдоний (милдронат, «Фармстандарт») Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что мельдоний снижает уровень продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и тканях за счет активации защитных антиоксидантных ферментов [5]. Адаптогенные свойства препарата объясняются также его способностью восстанавливать равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устранять накопление токсичных продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения, что актуально в условиях повышенной нагрузки, а также общим тонизирующим воздействием на организм. Эти свойства позволяют предположить целесообразность добавления милдроната к базовой терапии ССЗ в период волн жары.

Цель настоящей работы: оценить влияние мельдония на ОКС, состояние гемодинамики и качество жизни больных ССЗ в условиях экстремальных климатических воздействий (летней жары).

Материал и методы

В исследование были включены 56 больных ССЗ в возрасте 38—75 лет, постоянно проживающих в Москве и Московской области. Больные находились на подобранной гипотензивной, антиангинальной, гиполипидемической терапии (табл. 1), которая оставалась неизменной на протяжении периода исследования. В исследование не включали больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) или острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), перенесенными менее 6 мес назад, острым коронарным синдромом, злокачественными новообразованиями, эндокринными заболеваниями в стадии декомпенсации, почечной недостаточностью (содержание креатинина в сыворотке крови >133 мкмоль/л у мужчин и >124 мкмоль/л у женщин), печеночной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью III—IV функ-

ционального класса. Больные методом таблиц были рандомизированы в 2 группы: группа активного ведения (М), в которой помимо стандартной терапии назначали милдронат 250 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки перед едой в течение 3 летних месяцев, и контрольная группа (К), в которой больные получали только стандартную терапию. Группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (см. табл. 1).

Всем больным проводили комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, офисное измерение артериального давления (АД). Больным также предлагали для заполнения визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки качества жизни и специальный опросник для пациентов, подвергшихся влиянию жары. Как конечные точки рассматривались ОИМ, ОНМК, госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи («03»), гипертонические кризы, внеплановые визиты к врачу. Кроме того, нами рассматривалась комбинированная конечная точка (ККТ) — количество нежелательных явлений в период жары (ККТж) и после ее окончания (ККТп) за аналогичный период времени.

ККТ=(ОИМ+ОНМК+госпитализации+внеплановые визиты к врачу+гипертонические кризы+вызовы «03»).

Для оценки уровня ОКС определяли содержание окисленных липопротеидов низкой плотности (окЛНП) в плазме крови, используя иммуноферментный набор MercodiaOxidized LDL ELISA. Содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (преимущественно малоновый диальдегид — МДА) определяли в плазме крови, используя диагностические тест-наборы фирмы «АГАТ». Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах определяли, используя диагностические тест-наборы RANSOD. На основании результатов анализов рассчитывали отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови (для расчетов использовали показатели содержания МДА в нмолях/л и активности СОД в ед/г гемоглобина).

Дизайн исследования. 0 визит (исходный). Май 2012 г. Отбор пациентов и их рандомизация в одну из 2 групп:

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Группа М (мельдоний) n=26	Группа К (контроль) n=30
Возраст, годы	61,8±8,5	61,3±11,3
Пол (муж/жен), абс. число	8/18	13/17
Курение, %	11,5	20
ИМТ, кг/м ²	28,7±4,3	29,5±5,6
Больные ИБС, %	38,5	33,3
Больные АГ, %	88,5	93,3
Больные СД, %	15,4	6,7
Длительность пребывания в условиях жары, дни	9,3±5,3	13,9±14,7
Принимаемые препараты, абс. число (%):		
β-адреноблокаторы	13 (50)	15 (50)
ингибиторы АПФ	10 (38,5)	14 (46,7)
БРА	6 (23,1)	6 (20)
Диуретики	6 (23,1)	6 (20)
АКК	8 (30,8)	11 (33,3)
ААТ	3 (13,6)	6 (20)
Статины	14 (53,8)	17 (56,7)
Нитраты	0	0

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ВАШ — визуальная аналоговая шкала; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокаторы рецепторов 1-го типа к ангиотензину II, АКК — антагонисты кальциевых каналов; ААТ — антагонисты ангиотензина.

Таблица 2. Показатели ОКС у больных, получавших адаптогенный препарат (милдронат) и не получавших его

Показатель	Группа	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх. — 1-й визит	p_1	2-й визит	Δ исх. — 2-й визит	p_2
окЛНП, ед/л	М, $n=26$	71,5 (61,9; 56,9)	77,7 (67,7; 81,6)	5,9 (-2,1; 21,2)	нд	61,7 (56,8; 66,4)**	-8,4 (=19,9; 6,5)	0,04
	К, $n=30$	65,7 (62,9; 83,6)	78,7 (65,4; 86,2)	6,1 (-3,6; 11,0)	нд	62,0 (58,1; 80,6)*	-2,6 (-11,2; 4,8)	нд
МДА нмоль/мг белка	М, $n=26$	2,8 (2,5; 3,2)	3,5 (3,1; 3,9)	0,4 (0,1; 1,2)	0,02	3,5 (3,2; 3,8)	0,7 (-0,2; 0,1)	0,02
	К, $n=30$	2,6 (2,5; 3,4)	3,6 (3,4; 3,7)	0,4 (0,1; 1,0)	<0,1	3,3 (3,0; 3,6)	0,7 (-0,2; 1,0)	нд
СОД, ед/г Нб	М, $n=26$	942,1 (732,6; 1151,7)	957,4 (798,0; 1116,7)	3,8 (-237,6; 199,8)	нд	1047,9 (917,1; 1178,8)	177,6 (-147,9; 359,48)	нд
	К, $n=30$	942,5 (723,5; 1165,2)	802,4 (891,0; 1090,9)	-42,2 (-445,2; 226,3)	нд	1011,4 (891,0; 1268,2)	222,5 (-252,8; 468,0)	нд
МДА/СОД	М, $n=26$	3,0 (3,0; 4,7)	3,7 (3,3; 4,6)	0,6 (-0,4; 1,5)	нд	3,3 (2,8; 3,6)	0,1 (-1,7; 0,3)	нд
	К, $n=30$	2,9 (2,9; 4,8)	3,9 (3,2; 6,5)	1,3 (-0,2; 4,9)	0,049	3,3 (2,8; 3,8)	0,2 (-0,8; 0,7)	нд

Примечание. ОКС — окислительный стресс; окЛНП — окисленные липопротеиды низкой плотности; МДА — малоновый диальдегид; СОД — супероксиддисмутаза; нд — недостоверно.

приема мельдония (милдроната, «Фармстандарт», Россия) и группу контроля. С 01.06.12 — начало приема препарата.

Первый визит был запланирован в случае наступления жары (максимальная температура более 29 °С). Такая температура рассматривается как «пороговая» для жителей зоны умеренного климата [6]. За период с 9 июля по 9 августа 2012 г. температура, равная и превышающая «пороговую», наблюдалась в течение 8 дней (<http://meteoinfo.ru>). В этот период (период жары) осуществляли активный вызов участников исследования и их повторное обследование. Следует отметить, что многие участники исследования в летний период покидали пределы региона, главным образом, выезжая в зону жаркого климата (тропики и субтропики). Таким образом, среднее время пребывания в условиях жары составило в среднем 9,3 дня в группе М и 13,9 дня в группе К, что превысило число жарких дней в Московском регионе (см. табл. 1). Различия по длительности пребывания в условиях жары больных группы активного ведения и группы контроля были статистически незначимы.

Второй визит. Заключительное обследование в сентябре — октябре 2012 г.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0. При анализе достоверности различий средних величин между группами при условии нормального распределения рассчитывали значения t -критерия Стьюдента для независимых выборок в предположении равенства дисперсий и в таблицах приведено p -значение для соответствующей t -статистики. Сравнение значений с распределением признаков, отличным от нормального, проводили с помощью критерия Мак—Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для анализа корреляции использовали метод Спирмена. Сравнение распределения качественных признаков проводили с использованием точного критерия Фишера. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение или умеренно отклоняющиеся от нормального, представляли как $M \pm \sigma$, где M — среднее и σ — стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представляли в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей. Для оценки динамики показателей проводили однофакторный анализ в контрольной и основной группах.

Результаты

Ни во время жары, ни после ее окончания у больных, участвующих в нашем исследовании, не зарегистрировано ни одного тяжелого ССО, такого как ОИМ, ОНМК. У 1 пациента милдронат был отменен из-за побочных эффектов: тошноты, миалгии, артралгии. Других побочных явлений в ходе наблюдения не отмечалось.

Изучаемые показатели, характеризующие ОКС, представлены в табл. 2.

В обеих группах в период жары повышается уровень МДА: достоверно в группе М ($\Delta 0,4$ нмоль/мг белка; $p=0,02$) и на уровне тенденции — в группе К ($\Delta 0,4$ нмоль/мг белка; $p=0,098$), что свидетельствует об активации карбонильного стресса в ответ на стрессогенное воздействие высокой температуры. Причем в группе К после окончания жары его уровень несколько снижается, приближаясь к исходному, тогда как в группе М даже несколько повышается — $\Delta 0,7$ нмоль/мг белка (-0,2; 0,1; $p=0,02$ по сравнению с исходным). Динамика СОД в период жары была разнонаправленной: в группе М уровень этого фермента повышался, тогда как в группе К, напротив, снижался, но изменения были статистически недостоверными в обеих группах. Тем не менее в группе контроля в период жары отмечалось статистически значимое увеличение отношения МДА/СОД, характеризующего окислительный потенциал крови, тогда как у больных, принимавших милдронат, эти изменения были статистически незначимыми (см. рисунок).

Концентрация окЛНП в период жары в обеих группах достоверно не отличалась от исходной. На 2-м визите в группе М уровень окЛНП снизился относительно как исходного ($\Delta -8,4$; $p=0,04$), так и уровня в периода жары ($p < 0,01$). В группе контроля уровень окЛНП на 2-м визите не отличался от исходного, однако был достоверно ниже определяемого в период жары. Уровень окЛНП на 1-м ($r=0,39$; $p=0,03$) и еще в большей степени на 2-м визите ($r=0,51$; $p=0,008$) достоверно коррелирует с числом дней, проведенных больным в зоне жары.

Влияние мельдония на гемодинамические показатели. В табл. 3. представлены гемодинамические показатели в группах сравнения.

У пациентов, получавших мельдоний, отмечалось снижение САД ($\Delta=12,7$ мм рт.ст.; $p=0,02$) и уменьшение ЧСС ($\Delta=4,3$ уд/мин; $p=0,004$) в жару. В сентябре 2012 г.

(2-й визит) уровень АД несколько повысился, однако сохранилась тенденция к снижению САД ($p=0,08$) и ЧСС ($p=0,06$) по сравнению с исходными. У пациентов группы К динамика АД и ЧСС была статистически незначимой. Различия в степени снижения САД на пике жары в группах М и К носят достоверный характер ($p<0,05$).

Влияние мельдония на качество жизни больных. Сравнимые группы не различались по количеству осложнений, как в период жары, так и по ее окончании (табл. 4). Однако прием мельдония ассоциировался с улучшением качества жизни, что отразилось в увеличении оценки по ВАШ ($\Delta+9,4$ балла; $p=0,04$). В группе К такой динамики не прослеживалось (табл. 4).

Выявлена умеренная обратная корреляция между количеством осложнений в жару и уровнем активности СОД на пике жары ($r=-0,390$; $p=0,04$).

Обсуждение

Жара летом 2012 г. не была аномальной ни по продолжительности, ни по интенсивности. Кроме того, больные обеих групп находились на подобранной эффективной терапии и под контролем врачей. Это во многом нивелировало влияние климатических факторов и обеспечивало относительно хорошую переносимость жары пациентами контрольной группы. Тем не менее выявлены некоторые негативные тенденции, свидетельствующие о недостаточно эффективной работе механизмов тепловой адаптации у больных ССЗ. По нашим данным [7], летняя жара провоцирует развитие ОКС у $2/3$ больных ССЗ, что выражается в увеличении содержания как первичных, так и (в большей степени) вторичных продуктов ПОЛ в отсутствие изменений активности фермента, утилизирующего активные формы кислорода (СОД). При этом у пациентов, «чувствительных» к ОКС, отмечена большая частота развития ССО, включая гипертонические кризы, по сравнению с пациентами, у которых отношение МДА/СОД на пике жары, напротив, снижалось. Состояние ОКС фактически отражает соотношение между процессами

генерации АФК, проявлением их токсического действия (прооксидантная система — ПОС) и активностью антиоксидантной системы (АОС) тканей. Соотношение активности АОС и количества продуктов перекисидации может меняться в зависимости от состояния организма, влияния различных факторов среды. В здоровом организме поддерживается сбалансированное соотношение [8]. Стрессорная реакция в норме может и должна сопровождаться кратковременным подъемом АФК. Это обусловлено реакцией адаптации организма к экстремальным условиям, в которых АФК играют роль вторичных мессенджеров, участвуя в передаче сигнальной трансдукции, в экспрессии ряда генов [8]. В результате обеспечивается своевременная мобилизация антиоксидантной защиты, которая обеспечивает снижение уровня реакционно способных соединений, препятствуя тем самым проявлению их токсического действия. Токсическое действие АФК проявляется при состояниях ОКС, который сопровождается резкой интенсификацией свободно-радикальных процессов и снижением активности антиоксидантной защиты и является одним из патогенетических звеньев многих заболеваний, в том числе ССЗ, воспалительных, а также старения организма [9, 10].

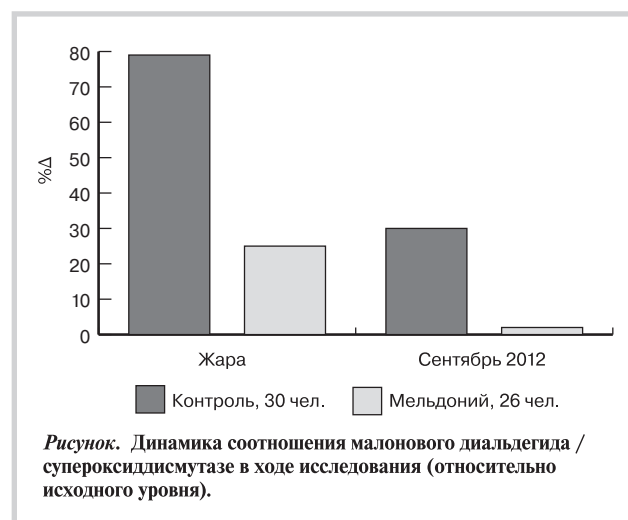


Рисунок. Динамика соотношения малонового диальдегида / супероксиддисмутазе в ходе исследования (относительно исходного уровня).

Таблица 3. Динамика гемодинамических показателей у больных, получавших адаптогенный препарат мельдоний, и не получавших его

Показатель	Группа	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх. — 1-й визит	P_1	2-й визит	Δ исх. — 2-й визит	P_2
САД, мм рт. ст.	М, $n=26$	138,4 (128,1; 148,6)	126,7 (117,4; 156,1)	-12,7 (-28,2; -3,8)*	0,02	129,5 (121,7; 137,4)	-8,8 (-16,0; 1,1)	0,08
	К, $n=30$	130,7 (124,2; 137,2)	128,7 (120,3; 137,2)	-4,9 (-11,4; 1,6)	нд	126,8 (118,6; 135,6)	-5,2 (-14,5; 4,1)	нд
ДАД, мм рт. ст.	М, $n=26$	84,9 (79,5; 90,4)	80,5 (75,9; 85,1)	-5,0 (-10,1; 10,0)	нд	81,6 (76,9; 82,3)	-3,0 (-8,3; 2,3)	нд
	К, $n=30$	78,7 (75,9; 81,4)	80,8 (76,0; 84,5)	1,7 (-7,2; 3,7)	нд	81,3 \pm 5,7	0,4 (-4,9; 5,7)	нд
ЧСС, уд/мин	М, $n=26$	70,5 (65,8; 75,2)	64,3 (61,6; 67,0)	-4,3 (-13,0; 1,0)	0,004	62,7 (62,7; 69,9)	-4,2 (-9,0; 0,0)	0,06
	К, $n=30$	63,8 (56,4; 69,3)	62,4 (57,6; 67,8)	-1,1 (-10,0; 0,0)	нд	64,3 (60,1; 68,5)	-4,2 (-5,0; 4,0)	нд

Примечание. * — $p<0,05$ при сравнении между группами; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 4. Динамика качества жизни и уровня тревожности у больных, получавших адаптогенный препарат мельдоний и не получавших его

Показатель	Группа	Исходно	1-й визит (жара)	Δ исх. — 1-й визит	p_1	2-й визит	Δ исх. — 2-й визит	p_2
Оценка по ВАШ, баллы	М	60,1 (51,1; 69,1)	71,6 (64,7; 78,4)	9,4 (-1,8; 20,6)	0,04	62,1 (54,1; 70,1)	2,0 (-7,9; 11,9)	нд
	К	62,7 (50,6; 74,9)	66,8 (52,9; 88,8)	3,6 (-4,2; 11,4)	нд	65,1 (52,4; 77,7)	3,5 (-5,0; 12,1)	нд

Примечание. ВАШ — визуальная аналоговая шкала.

Таблица 5. Осложнения у больных, получавших адаптогенный препарат мельдоний и не получавших его (по данным опросников, заполняемых на 2-м визите)

Показатель	Мельдоний, n=22	Контроль, n=20
ОИМ/ОНМК	0/0	0/0
Гипертонический криз:		
в жару	0,3 (-0,1; 0,6)	0,5 (-0,4; 1,3)
после жары до 2-го визита	0,1 (-0,1; 1,1)	0,2 (-0,2; 0,5)
Госпитализация по поводу ССЗ:		
в жару	0,0	0,0
после жары до 2-го визита	0,0	0,0
Визиты в поликлинику (внеплановые визиты к врачу):		
в жару	0,5 (-0,1; 1,1)	0,0
после жары до 2-го визита	0,1 (0,0; 0,3)	0,0
Вызов скорой помощи:	0,0	0,3 (-0,1; 0,8)
в жару		
после жары до 2-го визита	0,2 (-0,0; 0,4)	0,3 (-0,1; 0,8)
ККТ:		
в жару	0,6 (0,0; 1,4)	0,4 (-1,3; 3,7)
после жары	0,3 (-0,5; 1,7)	0,3 (-0,5; 1,2)

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

В настоящем исследовании мы подтвердили сдвиг баланса ПОС—АОС в сторону активации прооксидантов во время нахождения в условиях жары, являющейся стрессорным агентом. В обеих группах отмечалось повышение уровней МДА и окЛНП во время жары. Мало того, концентрация окЛНП прямо коррелировала с длительностью пребывания под воздействием высоких температур. Эти закономерности подтверждают роль жары в формировании ОКС у больных ССЗ.

На фоне терапии мельдонием, несмотря на активацию ПОС, отмечалось отсутствие роста МДА/СОД, отмеченного в группе К. Кроме того, к концу исследования в группе М снижались уровни окЛНП ($\Delta -8,4$; $p=0,04$), как и относительно уровня в период жары ($p<0,01$). В группе контроля уровень окЛНП на 2-м визите не отличался от исходного, хотя и был достоверно ниже, чем в период жары. Эти данные подтверждают способность милдроната активировать АОС, что подтверждается ростом активности СОД на пике жары, хотя и статистически незначимым. Ранее экспериментальные исследования показали способность мельдония эффективно предотвращать активацию процессов ПОЛ при ОИМ и адреналиновой миокардиодистрофии. [11]. В клинических исследованиях также отмечалось повышение антиоксидантной защиты, коррелирующей с положительной динамикой клинических проявлений у больных, перенесших ОИМ, при добавлении мельдония к стандартной терапии [12]. У пожилых пациентов с ИБС, принимавших мельдоний, отмечалось снижение уровня продуктов ПОЛ в окЛНП на 33% и повышение устойчивости ЛНП к окислению. При этом в крови больных фиксировали повышение концентрации метаболитов NO в среднем в 1,4 раза [13]. Положительное влияние мельдония на липидный состав крови и функцию эндотелия подтверждено и в ряде других работ [5, 14].

Активность СОД на пике жары отрицательно коррелировала с суммарным числом осложнений в этот период. По всей видимости, это связано со способностью свободных радикалов вызывать развитие дисфункции эндотелия [15]. Дисфункция эндотелия, свойственная больным ССЗ, является одной из причин их худшей адаптации

к высоким температурам, которая препятствует адекватной периферической вазодилатации, необходимой для эффективной терморегуляции. Подтверждением нормализации функции эндотелия на фоне приема мельдония в нашем исследовании стала динамика АД, приближающаяся к реакции на жару здоровых добровольцев [16]. У пациентов, получавших мельдоний, отмечалось снижение САД ($\Delta -12,7$ мм рт.ст.; $p=0,02$) и уменьшение ЧСС ($\Delta -4,3$ уд/мин; $p=0,004$) в жару, что соответствует адаптивным реакциям здорового человека. В сентябре 2012 г. (2-й визит) уровень АД несколько повысился, однако сохранилась тенденция к снижению САД и ЧСС по сравнению с исходными, что, бесспорно, является положительным моментом у больных АГ, которые составили 86,4% всей группы. У пациентов, входящих в группу К, достоверная динамика АД и ЧСС не прослеживалась, что в данном контексте свидетельствует о несовершенстве адаптации больных ССЗ к жаркому климату. Помимо антиоксидантных свойств мельдония его влияние на суточные колебания АД объясняется способностью, стимулируя рецепторы ацетилхолина, вызывать индукцию эндотелиальной NO-синтазы. В результате увеличивается синтез оксида азота (NO). Доказано, например, что использование мельдония в сочетании с традиционной гипотензивной терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента способствует нормализации функции эндотелия, более эффективной коррекции суточных колебаний АД [17]. Мельдоний способствует уменьшению периферического сопротивления сосудов, уменьшает вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином, тормозит агрегацию тромбоцитов [18, 19]. В то же время улучшение энергетического баланса клеток эндотелия может повышать как экспрессию NO-синтазы, так и увеличивать чувствительность барорецепторов и других регуляторных систем, усиливая вазодилатацию. Применение мельдония у больных АГ оказывает позитивное воздействие на центральные механизмы регуляции вегетативной нервной системы [19], что в частности объясняет уменьшение ЧСС в группе М. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о том, что непрерывная и курсовая терапия мельдонием оказывает выраженные антиаггеническое и антидепресс-

сивные действия у пожилых пациентов с АГ и когнитивными нарушениями, т.е. наиболее подверженных влиянию климатических факторов [20]. Мельдоний рекомендован при повышенном умственном напряжении, работе в экстремальных ситуациях, а также для повышения уровня адаптации и скорости восстановительных процессов на фоне аэробных нагрузок у лиц с низким уровнем соматического здоровья [21].

Нормализация АД, оптимизация процессов адаптации и хорошая переносимость лечения закономерно ведут к улучшению качества жизни больных, принимавших мельдоний в летний период, что отразилось на увеличении оценки по ВАШ.

Сведения об авторах:

Институт кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

Научно-диспансерный отдел

Смирнова М.Д. - к.м.н., н.с.

Свирида О.Н. - к.м.н., мл.н.с.

Вицеля М.В. - к.м.н., н.с.

Кузмина А.Е. - к.м.н., ст.н.с.

Агеев Ф.Т. - проф., д.м.н., руков. отдела.

Лаборатория биохимии свободнорадикальных процессов

Тихазе А.К. - д.м.н. проф., вед.н.с.

Коновалова Г.Г. - к.биол.н., ст.н.с.

Ланкин В.З. - д.биол.н., проф., руков. лаборатории.

E-mail: naliya1@yandex.ru

Таким образом, мельдоний может быть рекомендован для использования на фоне базовой терапии в качестве адаптогена у больных ССЗ во время волн жары.

Выводы

1. Мельдоний (милдронат) оказывает антиоксидантное действие.

2. Мельдоний потенцирует действие гипотензивной терапии в период летней жары.

3. Мельдоний может быть использован как адаптоген в период летней жары у больных с умеренным и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. *D'Ippoliti D., Michelozzi P., Marino C.* The impact of heat waves on mortality in 9 European cities: results from the EuroHEAT project. *Envir Health* 2010;9:1—9.
2. *Shakoor H., Madeline O'C., Kosatsky T.* Health effects of hot weather: from awareness of risk factors to effective health protection. *Lancet* 2010;375:856—863.
3. *Чазов Е.И., Бойцов С.А.* Влияние аномального повышения температуры воздуха на смертность населения. *Тер арх* 2012;1:29—36.
4. *Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Свирида О.Н.* и др. Влияние летней жары на состояние здоровья пациентов с умеренным и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваск тер и проф* 2013;4:56—61.
5. *Гордеев И.Г., Бекчиу Е.А., Люсов В.А.* Оценка влияния миокардиальных цитопротекторов на процессы перекисного окисления липидов у больных со стабильной стенокардией до и после хирургической реваскуляризации миокарда. *РКЖ* 2005;3.
6. *Ревич Б.А., Малеев В.В.* Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М: Ленанл 2011;208.
7. *Смирнова М.Д., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К.* и др. Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиол вестн* 2013;1:18—22.
8. *Дубинина Е.Е.* Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. Ст-Петербург: Медицинская пресса 2006;400.
9. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З.* и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА 2008; 21—36.
10. *Арзамасцева Н.Е., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г.* и др. Окислительный стресс у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. *Бюлл экспер биол мед* 2007;2:207—209.
11. *Тюрников П.Ю., Зуева О.Н., Шарова В.Г.* Кардиопротективное действие метаболического препарата Милдронат. *Успехи соврем естествозн* 2004;10:131—132.
12. *Кальвиньш И.Я.* Милдронат — механизм действия и перспективы его применения. Рига 2002;39.
13. *Шабалин А.В., Рагино Ю.И., Любимцева С.А.* и др. Влияние цитопротекции на окислительные процессы и эндотелиальную функцию у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рацион фармакотер в кардиол* 2006;3:32—36.
14. *Тюрников П.Ю.* Влияния Милдроната на показатели липидного профиля и функции эндотелия у больных стабильной стенокардией напряжения. *Фундамент исслед* 2004;4:42—43.
15. *Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K.* et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:2673—2678
16. *Гора Е.П.* Экология человека. М: Дрофа 2007;145.
17. *Хлебодаров Ф.Е., Михин В.П.* Влияние Милдроната на функцию эндотелия, суточный профиль артериального давления и внутрисердечную гемодинамику у больных артериальной гипертензией. *Человек и его здоровье, курский научно-практический вестник* 2009;2:125—129.
18. *Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В.* и др. Клиническая

- эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000;6:69—74.
19. Манухина Е.Б., Мальцев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе. Вестн РАМН 2000;4:16—21.
20. Стаценко М.Е., Недогада С.В., Туркина С.В. и др. Возможности милдроната в коррекции когнитивных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией пожилого возраста. РКЖ 2011;4:45—51.
21. Сафронова Н.С., Буков Ю.А. Влияние милдроната и тренировок аэробной направленности на адаптационные резервы кардиореспираторной системы лиц с низким уровнем соматического здоровья. Спорт мед 2009;1—2:96—100.

Поступила 03.03.14

Окончание. Начало на стр 52

Выставка

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных препаратов, современного медицинского оборудования, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

Е-mail для заявки на участие в научной программе:
programa.cardio@gmail.com

Е-mail для заявки на участие в выставке:
vistavka.cardio@gmail.com

Финансово-административные вопросы по проведению Московского международного Форума кардиологов осуществляет Фонд содействия развитию кардиологии «Кардиопрогресс». 127106, Москва, Гостиничный проезд, дом 6, корпус 2, офис 213,
ИНН/КПП 7715491092/771501001
ОГРН 1127799005179
Банковские реквизиты 40703810938120000359 ОАО «Сбербанк России» г. Москва, БИК 044525225 к/с 30101810400000000225

Ответственный — вице президент Фонда Мамедов Мехман Ниязи оглы действующий на основании доверенности от 10.04.2012 г.

mmamedov@mail.ru
телефон 8 926 228 3309

Проживание

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Форума гостиницах «Спутник», «Салют» и др. Официальным туроператором (бронирование гостиниц, организация трансфера и культурная программа) является Московский Деловой Центр. По вопросам бронирования гостиницы, трансфера и культурной программы обращаться к Семериковой Татьяне
тел./факс +7 495 781 35 18 ext. 129, e-mail: tatyana@moscowbc.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для тех участников Форума, которые оплатили стоимость брони.

Регистрация

Регистрационные взносы для участия делегатов в работе IV Международного форума кардиологов и терапевтов не требуются.

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА**IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
Москва, 24—26 марта 2015 г.**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____ Имя _____

Отчество _____ Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Полный адрес места работы, включая почтовый индекс _____

_____ Домашний адрес с индексом _____

Телефон: _____ служебный, с кодом города _____

_____ домашний, с кодом города _____

Факс с кодом города _____ E-mail _____

Просьба поставить отметку в соответствующих квадратах:

Нуждаетесь ли Вы в гостинице: да нет

Тип номера: одноместный одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 3 марта 2015 г по электронному адресу: registraciya.cardio@gmail.com

Кардиопротективные возможности препарата мельдоний при вторичной профилактике после чрескожных коронарных вмешательств у больных с документированной ишемией миокарда

Н.П. ЛЯМИНА, Е.В. КОТЕЛЬНИКОВА, Э.С. КАРПОВА, Е.А. БИЗЯЕВА, В.Н. СЕНЧИХИН, Т.П. ЛИПЧАНСКАЯ

ФГБУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздрава России, 410028 Саратов, ул. Чернышевского, д.141

Cardioprotective Capabilities of Drug Meldonium in Secondary Prevention After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Documented Myocardial Ischemia

N.P. LYAMINA, E.V. KOTELNIKOVA, E.S. KARPOVA, E.A. BIZYAEVA, V.N. SENCHIHIN, T.P. LIPCHANSKYA

Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov, Chernyshevskogo str., 141, 410028 Saratov, Russia

Цель исследования — анализ цитопротективных возможностей препарата мельдоний при использовании его для формирования кардиопротективного эффекта в комплексе мероприятий вторичной профилактики с целью сокращения сроков реабилитации пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при документированной ишемии миокарда. Пациенты со стабильной формой ишемической болезни сердца ($n=35$) в возрасте ≤ 65 лет с неполной реваскуляризацией через 6 мес после ЧКВ и положительным результатом пробы с физической нагрузкой (ПФН) были рандомизированы 1:1 в группы контролируемых физических тренировок (КФТ) с интенсивностью 80% и продолжительностью 2 нед (10 КФТ): 1-я группа ($n=17$; $53,9 \pm 6,2$ года) и 2-я группа ($n=18$; $56,1 \pm 4,8$ года). Пациентам 1-й группы дополнительно к КФТ назначали мельдоний в дозе 1000 мг/мл внутривенно. В 1-й группе на фоне дополнительной терапии мельдонием наблюдалось достоверное увеличение продолжительности КФТ от 15 ± 2 до 32 ± 7 мин к 10-й КФТ ($p < 0,05$). Показатель максимального потребления кислорода после 10 интенсивных КФТ увеличился до $20,8 \pm 1,06$ мл/кг/мин по сравнению с исходным ($18,6 \pm 1,1$ мл/кг/мин; $p < 0,05$) и контрольной группой ($18,5 \pm 1,5$ мл/кг/мин, $p < 0,05$). Показаны уменьшение максимальной депрессии сегмента ST с $-0,18 \pm 0,1$ до $-0,10 \pm 0,2$ мкВ, увеличение продолжительности нагрузки с 364 ± 22 с до 556 ± 29 с и пороговой ЧСС со 118 ± 12 уд/мин до 132 ± 5 уд/мин; уменьшение времени восстановления сегмента ST до исходного уровня (385 ± 32 и 242 ± 22 с). Итоговый уровень свободных жирных кислот в группе КФТ + цитопротектор достоверно отличался от показателя в группе контроля ($0,248 \pm 0,047$ и $0,265 \pm 0,031$ ммоль/л; $p < 0,05$). Включение в схему лечебно-реабилитационных мероприятий после ЧКВ цитопротектора мельдония потенцирует кардиопротективный эффект интенсивных КФТ, что подтверждается позитивной динамикой электрокардиограммы и биохимических маркеров ишемии миокарда.

Ключевые слова: физическая реабилитация, интенсивные физические нагрузки, чрескожное коронарное вмешательство, свободные жирные кислоты, мельдоний.

The purpose of research — analysis of capabilities in cytoprotective drug meldonium, in complex in the cardioprotective effect of secondary prevention after percutaneous coronary intervention (PCI). Patients with stable coronary heart disease ($n=35$) aged ≤ 65 years with incomplete revascularization at 6 months after PCI and positive exercise test (SFI) were randomized 1:1 to groups controlled physical training (CPT) with intensity 80% and a duration of 2 weeks (10 SFI): group 1 ($n=17$; $53,9 \pm 6,2$ years) and group 2 ($n=18$; $56,1 \pm 4,8$ years). Patients in Group 1, in addition to SFI meldonium administered at a dose of 1000 mg/ml intravenously. In the 1st group on the background meldonium adjunctive therapy showed a significant increase in the duration from 15 ± 2 to 32 ± 7 min for the 10th CPT ($p < 0.05$). Index of maximum oxygen consumption after 10 intense CPT increased to 20.8 ± 1.06 ml/kg/min compared to baseline (18.6 ± 1.1 ml/kg/min, $p < 0.05$) and the control group (18.5 ± 1.5 ml/kg/min, $p < 0.05$). Use of meldonium was also associated with decrease of maximum ST-segment depression (from -0.18 ± 0.1 to -0.10 ± 0.2 mV), increases of exercise duration (from 364 ± 22 to 556 ± 29 s) threshold heart rate (from 118 ± 12 to 132 ± 5 bpm), decrease of time of ST segment recovery to baseline (from 385 ± 32 to 242 ± 22 s, $p < 0.05$). Final level of free fatty acids in the meldonium group was significantly lower than that in the control group (0.248 ± 0.047 vs. 0.265 ± 0.031 mg/dl). Inclusion of meldonium in complex treatment after PCI potentiates cardioprotective effect of intensive CPT as evidenced by the positive dynamics of ECG and biochemical markers of myocardial ischemia.

Key words: physical rehabilitation; intensive exercise; percutaneous coronary intervention; free fatty acids; meldonium.

Важной частью терапевтического ведения пациентов после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) являются долговременные программы вторичной профилактики и реабилитации пациентов, предполагающие системный подход к заболеванию и оказывающие доказанное влияние на заболеваемость и смертность, а также характеризующиеся эффективностью затрат [1, 2]. Центральным компонентом таких программ традиционно являются физические тренировки (ФТ),

позиционируемые в настоящее время как самостоятельное ценное лекарство, уровень воздействия которого при ишемической болезни сердца (ИБС) сопоставим с применением лекарственных препаратов основных групп [3]. Оказывая корригирующее влияние на патогенетические факторы ИБС, ФТ способствуют замедлению прогрессирования заболевания, снижению вероятности сердечно-сосудистых осложнений и потребности в повторной реваскуляризации [4].

Доступность комплексных реабилитационно-профилактических программ остается недостаточной во всем мире, а доля участия в них пациентов с ИБС — постоянно низкой [5]. Состояние системы реабилитации в нашей стране

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 60—65

в настоящее время не позволяет рассчитывать на необходимую преемственность длительного восстановительного лечения. Словом, ситуация диктует необходимость новых решений, направленных на совершенствование реабилитационных методов, повышение их эффективности у пациентов кардиологического профиля и расширение показаний к: 1) сокращению продолжительности программ физической реабилитации путем изменения параметров ФТ (интенсивности, продолжительности); 2) использованию ФТ высокой интенсивности; 3) использованию методов цитопротекции миокарда (физических, фармакологических).

Данные об эффективности интенсивных физических нагрузок (ИФН) у пациентов со значительным поражением коронарных артерий свидетельствует о повышении физической работоспособности при их использовании и безопасности даже при мощности более 90%, что обеспечивает адаптацию пациента в более короткие сроки. Наряду с этим не получено данных о взаимосвязи показателя максимального потребления кислорода (МПК) как основного показателя работоспособности, с возрастом участников, количеством ФТ, исходной толерантностью к физической нагрузке [6]. Это позволяет использовать ИФН у пациентов разного возраста, с различной исходной работоспособностью в непродолжительных программах физической реабилитации. Вопросы безопасности пациентов с тяжелыми вариантами течения ИБС могут быть решены путем усиления контроля состояния пациента во время тренировок с использованием ИФН.

Другое, уже известное направление повышения эффективности ФТ — использование негемодинамических антиишемических эффектов препаратов метаболического и цитопротективного действия в составе стандартной лекарственной терапии ИБС. Возросший интерес к этому направлению в клинической практике обусловлен появлением лекарственных препаратов прямого цитопротективного действия; в этом плане физическая реабилитация может рассматриваться как наиболее эффективная область применения цитопротекторов миокарда [7].

Современные цитопротекторы обладают как энергооптимизирующими (кислородсберегающими), так и антиоксидантными свойствами, позволяющими корригировать основные патогенетические звенья функциональных нарушений миокарда при ишемии. В связи с этим становится возможным их использование не только в лекарственной терапии, но и в комплексной реабилитации пациентов с ИБС, имеющих доказательства «остаточного бремени ишемии» после ЧКВ.

Высокая антиишемическая эффективность препарата мельдоний при стабильной ИБС характеризуется увеличением продолжительности ФТ, времени достижения и глубины депрессии сегмента ST [8]. Обладая избирательным окислением жирных кислот за счет торможения синтеза и поступления в клетку карнитина, мельдоний ограничивает окисление только длинноцепочечных жирных кислот, не оказывая при этом токсического действия на процессы митохондриального дыхания за счет свободного проникновения короткоцепочечных ЖК в митохондрии [9]. Таким образом, становится возможным использование уровня свободных жирных кислот (СЖК) как количественного маркера тяжести ишемии в процессе метаболической

коррекции патофизиологических изменений, вызываемых комплексом реабилитационных терапевтических мероприятий в ситуации неполного восстановления коронарного кровотока после ЧКВ.

Цель исследования: анализ цитопротективных возможностей препарата мельдоний при использовании его для формирования кардиопротективного эффекта в комплексе мероприятий вторичной профилактики с целью сокращения сроков реабилитации пациентов после ЧКВ, имеющих документированную ишемию миокарда.

Материал и методы

Исследование организовано как проспективное открытое контролируемое продолжительностью 14 дней. Проведение исследования согласовано с локальным этическим комитетом ФГБУ «Сар НИИК» Минздрава России.

Критериями отбора являлись стабильная ИБС, возраст не старше 65 лет, наличие неполной анатомической реваскуляризации после ЧКВ, положительный результат теста с физической нагрузкой.

Критерии исключения: неконтролируемая артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA, фракция выброса менее 45%, клинически значимые нарушения ритма сердца, сахарный диабет, тяжелые цереброваскулярные и сопутствующие заболевания, поражение опорно-двигательного аппарата.

В исследование первоначально вошли 68 пациентов через 6 мес после выполнения процедуры ЧКВ (коронарного стентирования), имеющие ангиографические признаки анатомически неполной реваскуляризации миокарда и электрокардиографические признаки ишемии по результатам пробы с физической нагрузкой (ПФН).

ПФН на тредмиле (протокол Bruse) проводили для оценки толерантности к физической нагрузке (ТФН) и наличия/отсутствия ишемии миокарда. Оценивали продолжительность нагрузки (мин), максимальный уровень потребления O_2 (мл/кг/мин), максимальную частоту сердечных сокращений — ЧСС (уд/мин), уровень депрессии сегмента ST (мВ), число отведений электрокардиограммы — ЭКГ с депрессией сегмента $ST \geq 0,1$ мВ. Критерием положительного результата считали развитие депрессии сегмента $ST \geq 0,1$ мВ при наличии/отсутствии симптомов дискомфорта в грудной клетке.

Для оценки ангиографической динамики состояния коронарного русла после ЧКВ у пациентов с электрокардиографическими признаками ишемии миокарда использовали результаты мультиспиральной компьютерной коронарографии (МСКТ-КГ). Под анатомически неполной реваскуляризацией миокарда подразумевали отсутствие гемодинамически значимых стенозов (50% и более) в крупных коронарных артериях при наличии в коронарном русле гемодинамически значимых стенозов средних и/или мелких по калибру артерий, или пограничных по выраженности стенозов крупных ветвей [10]. Включение результатов МСКТ-КГ в перечень показателей для распределения в группы пациентов с документированной ишемией миокарда при наличии неполной анатомической реваскуляризации позволило выделить пациентов с необходимостью повторной реваску-

ляризации (необходимость повторного ЧКВ, проведение аортокоронарного шунтирования — АКШ) и пациентов с возможностью использования консервативной тактики и комплексных реабилитационно-профилактических мероприятий, в том числе ФТ.

После получения информированного согласия пациентов ($n=35$) дополнительно к стандартным лекарственным рекомендациям и советам по изменению образа жизни назначали контролируемую врачом программу физической реабилитации с использованием контролируемых ФТ (КФТ) высокой (80%) интенсивности в условиях кабинета реабилитации ФГБУ «СарНИИК» Минздрава России.

Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы физической реабилитации: 1-ю группу ($n=17$; средний возраст $53,9\pm 6,2$ года) и 2-ю группу, контрольную ($n=18$; средний возраст $56,1\pm 4,8$ года). В соответствии с современными рекомендациями по ведению пациентов после ЧКВ, все участники исследования получали оптимальную лекарственную терапию, включая комбинированную антиагрегантную [11]. Программа физической реабилитации пациентов 1-й группы включала КФТ высокой интенсивности (80% от пороговой мощности) на беговой дорожке «АТЕМ» в количестве 10 ежедневных занятий. Продолжительность тренирующей нагрузки определялась временем достижения депрессии сегмента ST и/или возникновением симптомов стенокардии. Дополнительно к стандартной лекарственной терапии пациентам этой группы назначался ежедневно препарат мельдоний (идринол, ЗАО ФармФирма «Сотекс», Россия) в дозе 1000 мг/мл внутривенно перед КФТ в течение 2 недель.

Пациенты 2-й группы выполняли аналогичную программу КФТ, но без дополнительного включения мельдония. Интервал между занятиями не превышал 48 ч в обеих группах.

Контроль безопасности проведения КФТ включал непрерывный мониторинг ЭКГ, динамику общего состояния, артериального давления, ЧСС, биохимических маркеров повреждения (тропонина, миоглобина, МВ-КФТ, натрийуретического пептида) и ишемии миокарда — СЖК (диагностический набор DiaSys Diagnostic Systems).

Эффективность реабилитационных программ оценивали после окончания курса (10 КФТ) по динамике показателей, характеризующих уровень адаптации к физической нагрузке: максимальному уровню потребления O_2 (МПК), продолжительности нагрузки, максимальной ЧСС на пике нагрузки. МПК (мл/кг/мин) рассчитывали по формуле Карпмана [12]: $МПК = (1,7 \times \text{пороговая мощность} \times 6 + 1240) / \text{масса тела}$. Эффективность кардиопротекции наряду с клиническими и электрокардиографическими критериями ишемии миокарда включала оценку динамики уровня СЖК в ходе курса КФТ. У всех участников исследования проводили контроль уровня СЖК до начала исследования, после 1-й, 5 и 10-й КФТ.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Statistica 6. Рассчитывали средние величины (M) и стандартную ошибку средних (m). Сравнение средних величин проводили с использованием t -критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По данным коронарографии, проведенной до процедуры ЧКВ, все пациенты имели многососудистое поражение. Основными причинами неполной реваскуляризации после ЧКВ являлись наличие исходных окклюзионно-стенотических поражений (у 8 пациентов), наличие пограничных стенозов крупных ветвей (у 17), наличие стенозов средних и/или мелких коронарных артерий (у 10). Клинико-ангиографические характеристики пациентов представлены в табл. 1. Так, среднее число пораженных коронарных артерий через 6 мес после ЧКВ, по данным МСКТ-КГ, было сходным в обеих группах ($1,5\pm 0,8$ и $1,2\pm 0,4$ сосуда) и представлено остаточными стенозами (26,5%) и пограничными стенозами (73,5% пациентов), остающимися без динамики в течение 6 мес после ЧКВ.

Симптомы дискомфорта в грудной клетке через 6 мес после ЧКВ имелись примерно у 50% пациентов, включенных в исследование. Бессимптомная ишемия миокарда документирована при проведении ПФН и в меньшей степени при холтеровском мониторинговании ЭКГ (ХМ-ЭКГ). Так, суммарная продолжительность депрессии сегмента ST, выявленной при ХМ-ЭКГ, была незначительной ($8,2\pm 5,3$ и $7,3\pm 2,8$ мин/сут), что объясняется традиционно низкой чувствительностью метода в отношении выявления ишемии при использовании общепринятых критериев [13, 14]. Исходно регистрировалась незначительная эктопическая активность, оцениваемая в исследовании с целью безопасности назначаемых КФТ (см. табл. 1).

Все включенные в исследование имели ТФН в диапазоне средней функциональной способности при наличии положительного результата ПФН. Показатель МПК, используемый как критерий аэробной мощности нагрузки, составил $18,6\pm 1,1$ и $16,2\pm 1,3$ мл/кг/мин соответственно в 1-й и 2-й группах при средней продолжительностью нагрузки (316 ± 12 и 318 ± 19 с) и длительном периоде восстановления (385 ± 32 и 356 ± 28 с).

В ходе короткого курса ИФН в 1-й группе на фоне дополнительной терапии идринолом наблюдалось достоверное увеличение продолжительности КФТ от исходных 15 ± 2 до 32 ± 7 мин к 10-й КФТ ($p < 0,05$). При оценке показателей эффективности в этой группе основной критерий — МПК после проведения 10 интенсивных КФТ достоверно увеличился до $20,8\pm 1,06$ мл/кг/мин по сравнению с исходным уровнем $18,6\pm 1,1$ мл/кг/мин ($p < 0,05$). Аналогичная динамика наблюдалась и при анализе других показателей нагрузочного теста, также демонстрирующих повышение функциональной способности пациентов этой группы (табл. 2).

Анализ показателей, характеризующих ишемию миокарда, демонстрировал уменьшение максимальной депрессии сегмента ST с $-0,18\pm 0,1$ до $-0,10\pm 0,2$ мкВ, сопровождающегося увеличением продолжительности времени нагрузки с 316 ± 12 до 483 ± 19 с и пороговой ЧСС со 118 ± 12 до 132 ± 5 уд/мин; уменьшением времени восстановления сегмента ST до исходного уровня (385 ± 32 и 242 ± 22 с).

Во 2-й группе к концу 10-й КФТ также отмечалось увеличение продолжительности КФТ от исходных 16 ± 5 до 22 ± 2 мин к 10-й КФТ. Показатели эффективности характеризовались увеличением времени контрольной

нагрузки с 318 ± 19 до 385 ± 24 с при достоверном повышении МПК до $18,5 \pm 1,5$ мл/кг/мин.

Контролируемый уровень маркеров повреждения, включавших тропонин, миоглобин, МВ-КФТ и натрийуретический пептид, находился в пределах референтных значений в обеих группах. Не зарегистрировано ни одного сердечно-сосудистого осложнения. Уровень приверженности КФТ составил 100%.

Анализ сравнительной эффективности коротких курсов ИФН в группах показал преимущество интенсивных КФТ на фоне дополнительного применения мельдония (табл. 2). Это относилось к показателю МПК, достоверное повышение которого в 1-й группе ($20,8 \pm 1,06$ мл/кг/мин) по сравнению с контрольной группой ($18,5 \pm 1,5$ мл/кг/мин; $p < 0,05$) свидетельствовало об увеличении функциональных возможностей сердца, связанных с применением комбинированного действия КФТ совместно с мельдонием.

Особого внимания заслуживала динамика уровня СЖК как одного из маркеров преходящей ишемии миокарда, контроль которого производился с целью биохимического подтверждения антиишемического и цитопротективного эффектов [15]. Наряду с динамикой электрокардиографических признаков ишемии миокарда,

результатом проведения короткого курса КФТ (10 занятий) явилось снижение уровня СЖК под влиянием ИФН в обеих группах физической реабилитации (см. рисунок). Так, в 1-й группе тенденция к снижению отмечалась уже после 5 КФТ ($0,248 \pm 0,047$ ммоль/л против исходных $0,328 \pm 0,051$ ммоль/л; различия недостоверны), достигнув достоверных различий ($0,191 \pm 0,026$ ммоль/л; $p > 0,05$) к окончанию курса КФТ. Кроме того, итоговый уровень СЖК в группе комбинированного воздействия КФТ+цитопротектор достоверно отличался от показателя в группе, выполнявшей КФТ аналогичной интенсивности без использования идринола ($0,191 \pm 0,016$ ммоль/л против $0,265 \pm 0,031$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Обсуждение

Известно, что процедура ЧКВ улучшает прогноз у пациентов с тяжелой ишемией миокарда в виде снижения риска смерти или развития инфаркта миокарда после вмешательства [16]. Высокая клиническая эффективность в отдаленном периоде наблюдения гарантируется при условии использования тактики анатомически полной и функционально адекватной реваскуляризации [17]. Тактика выбора

Таблица 1. Исходная клиничко-инструментальная характеристика пациентов, включенных в исследование

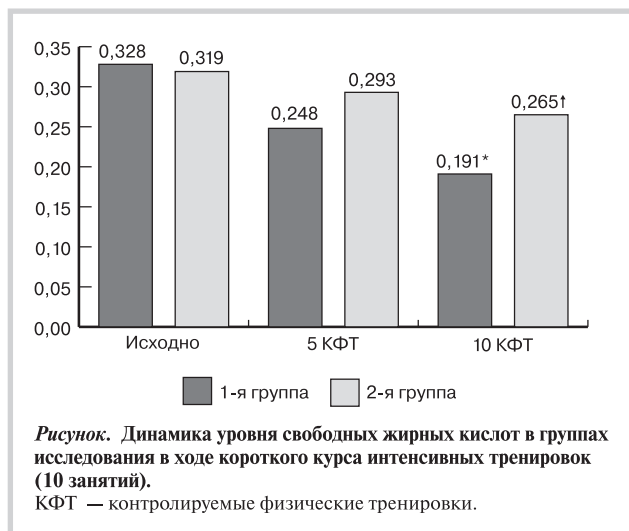
Показатель	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=18)
Возраст, годы	$53,9 \pm 6,2$	$56,1 \pm 4,8$
Среднее число пораженных коронарных артерий до ЧКВ	$3,2 \pm 0,4$	$2,8 \pm 0,5$
Среднее число пораженных коронарных артерий через 6 мес после ЧКВ	$1,5 \pm 0,8$	$1,2 \pm 0,4$
Симптомы дискомфорта в грудной клетке после ЧКВ, абс. (%)	7 (41)	9 (50)
Безболевая ишемия миокарда после ЧКВ, абс. (%)	8 (47)	9 (50)
Результаты ПФН на тредмиле		
Продолжительность фазы нагрузки, с	316 ± 12	318 ± 19
Толерантность к физической нагрузке, МЕ	$7,1 \pm 1,5$	$6,9 \pm 1,3$
Максимальный уровень потребления O_2 , мл/кг/мин	$18,6 \pm 1,1$	$18,2 \pm 1,3$
Продолжительность восстановления сегмента ST, с	385 ± 32	356 ± 28
Максимальная депрессия сегмента ST, мВ	$-0,18 \pm 0,1$	$-0,17 \pm 0,4$
Число отведений с депрессии сегмента ST, n	$2,2 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$
Максимальная ЧСС, уд/мин	118 ± 12	122 ± 5
Результаты ХМ-ЭКГ		
Наличие эктопической активности, по данным ХМ-ЭКГ, % за сутки:		
желудочковой	$0,8 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,3$
наджелудочковой	$3,3 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,1$
Суммарная продолжительность депрессии сегмента ST, мин	$8,2 \pm 5,3$	$7,3 \pm 2,8$

Примечание. Здесь и в табл. 2: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ПФН — проба с физической нагрузкой; ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование ЭКГ; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Сравнительная эффективность курсов КФТ в исследуемых группах, по данным ПФН

Показатели		1-я группа (n=17)	2-я группа (n=19)
Максимальный уровень потребления O_2 , мл/кг/мин:	Исходно	$18,6 \pm 1,1$	$18,2 \pm 1,3$
	После 10 КФТ	$20,8 \pm 1,06^*$	$18,5 \pm 1,5^{**}$
Продолжительность фазы нагрузки, с	Исходно	316 ± 12	318 ± 19
	После 10 КФТ	$483^* \pm 19$	$385 \pm 24^{**}$
Продолжительность восстановления, с	Исходно	385 ± 32	356 ± 28
	После 10 КФТ	242 ± 22	335 ± 19
Максимальная депрессия сегмента ST, мВ	Исходно	$-0,18 \pm 0,1$	$-0,17 \pm 0,5$
	После 10 КФТ	$-0,10 \pm 0,2$	$-0,13 \pm 0,3$
Число отведений с депрессией сегмента ST ≥ 1 мм	Исходно	$2,2 \pm 0,3$	$2,1 \pm 0,4$
	После 10 КФТ	$1,3 \pm 0,3^*$	$2,0 \pm 0,3$
Максимальная ЧСС, уд/мин	Исходно	118 ± 12	122 ± 5
	После 10 КФТ	132 ± 5	125 ± 3

Примечание. Различия достоверны ($p < 0,05$) * — по сравнению с исходным значением; ** — по сравнению со значением в группе.



«симптом-зависимого» стеноза при неполной коронарной реваскуляризации у пациентов с многососудистым поражением зачастую характеризуется снижением непосредственного клинического успеха [11] и требует активной вторичной профилактики и реабилитации.

Проведение планового клинического обследования через 6 мес после ЧКВ в нашем исследовании преследовало 2 цели: 1) оценку наличия, изменения степени (тяжести) ишемии, объема работы в МПК, времени нагрузки и достигнутой ЧСС, поскольку эти показатели тесно связаны с так называемым остаточным бременем ишемии и коррелируют с физической активностью пациента в повседневной жизни [18]; 2) оценка соотношения риска и пользы, связанных с проведением ИФН у пациентов с неполной реваскуляризацией.

До сих пор в литературе нет достаточных данных о безопасности тренировок у пациентов, перенесших ЧКВ, тем более высокой интенсивности. Поэтому в нашем исследовании вопросам риска, связанного с физическими нагрузками, было уделено много внимания. Так, при наличии положительного результата ПФН в программе физической реабилитации включались пациенты, не имеющие на момент включения критериев высокого риска, по данным неинвазивного нагрузочного тестирования [19]. Возможность проведения КФТ у этих пациентов определялась также ангиографическими данными: у большинства пациентов имелись пограничные стенозы ветвей второго порядка, которые, как известно, на фоне адекватной лекарственной терапии и мероприятий вторичной профилактики длительное время могут оставаться неизменными [20]. И, третий момент, сроки включения (6 мес после ЧКВ) были выбраны с учетом минимальной вероятности поздних сердечно-сосудистых осложнений [20].

Выбор интенсивности ФТ у пациентов после ЧКВ с документированной ишемией, индуцированной ПФН, был сделан в соответствии с Европейскими рекомендациями [11], согласно которым интенсивность может соответствовать 70–85% от ЧСС, ассоциирующейся с ишемией. Другим весомым аргументом в пользу выбора ИФН были результаты современных исследований, согласно которым КФТ высокой интенсивности (70–95%) оказывают достоверно

более значительное влияние на уровень ТФН по сравнению с умеренными (60%), сокращая общее время физической реабилитации [21]. Кроме того, использованное в исследовании комбинированное воздействие в виде сочетания короткого курса (10 занятий) интенсивных КФТ и фармакологической цитопротекции (идринол 1000 мг/сут) было направлено не столько на повышение физической работоспособности, сколько на обеспечение безопасности КФТ у такой тяжелой категории пациентов, как лица после ЧКВ с документированной ишемией.

Особое внимание при планировании исследования было уделено вопросам безопасности проведения КФТ. Контроль маркеров повреждения и преходящей ишемии, постоянный в течение всего периода КФТ мониторинг ЭКГ снабжали врача не только информацией о необходимых параметрах, но и способствовали формированию высокой (100%) приверженности пациента ежедневным тренировкам.

Согласно современным данным [22], проведение коротких интенсивных курсов КФТ (от 2 нед) оказывает сопоставимое влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность по сравнению с продолжительными (3 мес). Выбранная в нашем исследовании продолжительность курса КФТ (10 занятий) была нацелена на получение результата в более короткие по сравнению с традиционными сроки. Включение идринола 1000 мг/сут в протокол исследования способствовало достоверному приросту аэробной мощности физической нагрузки в виде повышения МПК по сравнению с исходным уровнем и уровнем в группе контроля. С учетом небольшой продолжительности курса физической реабилитации достижение такого уровня ТФН можно считать сопоставимым по эффективности с длительными КФТ средней интенсивности, результаты которых были опубликованы ранее [23].

Не менее важным результатом воздействия КФТ+цитопротектор явилась реальная возможность позитивного влияния на уровень преходящей ишемии миокарда, позволившая не только провести эффективный курс ИФН без сердечно-сосудистых осложнений, но и повлиять на показатели функциональной активности пациентов. Полученное в исследовании увеличение продолжительности КФТ, сопровождавшееся достоверным улучшением функциональных показателей, характеризующих ишемию миокарда, подтверждалось достоверной динамикой уровня СЖК, свидетельствующей об эффективности предложенного пути физической реабилитации пациентов после ЧКВ, имеющих документированную ишемию миокарда.

Выводы

Проведение интенсивных контролируемых физических тренировок у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств с документированной ишемией миокарда является безопасным при соответствующем контроле показателей гемодинамики, маркеров повреждения и ишемии миокарда, мониторинге электрокардиограммы.

Использование комбинированного воздействия в виде сочетания интенсивных контролируемых физических тренировок и фармакологической цитопротекции способствует повышению физической работоспособности у пациентов после чрескожных коронарных вмешательств с документи-

рованной ишемией даже при выполнении коротких курсов (10 контролируемых физических тренировок) физической реабилитации.

Включение в схему лечебно-реабилитационных мероприятий после чрескожных коронарных вмешательств

цитопротектора мельдония (идринола) потенцирует кардиопротективный эффект интенсивных контролируемых физических тренировок, что подтверждается позитивной динамикой электрокардиографических и биохимических маркеров преходящей ишемии миокарда.

Сведения об авторах:

ФГБУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздрава РФ

Лямина Н.П. – д.м.н., проф., зам. директора Института по науч. работе.

Котельникова Е.В. – к.м.н., ст.н.с.

Карпова Э.С. – к.м.н., мл.н.с.

Бизяева Е.А. – аспирант

Сенчихин В.Н. – к.м.н., ст.н.с.

Липчанская Т.П. – к.м.н., н.с.

E-mail: lyana_n@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Balady G.J., Ades P.A., Bittner V.A.* Referral, enrollment, and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2011;124:2951–2960.
2. *Papadakis S., Oldridge N.B., Coyle D.* et al. Economic evaluation of cardiac rehabilitation: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:512–520.
3. Physical activity guidelines advisory committee (PAGAS). Physical activity guidelines advisory committee report. 2008. Washington DC, US, Department of health and human services 2008.
4. *Taylor R.S., Brown A., Abraham S.* et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: a systematic review. *Am J Med* 2004;116:682–697.
5. *Kotseva K., Wood D., De Backer G.* et al. EUROASPIRI III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur Cardiovasc Prev Rehab* 2009;16:121–137.
6. *Meyer P., Guiraud T., Gauda M.* et al. High-intensity aerobic interval training in a patient with stable angina pectoris. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:83–86.
7. *Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А.* Антиоксидантный эффект кардиопротектора Милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Рос кардиол журн* 2009;1:31–37.
8. *Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Хегай С.В.* Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *Рос кардиол журн* 2009;2:54–58.
9. *Стаценко М.Е., Туркина С.В., Толстов С.Н.* Место р-fox-ингибиторов свободных жирных кислот — в комбинированной терапии сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рос кардиол журн* 2011;2:102–110.
10. *Dauerman H.L.* Reasonable Incomplete Revascularization. *Circulation* 2011;123:2337–2340.
11. *Wijns W., Kolh P., Danchin N.* et al. European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Guidelines on myocardial revascularization: the task Force on myocardial revascularization of the European society of cardiology (ESC) and the European Society of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
12. *Корнеев Н.В., Давыдова Т.В.* Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. *Медика* 2007;128.
13. *Lualdi J.C., Douglas P.S.* Considerations in the Selection of Noninvasive Testing for the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Cardiol Rev* 1998;6:278–289.
14. *Струтынский А.С., Глазунов А.Б., Банзелюк Е.Н.* и др. ЭКГ. Роль и место в XX веке. Диагностика нарушений перфузии миокарда. *Сердце* 2011;1: 43–52.
15. *Кремнева Л.В.* Свободные жирные кислоты и сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в диагностике ишемии и инфаркта миокарда. *Клин фармакол и тер* 2010;3:72–75
16. *Shaw L.J., Berman D.S., Maron D.J.* et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008;117:1283–1291.
17. *Hannan E.L., Racz M., Holmes D.R.* et al. Impact of completeness of percutaneous coronary intervention revascularization on long-term outcomes in the stent era. *Circulation* 2006;113:2406–2412.
18. *Fihn S.D., Cardin J.M., Abrams J.* et al. ACCF/AHA/ACP/FCP/AATS/PCNA/SCAI/SNS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–e164.
19. Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. *Кардиоваск тер и проф* 2011;6:3–28.
20. *Pijls N.H.J., Fearon W.F., Tonino P.A.L.* et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; Werkum J.W. et al. Predictors of Coronary Stent Thrombosis: The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1399–1409.
21. *Wisloff U., Stoylen F., Loennechen J.P.* et al. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval Training Versus Moderate Continuous Training in Heart Failure Patients: A Randomized Study. *Circulation* 2007;115:3086–3094.
22. *Сумин А.Н.* Актуальные вопросы физической реабилитации в кардиологии на рубеже десятилетий. *Лечебное дело* 2011;4:43–49.
23. *Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Липчанская Т.П.* и др. Реабилитационно-профилактические мероприятия с включением физических тренировок в коррекции факторов риска у больных ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств. *Вопр курортол, физиотер и леч физкультуры* 2010;6–9.

Поступила 08.03.14

Дефицит магния и нарушения регуляции тонуса сосудов

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Н.В. ЮДИНА, Е.Ю. ЕГОРОВА, А.Н. ГРОМОВ, Т.Р. ГРИШИНА
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, 153012 Иваново, Шереметевский пр., 8

Magnesium Deficiency and Dysregulation of Vascular Tone

O.A. GROMOVA, I.Yu. TORSHIN, N.V. YUDINA, E.Yu. EGOROVA, A.N. GROMOV, T.R. GRICHINA
Ivanovo State Medical Academy, avenue Sheremetyevsky, 8, 153012 Ivanovo, Russia

Дефицит магния связан с нарушениями сосудистого тонуса двунаправленно и может приводить как к повышенному, так и к пониженному артериальному давлению (АД). В статье анализируются данные исследований по взаимосвязи между параметрами АД и уровнем магния в крови. Рассмотрена доказательная база по применению препаратов магния для коррекции тонуса сосудов.

Ключевые слова: гипомагниемия, артериальное давление, систематический анализ, сульфат магния, оротат магния.

Magnesium deficiency is associated with impaired vascular tone bidirectionally and can lead to both an abnormal increase and abnormal lowering of blood pressure. This article analyzes studies on the relationship between blood pressure parameters and the level of magnesium in the blood. Evidence base for the use of magnesium for correction of vascular tone is presented.

Keywords: hypomagnesemia; blood pressure; systematic analysis; magnesium sulfate; magnesium orotate.

Кардиопротекторные свойства магния обусловлены комплексным влиянием иона Mg^{2+} на состояние сердечно-сосудистой системы: воздействием на тонус сосудов (и, следовательно, регуляцию артериального давления — АД) [1]; ритм сердца — дефицит магния ассоциирован с аритмиями [2]; энергетический метаболизм сердца [3], тромбообразование и тромболитизис [4], обмен жиров [5] и формирование атеросклеротических бляшек на сосудистой стенке [6, 7]. В статье подробно разобраны клинические аспекты применения в кардиологии как сульфата магния (внутривенно), так и пероральных форм магния в виде органических солей (оротат магния, цитрат магния, аспарат магния и др.), которые проиллюстрированы во многих доказательных исследованиях [8–10].

Важно помнить, что обеспеченность организма магнием достоверно ассоциирована с продолжительностью жизни. Например, в исследовании Nurses' Health Study ($n=88\ 375$) дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС, диагноз I46.1 по МКБ-10). За 26 лет наблюдений зарегистрировано 505 случаев ВСС. Относительный риск ВСС был значительно ниже у женщин в квартили с самым высоким потреблением магния (>345 мг/сут) по сравнению с самым низким потреблением (<261 мг/сут) риск ВСС был снижен на 37% (относительный риск — ОР 0,63 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,44 до 0,91). Более высокие уровни магния в плазме крови также были достоверно ассоциированы со значительным снижением риска ВСС: по сравнению с квартилем пациенток с самыми низкими уровнями магния в плазме (менее 0,79 ммоль/л) у пациенток в квартиле с самыми высокими (более 0,88 ммоль/л) риск ВСС был снижен почти в 5 раз (ОР 0,23 при 95% ДИ от 0,09 до 0,60). При этом возрастание уровней магния в плазме на каждый 0,1 ммоль/л соответствовало снижению риска на 41% при 95% ДИ от 15 до 58% [11].

Экспериментальные и клинические исследования свидетельствовали о большой роли обеспеченности организма магнием для поддержания оптимального тонуса сосудов. В эксперименте диеты, обогащенные магнием (в том числе повышенное содержание магния в питьевой воде), нормализовали АД на минералокортикоид-солевых моделях артериальной гипертензии (АГ) [12] (в частности, за счет воздействия на активность эндотелина-1 [13, 14]) и нормализовали агрегацию тромбоцитов [15]. Пероральный прием магния в эксперименте снижает АД на моделях преэклампсии, вызванной длительной блокадой синтеза оксида азота [16].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа данных клинических исследований ролей магния в поддержании нормального, физиологического АД. Кроме того, последовательно рассматриваются взаимосвязь между уровнем магния и электролитным балансом, гипомагниемией и сосудистым тонусом, сопутствующими АГ заболеваниями, клинико-эпидемиологические данные по взаимосвязи гипомагниемии с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Рассмотрены вопросы диагностики гипомагниемии, влияния магния на фармакодинамику антигипертензивных препаратов и результаты клинических работ по использованию пероральных форм магния в кардиологии для нормализации АД.

Магний, электролиты и микроэлементный баланс

С точки зрения молекулярной физиологии, ионы магния и кальция, натрия и калия являются электролитами фундаментального характера, посредством которых поддерживается электролитный баланс всего организма. Соотношения Na:K, Mg:Ca имеют фундаментальное значение для поддержания баланса всех макро- и микроэлементов. Магний имеет особое значение в поддержании уровней основных электролитов натрия и калия в диапазоне нормы. Пероральный прием магния предотвращает развитие алкогольной АГ за счет сокращения внутри-

клеточной концентрации натрия, вызываемого активацией Mg-зависимых Na/K-насосов [17]. Проведенный нами ранее систематический анализ показал, что калийсберегающие свойства магния могут осуществляться посредством таких молекулярных компонентов, как АТФ-чувствительные выпрямительные калиевые каналы, Na/K-АТФазы и их регуляторный белок SIK1, транспортер SLC12A3 и WNK-киназы [18].

Исследование с участием 60 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и 100 лиц контрольной группы показало, что соотношения Ca:Mg, K:Mg и Na:K у пациентов с ОИМ были значительно выше, чем в контроле ($p < 0,001$). Анализ уровней электролитов как предикторов ОИМ методами машинного обучения позволил установить пороговые значения соотношений, оптимальные для наиболее точной диагностики, — Na:Mg (40,9), Ca:Mg (3,4) и K:Mg (2,7) [19].

Терапия АГ в сочетании с железодефицитной анемией (ЖДА) представляет особую сложность. Поэтому определенный интерес вызывает взаимосвязь уровней магния с уровнями гемоглобина. Например, в группе 184 пациентов с АГ установлены корреляции более высоких уровней магния в плазме с более высокими уровнями гемоглобина ($r=0,155$; $p=0,037$), альбумина ($r=0,180$; $p=0,018$) и с более низким пульсовым АД ($r=-0,156$; $p=0,035$) [20]. В то же время в крупном проспективном исследовании COSM ($n=36882$; 45–79 лет) показано, что недостаточное потребление железа, причем именно в сочетании с недостаточным потреблением кальция, магния и цинка, соответствовало 3-кратному повышению риска развития ОИМ (ОР 3,0 при 95% ДИ от 1,43 до 5,82) [21].

Результаты этих исследований подтверждены в недавно проведенном скрининге магниевых статусов у россиян ($n=2000$; 18–90 лет). Наличие клинических признаков дефицита магния соответствовало 7-кратному повышению риска развития ЖДА, уровни магния плазмы крови менее 0,80 ммоль/л — 2-кратному риску ($p=5,8 \cdot 10^{-6}$), а уровни магния в эритроцитах менее 1,50 ммоль/л — 5-кратному повышению риска ЖДА [22].

Взаимосвязь между ЖДА и дефицитом магния обусловлена, вероятно, алиментарным фактором. Например, низкое потребление зеленolistных растений характерно как для дефицита магния, так и для дефицита фолатов, необходимых для осуществления биологических функций железа. Низкое потребление зеленolistных растений также соответствует дефициту витамина С и биофлавоноидов (витамин Р), необходимых для усвоения железа из желудочно-кишечного тракта [23].

Магний оказывает позитивное влияние на гомеостаз ультрамикрорезультата рублидия. Рублидий является иммуномодулятором, и нарушения обмена рублидия ассоциированы с хроническим воспалением. Обмен рублидия связан с магниезависимым транспортным белком Na/K-АТФазой, нарушения активности которого приводят к гипертензии и формированию катаракты. В эксперименте магнидефицитная диета в течение 7 нед приводила к значительному снижению концентрации магния в сыворотке крови. При этом отмечено резкое снижение поглощения эритроцитами рублидия, что способствует возникновению рублидиевого дефицита в организме [24].

Гипомагниемия и сосудистый тонус: клинические исследования

Дефицит магния и ранняя АГ у подростков. Элементарный статус подростков 15–18 лет ($n=176$) с высоким нормальным АД характеризуется снижением содержания магния и калия и накоплением натрия, токсичных и условно-токсичных микроэлементов. При этом у девушек чаще наблюдаются гипоэлементарные состояния Mg, K, Zn, Cr, Mn, Br, As, Al при увеличении содержания Na, Sn, Sb; у юношей преобладают гиперэлементарозы Na, Sn, Sb, Ba, P при снижении содержания K, Br, Cr. При АГ у юношей гипоэлементарные состояния дополняются дефицитами магния, рублидия и цинка.

Дефицит магния при АГ у беременных. В сроке до 20 нед беременности изучен макро- и микроэлементарный статус у 68 женщин (25 — с хронической АГ, 31 женщины с нормотензивной беременностью — контроль). Хроническая АГ определялась как повышение систолического АД (САД) более 140 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) более 90 мм рт.ст., зарегистрированное до наступления беременности или в сроке до 20 нед гестации. Макро- и микроэлементарный статус беременных с хронической формой АГ характеризуется недостаточностью магния и калия на фоне избытка натрия [25, 26].

Дефицит магния и астения. В ходе исследования взаимосвязи пониженного АД и дефицита магния собраны данные по 145 антропометрическим и клинико-лабораторным параметрам для 130 участников (19 ± 1 год, 119 девушек, 11 юношей), включая 100 пациентов с установленным диагнозом вегетососудистой дистонии (ВСД) (МКБ-10 — G.90.9). Для пациентов с ВСД были характерны *выраженное снижение АД* (САД $98,08 \pm 4,42$ мм рт.ст., контроль, $116,50 \pm 4,20$; $p=8,90 \cdot 10^{-27}$; ДАД $55,28 \pm 3,43$ мм рт.ст., контроль — $72,07 \pm 4,04$; $p=9,27 \cdot 10^{-26}$) на фоне повышения плотности β -адренорецепторов на эритроцитах (« β -АРМ» > 18 , что соответствует симпатикотонии; $p=1,04 \cdot 10^{-4}$) [27].

Важно отметить, что *пациенты с ВСД характеризовались систематическими нарушениями электролитного баланса*: уровни 4 основных электролитов — Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} — в плазме крови, эритроцитах и в суточной моче у пациентов с ВСД были достоверно ниже, чем у здоровых участников (см. таблицу). Данным лабораторных исследований соответствовали результаты оценки клинической картины дефицита минералов: балльные оценки дефицита магния, калия и кальция были также достоверно выше у пациентов с ВСД. Недостаточность магния и калия коррелировала с астенической конституцией пациентов с ВСД, снижением мышечной силы и гипотонией [27].

Заболевания, сочетающиеся с АГ и диагнозом Е61.2 «Недостаточность магния». Результаты крупного скринингового обследования пациентов лечебных стационаров, поступивших в медицинские учреждения 7 регионов России ($n=2000$), свидетельствуют о высокой частоте сочетания сниженного уровня магния в крови и ряда заболеваний. В исследованной когорте пациентов установлено преобладание сочетанных состояний: среднее число диагнозов МКБ-10 на одного пациента составило

Таблица. Клинико-лабораторные показатели пациентов с ВСД (n=100) и без ВСД (n=30) на день «0» [27]

Параметр	ВСД	Без ВСД	p
Mg, ПК, 0,7—1,2 ммоль/л	0,74±0,28	0,89±0,17	3,92·10 ⁻³
Mg, ЭР, 1,65—2,65 ммоль/л	1,26±0,77	1,90±0,30	6,76·10 ⁻⁶
K, ЭР, 70,4—112 ммоль/л	50,85±6,22	86,37±8,67	6,19·10 ⁻²⁵
Na, ПК, 135—152 ммоль/л	131,38±8,18	143,51±4,49	2,44·10 ⁻¹¹
Ca, ПК, 2,2—2,7 ммоль/л	2,08±0,11	2,33±0,22	9,47·10 ⁻⁷
Mg (моча), 73—122, ммоль/сут	67,73±8,24	100,26±21,26	1,07·10 ⁻⁹
K (моча), 1,5—3,5, ммоль/сут	1,31±0,09	2,77±0,74	4,44·10 ⁻¹²
Na (моча), 3,0—5,0, ммоль/сут	3,21±0,76	3,96±0,52	3,49·10 ⁻⁶
Ca (моча), 100—200, ммоль/сут	122,86±37,57	153,34±33,39	3,24·10 ⁻⁴
Mg, опросник	8,73±2,16	4,30±1,49	1,67·10 ⁻¹⁵
K, опросник	14,00±2,18	3,67±1,79	1,73·10 ⁻³²
Ca, опросник	4,83±1,68	3,70±1,29	1,14·10 ⁻³
Динамометрия, П, 25—33 кг	21,68±3,95	30,27±5,23	3,56·10 ⁻¹⁰
Динамометрия, Л, 23—30 кг	20,38±4,28	27,73±6,33	7,32·10 ⁻⁷
САД, мм рт.ст.	98,08±4,42	116,50±4,20	8,90·10 ⁻²⁷
ДАД, мм рт.ст.	55,28±3,43	72,07±4,04	9,27·10 ⁻²⁶

Примечание. ВСД — вегетососудистая дистония; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

1,9±1,3 диагноза (при 95% ДИ от 1 до 6). Уровни магния были обратно пропорциональны числу диагнозов, т.е. более высокие уровни магния соответствовали более низкому числу сочетанных состояний у пациента. Уровень магния в плазме менее 0,80 ммоль/л ассоциирован со статистически значимым повышением риска развития многочисленных заболеваний и патологических состояний, в том числе судорог (R56.8), пароксизмальной тахикардии (I47.9), пролапса митрального клапана (I34.1), нестабильной стенокардии (I20.0), эссенциальной АГ (I10), избыточной массы тела (E66.3), ожирения (E66), инсулиннезависимого сахарного диабета (СД) с осложнениями (E11.7, E11.8) [22].

Важно отметить, что в ходе скрининга выявлено сочетание АГ (I10 «Эссенциальная первичная гипертензия») с такими заболеваниями, как E11.7 «Инсулиннезависимый сахарный СД: с множественными осложнениями» (ОШ 3,89; $p=2,3\cdot 10^{-5}$); E66.3 «Избыточная масса тела» (ОШ 2,53; $p=2,5\cdot 10^{-3}$); F43.0 «Острая реакция на стресс» (ОШ 2,79; $p=4,6\cdot 10^{-4}$); I20.9 «Стенокардия неуточненная» (ОШ 5,76; $p=1,3\cdot 10^{-15}$) и с уровнями магния в плазме крови менее 0,80 ммоль/л (ОШ 1,50; $p=1,4\cdot 10^{-2}$) [22]. Заметим, что все перечисленные выше заболевания, в том числе АГ, сочетаются с диагнозом E61.2 «Недостаточность магния».

Гипомагниемия и риск развития ССЗ: клинико-эпидемиологические данные

Более высокие уровни магния в суточной моче соответствует снижению риску развития АГ. Среди участников исследования PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease; $n=5511$; 28—75 лет) за 8 лет наблюдений у 1172 участников была зарегистрирована АГ (САД ≥ 140 мм рт.ст., ДАД ≥ 90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов). При увеличении уровня магния в суточной моче на каждые 1 ммоль/л отмечено снижение риска развития АГ в

среднем на 10% после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, употребление алкоголя, семейный анамнез [1] (рис. 1).

Заметим, что цитируемые в данной работе исследования указывают на существование несомненной дозозависимой взаимосвязи между уровнями магния в плазме/сыворотке крови и риском развития ССЗ, в том числе АГ. Возникает вопрос, каким образом следует диагностировать гипомагниемия с практической точки зрения, т.е. при каком уровне магния в крови врачу следует «бить тревогу». Исследование, проведенное на основе базы данных ИМБД (База данных института микроэлементов), позволило систематически исследовать этот вопрос на основе данных для группы россиян репродуктивного возраста ($n=689$; 20—45 лет) [28]. Анализ показал, что риск развития таких ССЗ, как АГ, гипотония, пролапс митрального клапана, пароксизмальная тахикардия и других, прогрессивно возрастает уже при снижении уровней магния в плазме крови менее 0,80 ммоль/л. При уровнях магния в плазме менее 0,70 ммоль/л риск развития рассматриваемых ССЗ достоверно возрастает в 2—5 раз, что указывает на необходимость использования порогового уровня не менее 0,80 ммоль/л для ранней диагностики гипомагниемии.

Магний и фармакодинамика отдельных антигипертензивных препаратов

Содержание магния и кальция в скелетных мышцах у добровольцев (пациентов с АГ) является предиктором отклика на антигипертензивную терапию лизиноприлом и бендрофлуазидом. В группе 37 пациентов с АГ, получавших один из этих препаратов в течение 6 мес, исследовано содержание магния в биоптатах скелетных мышц до начала терапии. Соотношение между концентрациями магния и кальция в биоптатах мышц до лечения коррелировало с эффективностью терапии: более высокое соотношение

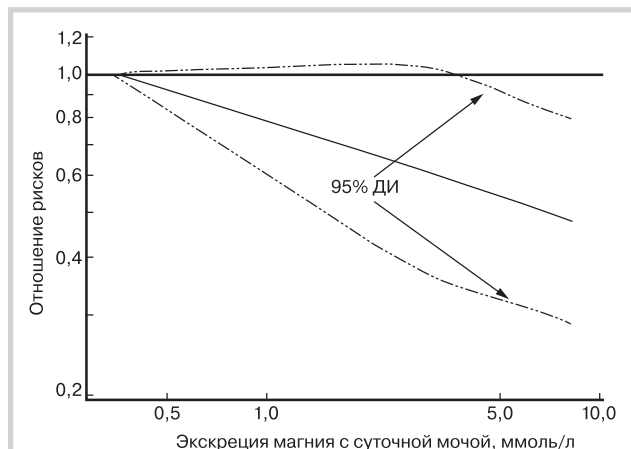


Рис. 1. Исследование PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease).

1172 случая артериальной гипертонии за 8 лет, $n=5511$, возраст от 28 до 75 лет. Установлено снижение риска гипертонии на 10% при увеличении уровня магния в суточной моче на 1 ммоль/л [1]. Здесь и на рис 2–3: ДИ — доверительный интервал.

Mg:Ca соответствовало более выраженной нормализации АД у пациентов ($r=0,38$; $p<0,02$) [29].

Пероральный прием препаратов магния пациентами, получавшими диуретики, нормализует уровни магния и калия в скелетных мышцах. В группе добровольцев (76 пациентов с АГ), получавших диуретики в течение 1–17 лет, уровни магния, калия и Na/K-насосов в скелетных мышцах были значительно ниже по сравнению контрольной группой ($n=31$). После приема препаратов магния в течение 6 мес уровни магния, калия и Na/K-насосов нормализованы у большинства пациентов [30].

Мета-анализ 9 рандомизированных исследований показал, что *пероральный прием препаратов магния оптимизирует действие антигипертензивных препаратов.* Длительный (6 мес и более) прием антигипертензивных средств в сочетании с препаратами магния (не менее 230 мг/сут) приводил к достоверному снижению АД. При использовании магния в дозах более 460 мг/сут эффект нормализации АД был максимален [31].

Пероральный прием препаратов органического магния способствует снижению АД при АГ в группе пациентов ($n=92$), получавших антигипертензивную терапию на начало исследования (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, диуретики), в течение 6 мес и более. Дополнение курса лечения приемом препаратов магния (320 мг/сут, не менее 2 мес) было ассоциировано с дополнительным снижением САД на 15–20 мм рт.ст. и ДАД на 5–9 мм рт.ст. в сторону нормы. Частота жалоб пациентов, в том числе на перебои, покалывание и боли в области сердца, нервозность, нарушение сна, раздражительность и плаксивость была достоверно снижена на фоне приема препаратов магния на основе органических солей [32].

Мета-анализ 7 рандомизированных исследований ($n=135$) показал, что пероральный прием магния способствует более выраженной нормализации АД (САД 155 мм рт.ст.) у пациентов с АГ, принимаю-

щих антигипертензивные препараты (в среднем дополнительно на –19 мм рт.ст. при 95% ДИ от –14 до –22; $p<0,0001$) [33].

Клинические исследования пероральных форм магния в кардиологии: препараты магния *per os* и АГ

Пероральный прием препаратов магния эффективен для предотвращения повышенного АД во время беременности. Прием препаратов магния (300 мг/сут, цитрат магния) женщинами с первой беременностью, начиная с 25-й недели, был ассоциирован с более низким АД к 37-й неделе (72 мм рт.ст. — магний, 77 мм рт.ст. — контроль; $p=0,031$) [34].

Пероральный прием органической формы магния (магния аспарат гидрохлорид, 480 мг/сут Mg^{2+} , 6 мес) также способствует снижению АД в группе женщин 35–77 лет ($n=91$) с умеренной АГ. При приеме аспартата магния ДАД достоверно снизилось в среднем на –3,4 мм рт.ст. ($p=0,003$) [35].

Пероральный прием препаратов органического магния снижает амбулаторное АД у пациентов с АГ. В группе 48 пациентов с неосложненной АГ 24 пациента принимали пироглутамат магния (600 мг/сут Mg^{2+} , 12 нед) в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, а 24 пациента вошли в контрольную группу. Прием магния соответствовал снижению среднесуточного САД ($-5,6\pm 2,7$, контроль, $-1,3\pm 2,4$ мм рт.ст.; $p<0,001$) и ДАД ($-2,8\pm 1,8$, контроль, $-1\pm 1,2$ мм рт.ст.; $p=0,002$) [36].

Мета-анализ 22 рандомизированных исследований ($n=1173$) показал, что *прием пероральных препаратов магния (средняя доза 410 мг/сут при 95% ДИ от 120 до 973 мг/сут) ассоциирован с достоверным снижением САД на 3–4 мм рт.ст. и ДАД на 2–3 мм рт.ст., причем эффект усиливался при употреблении магния более 370 мг/сут* [37].

Пероральный прием органических солей магния улучшает функцию сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов с СД. В исследовании 60 пациентов с СД старше 65 лет 30 человек принимали Mg-пироглутамат (368 мг/сут эл. магния), а 30 вошли в контрольную группу. Прием препарата магния привел к значительному улучшению поток-опосредованной дилатации (от $3,3\pm 3,6$ до $8,4\pm 3,9\%$; $p<0,05$) по тесту с ацетилхолином [38].

Пероральный прием препарата магния снижает повышенное АД у пациентов с СД и АГ и в рамках другого рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования ($n=82$, 40–75 лет). Пациенты в группе «случай» принимали 450 мг/сут элементарного магния ($2,5$ г/сут $MgCl_2$) в течение 4 мес, в контрольной группе — только стандартную терапию. При приеме магния установлено достоверное снижение САД ($-20,4\pm 15,9$ мм рт.ст., контроль, $-4,7\pm 12,7$ мм рт.ст., $p=0,03$) и ДАД ($-8,7\pm 16,3$, контроль, $-1,2\pm 12,6$ мм рт.ст., $p=0,02$). Кроме того, прием магния способствовал нормализации липидного состава крови: повышались уровни липопротеинов высокой плотности в сторону середины интервала нормы ($+0,1\pm 0,6$ ммоль/л, контроль, $-0,1\pm 0,7$ ммоль/л, $p=0,04$) [39].

Эффективность включения препаратов магния *per os* в стандартные схемы лечения АГ подтверждена в ряде мета-анализов. *Мета-анализ 12 рандомизированных исследований (n=545) показал эффективность перорального приема препаратов магния в течение 8–26 нед для контроля АГ у взрослых (САД >140 мм рт.ст. или ДАД >85 мм рт.ст.). По сравнению с плацебо прием препаратов магния приводил к статистически значимому снижению повышенного ДАД (в среднем на –2,2 мм рт.ст. при 95% ДИ от –3,4 до –0,9) [40] (рис. 2).*

Мета-анализ 20 рандомизированных клинических исследований (n=1220) подтвердил эффективность воздействия препаратов магния *per os* в дозе 400 мг/сут (95% ДИ от 240 до 960 мг/сут) для снижения повышенного АД. Мета-анализ позволил установить дозозависимый эффект магния: при увеличении употребления магния на каждые 240 мг/сут САД снижалось в среднем на –4,3 мм рт.ст. (при 95% ДИ от –6,3 до –2,2 мм рт.ст.; $p < 0,001$), ДАД — на –2,3 мм рт.ст. (при 95% ДИ от –4,9 до –0,1; $p = 0,08$) [41] (рис. 3).

О кардиологическом использовании оротата магния

Фундаментальные исследования показали, что оротат магния является кардиопротектором *in vitro* и *in vivo* [42]. Исследования позволили установить комплексное воздействие оротата магния на функцию сердечно-сосудистой системы. Не только магний, но и оротовая кислота улучшают энергетический метаболизм миокарда, особенно после недавно перенесенного инфаркта. При этом в случае использования оротата магния также повышаются уровни «энергосодержащих» пуриновых и пиримидиновых фосфатов, а печенью стимулируется выпуск уридина в кровотоки (что способствует восполнению истощенного при ишемии депо пиримидинов и пуринов в кардиомиоцитах). Оротат магния улучшает исход инфаркта миокарда, уменьшает тяжесть хронической дисфункции

миокарда, повышает переносимость физической нагрузки у пациентов с ишемической болезнью сердца [43]. Результаты хемоинформационного анализа молекулы оротата магния показали, что оротат-анион оказывает выраженное кардиопротекторное действие [44].

В частности, оротат магния успешно используется в лечении АГ у беременных. В исследовании группы 150 беременных с АГ и дисплазией соединительной ткани (ДСТ) отмечено достоверное снижение выраженности симптоматики ДСТ, АГ, более благоприятное течение беременности и более частое успешное родоразрешение [45].

Длительный прием оротата магния (1500 мг/сут в течение 3 мес, по 2 курса в год в течение 15 лет) приводил к существенному улучшению состояния пациентов с пролапсом митрального клапана (n=31). Отмечено значительное сокращение среднего и максимального ритма сердца, числа эпизодов тахикардии, продолжительности интервалов QTc, пароксизмальных, наджелудочковых и желудочковых экстрасистол. Кроме того, выявлено достоверное снижение в сторону нормы повышенного САД и ДАД, снижение риска симпатикотонии в 2 раза и риска дисбаланса симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы в 5 раз [46].

Клинико-инструментальное обследование показало, что длительный прием оротата магния (50 мг/сут в течение 1-й недели, затем 25 мг/сут, в течение 4 мес) приводит к улучшению состояния подростков с такими формами ДСТ сердца, как пролапс митрального клапана и аномальные хорды сердца (chordae tendineae). Важно отметить, что в исследовании получено достоверное улучшение показателей гемодинамики, эхографии, ритма сердца и АД [47].

Заключение

Гипотензивный эффект внутривенного сульфата магния используется при оказании неотложной помощи пациентам

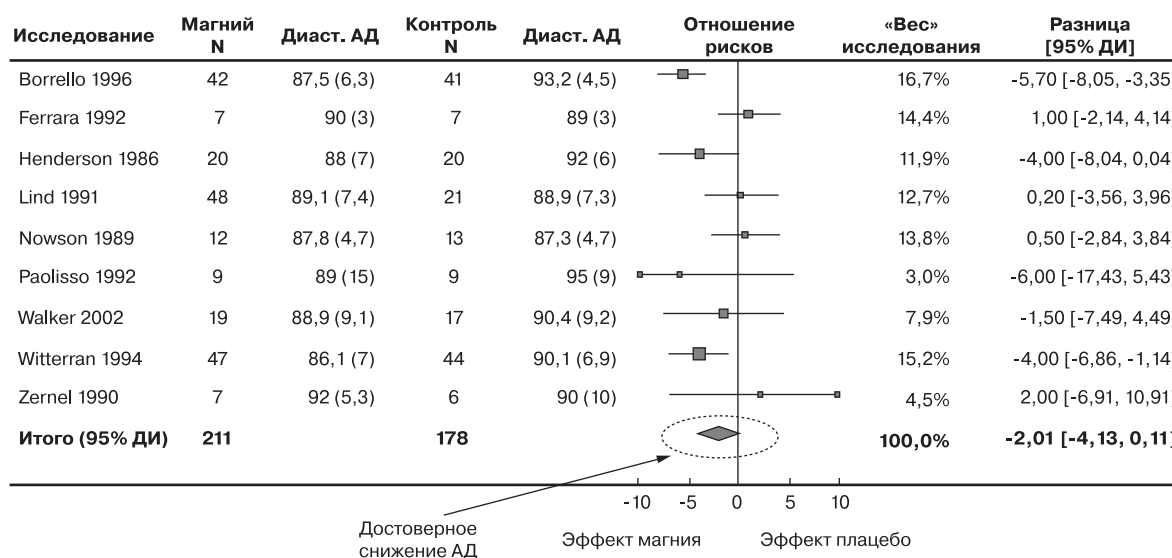
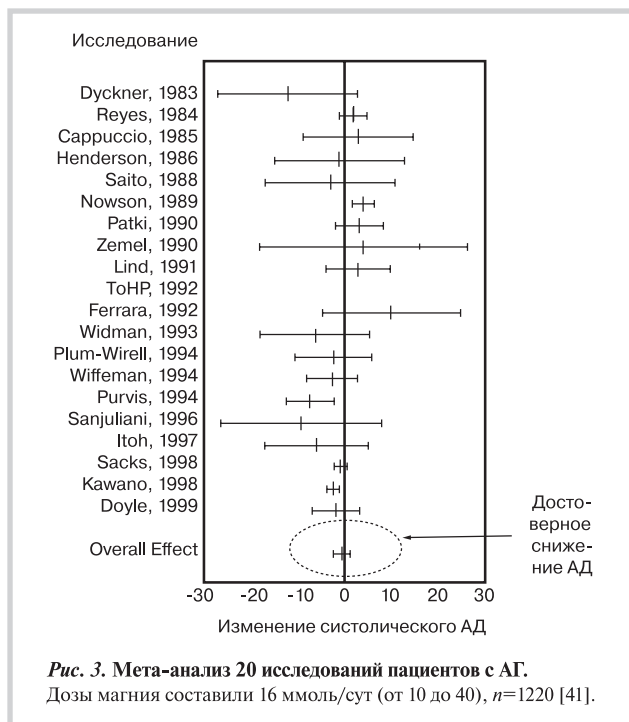


Рис. 2. Результаты мета-анализа 12 исследований по АГ и прием препаратов магния.

Диастолическое АД достоверно снижалось на 2 мм рт.ст. (n=545) [41]. Здесь и на рис.3: АГ — артериальная гипертензия.



с гипертоническими кризами и при артериальной гипертензии повсеместно и на протяжении десятиков лет. Однако такой подход образно можно сравнить с тушением пожара. Прием органических солей магния *per os* часто упускается из вида и поэтому является неиспользуемым резервом антигипертензивной терапии. Мета-анализы показали, что прием органических солей магния *per os* (оротат магния, аспарагинат магния и др.) характеризуется самостоятельным антигипертензивным эффектом. Дополнение препаратами магния терапии β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента позволяет не только достичь более выраженного антигипертензивного действия этих препаратов, но и минимизировать их побочные эффекты (например, проаритмический и проатерогенный). В случае же сочетанного использования с диуретиками включение препаратов магния позволяет потенцировать и диуретический эффект, а также предотвращает развитие гипомагниемии вследствие усиленных потерь магния с мочой. Калийсберегающий эффект магния позволяет избежать такого опасного состояния, как гиперкалиемия, которая возникает при длительном использовании препаратов калия с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или у пациентов с нарушениями функции почек.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

Громова О.А. - д.м.н., проф. кафедры.

Гришина Т.Р. - д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Егорова Е.Ю. - к.м.н., доцент, докторант кафедры.

Юдина Н.В. - аспирант кафедры.

Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

Торшин И.Ю. - к.физ.-мат.н., ст.н.с.

Вычислительный центр им. А.А. Дородницына РАН, Москва

Громов А.Н. - ст.н.с.

Email: unesco.gromova@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Joosten M.M., Gansevoort R.T., Mukamal K.J., Kootstra-Ros J.E. Urinary magnesium excretion and risk of hypertension: the prevention of renal and vascular end-stage disease study. *Hypertension* 2013;61:1161–1167.
2. Misialek J.R., Lopez F.L., Lutsey P.L., Alonso A. Serum and dietary magnesium and incidence of atrial fibrillation in whites and in African Americans — Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circ J* 2013;77:323–329.
3. Vester E.G. Clinico-electrophysiologic effects of magnesium, especially in supraventricular tachycardia. *Herz* 1997;22:40–50.
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Рудаков К.В. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина. *Рос вестн акуш-гин* 2009;6:75–80.
5. Guerrero-Romero F. Serum magnesium in the metabolically-obese normal-weight and healthy-obese subjects. *Eur J Intern Med* 2013;24:639–643.
6. Ma J., Folsom A.R., Melnick S.L. et al. Associations of serum and dietary magnesium with cardiovascular disease, hypertension, diabetes, insulin, and carotid arterial wall thickness: the ARIC study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. J Clin Epidemiol* 1995;48:927–940.
7. Chiuvе S.E., Sun Q., Curhan G.C. Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000114.
8. Woods K.L., Fletcher S., Roffe C., Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2) *Lancet* 1992;339:1553–1558.
9. Shiga T., Wajima Z., Inoue T., Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;117:325–333.
10. He K., Liu K., Daviglus M.L. Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation* 2006;113:1675–1682.
11. Chiuvе S.E., Korngold E.C., Januzzi J.L. Jr et al. Plasma and dietary magnesium and risk of sudden cardiac death in women. *Am J Clin Nutr* 2011;93:253–260.
12. Laurant P., Kantelip J.P., Berthelot A. Dietary magnesium supplementation modifies blood pressure and cardiovascular function in mineralocorticoid-salt hypertensive rats but not in normotensive rats. *J Nutr* 1995;125:830–841.

13. *Berthon N., Laurant P., Hayoz D.* et al. Magnesium supplementation and deoxycorticosterone acetate—salt hypertension: effect on arterial mechanical properties and on activity of endothelin-1. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:553—561.
14. *Whitworth J.A.* Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure in deoxycorticosterone acetate-induced hypertension in rats. *J Hypertens* 2000;18:1877.
15. *Kh R., Khullar M., Kashyap M.* et al. Effect of oral magnesium supplementation on blood pressure, platelet aggregation and calcium handling in deoxycorticosterone acetate induced hypertension in rats. *J Hypertens* 2000;18:919—926.
16. *Pandhi P., Saha L., Malhotra S.* Effect of oral magnesium supplementation on experimental pre-eclampsia induced by prolonged blockade of nitric oxide synthesis in pregnant rats. *Indian J Exp Biol* 2002;40:349—351.
17. *Hsieh S.T., Sano H., Saito K.* et al. Magnesium supplementation prevents the development of alcohol-induced hypertension. *Hypertension* 1992;19:175—182.
18. *Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю.* и др. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология* 2013;10:38—48.
19. *Ramasamy R., Murugaiyan S.B., Gopal N., Shalini R.* The prospect of serum magnesium and an electrolyte panel as an adjuvant cardiac biomarker in the management of acute myocardial infarction. *J Clin Diagn Res* 2013;7:817—820.
20. *Afsar B., Elsurer R.* The relationship between magnesium and ambulatory blood pressure, augmentation index, pulse wave velocity, total peripheral resistance, and cardiac output in essential hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens* 2014;8:28—35.
21. *Kaluza J., Larsson S.C., Hakansson N., Wolk A.* Heme iron intake and acute myocardial infarction: a prospective study of men. *Int J Cardiol* 2014;172:155—160.
22. *Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю.* и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека* 2013;6:116—129.
23. *Ребров В.Г., Громова О.А.* Витамины, макро- и микроэлементы. М: ГЭОТАР-мед 2008;956.
24. *Zhen Y., Franz K.B., Graves S.W.* A novel assay of cell rubidium uptake using graphite furnace atomic absorption: application to rats on a magnesium-deficient diet. *J Nutr Biochem* 2005;16:291—296.
25. *Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Мишина И.Е., Барабашкина А.В.* Артериальная гипертензия у беременных. *Гинекология* 2009;1:62—65.
26. *Мишина И.Е., Громова О.А., Поляткина Т.С.* и др. Особенности микроэлементного статуса беременных с артериальной гипертензией. *Вопр гинекол, акуш и перинатол* 2006;4:26—29.
27. *Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.Р.* и др. Сравнительная эффективность минеральной коррекции при лечении синдрома вегетативной дистонии у молодых в сочетании с артериальной гипотензией. *Земский врач* 2013;4:41—47.
28. *Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В.* и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и соматической патологией у россиянок 18—45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакогер в акуш и гин* 2014;7:15—18.
29. *Haenni A., Lind L., Lithell H.* The blood pressure response to antihypertensive treatment with lisinopril or bendrofluazide is related to the calcium and magnesium contents in skeletal muscle. *Am J Hypertens* 1996;9:273—276.
30. *Dorup I., Skajaa K., Thybo N.K.* Oral magnesium supplementation to patients receiving diuretics — normalization of magnesium, potassium and sodium, and potassium pumps in the skeletal muscles. *Ugeskr Laeger* 1994;156:4007—4013.
31. *Rosanoff A.* Magnesium supplements may enhance the effect of antihypertensive medications in stage 1 hypertensive subjects. *Magnes Res* 2010;23:27—40.
32. *Michon P.* Level of total and ionized magnesium fraction based on biochemical analysis of blood and hair and effect of supplemented magnesium (Slow Mag B6) on selected parameters in hypertension of patients treated with various groups of drugs. *Ann Acad Med Stetin* 2002;48:85—97.
33. *Rosanoff A., Plesset M.R.* Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP>155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: a targeted meta-analysis. *Magnes Res* 2013;26:93—99.
34. *Bullarbo M., Odman N., Nestler A.* et al. Magnesium supplementation to prevent high blood pressure in pregnancy: a randomised placebo control trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:1269—1274.
35. *Witteman J.C., Grobbee D.E., Derckx F.H.* et al. Reduction of blood pressure with oral magnesium supplementation in women with mild to moderate hypertension. *Am J Clin Nutr* 1994;60:129—135.
36. *Hatzistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I.* Oral magnesium supplementation reduces ambulatory blood pressure in patients with mild hypertension. *Am J Hypertens* 2009;22:1070—1075.
37. *Kass L., Weekes J., Carpenter L.* Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2012;66:411—418.
38. *Barbagallo M., Dominguez L.J., Galioto A.* et al. Oral magnesium supplementation improves vascular function in elderly diabetic patients. *Magnes Res* 2010;23:131—137.
39. *Guerrero-Romero F.* The effect of lowering blood pressure by magnesium supplementation in diabetic hypertensive adults with low serum magnesium levels: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Hum Hypertens* 2009;23:245—251.
40. *Dickinson H.O., Nicolson D.J., Campbell F.* et al. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004640.
41. *Jee S.H., Miller E.R. 3rd, Guallar E.* et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2002;15:691—696.
42. *Mirica S.N., Duicu O.M., Trancota S.L.* et al. Magnesium orotate elicits acute cardioprotection at reperfusion in isolated and in vivo rat hearts. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91:108—115.
43. *Rosenfeldt F.L.* Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:147—152.
44. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Федотова Л.Э.* и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека* 2013;13:95—104.
45. *Гайсин И.Р., Валеева Р.М., Максимов Н.И.* и др. Оротат магния в лечении хронической артериальной гипертензии у беременных женщин. *Кардиология* 2013;9:33—39.
46. *Мартынов А.И., Акатова Е.В.* Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана. *Кардиология* 2011;51(6):60—65.
47. *Домницкая Т.М., Дьяченко А.В., Куртиянова О.О., Домницкий М.В.* Клиническое значение применения магния оротата у подростков с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. *Кардиология* 2005; 45(3):76—81.

Поступила 05.03.14

Значение фармакогенетических факторов в медикаментозном лечении аритмий

Н.Ю. МИРОНОВ, Л.Ю. НЕСТЕРЕНКО, С.П. ГОЛИЦЫН

Институт кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Pharmacogenetic Aspects of Antiarrhythmic Drug Therapy

N.Yu. MIRONOV, L.Yu. NESTERENKO, S.P. GOLITSYN

Institute of Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Production Center, ul. Tretiya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia

Существенные различия в оказываемых одним и тем же лекарственным препаратом эффектах при назначении его разным больным в одинаковых дозах описаны давно. Выделяют фармакокинетические (обусловлены особенностями всасывания, распределения, накопления, метаболизма и элиминации препарата) и фармакодинамические (обусловлены особенностями взаимодействия препарата с его «мишенью» или условий, в которых это взаимодействие происходит) различия. В ряде случаев фармакокинетические или фармакодинамические различия являются генетически детерминированными. Известны варианты полиморфизма и мутации генов, кодирующих белки, которые участвуют в фармакокинетических и фармакодинамических процессах. В обзоре представлены генетически детерминированные фармакокинетические и фармакодинамические причины индивидуальной восприимчивости к антиаритмическим препаратам, рассмотрены фармакогенетические причины проаритмического действия препаратов.

Ключевые слова: фармакогенетика, фармакогеномика, мутации, генетический полиморфизм, антиаритмические препараты.

It is known for a long time that individuals vary widely in their responses to therapy with different drugs. Variability in drug response may be due to variability in the relationship between drug dose and concentrations of the drug at target sites (pharmacokinetic variability). Another mechanism is that individuals vary in their response to identical exposures to a drug due to variability in the target molecule with which a drug interacts or in biological microenvironment in which the «drug-target» interaction occurs (pharmacodynamic variability). Variants (polymorphisms and mutations) of genes that encode proteins important for pharmacokinetics or for pharmacodynamics are described as important contributors to variable drug actions. In this article pharmacogenetic and pharmacogenomic aspects of antiarrhythmic drug therapy and genetic factors contributing to proarrhythmia are reviewed.

Key words: pharmacogenetics; pharmacogenomics; antiarrhythmic drugs; proarrhythmia

С давних времен врачи обращали внимание на существенные различия в оказываемых одним и тем же лекарственным препаратом эффектах при назначении его разным больным в одинаковых дозах. По мере развития фармакологии стало известно, что данное явление может быть обусловлено как особенностями всасывания, распределения, накопления, метаболизма и элиминации препарата (фармакокинетические различия), так и индивидуальной восприимчивостью к препарату (фармакодинамические различия). В последнем случае могут иметься особенности взаимодействия препарата с его «мишенью» или условий, в которых это взаимодействие происходит [1, 2].

Предположение, что различия в эффектах, наблюдаемые при приеме одинаковых доз лекарственных препаратов разными больными, имеют наследственное происхождение, высказано в начале XX века. В дальнейшем, по мере развития генетики, данное предположение было подтверждено. Описаны варианты полиморфизма и мутации генов, кодирующих белки, которые участвуют в фармакокинетических и фармакодинамических процессах.

В свою очередь эти процессы могут быть факторами, определяющими восприимчивость к тому или иному лекарственному препарату и вероятность развития побочных эффектов на фоне лечения.

Мутациями называют редко встречающиеся изменения ДНК, приводящие к развитию заболеваний, генетическим полиморфизмом — достаточно часто обнаруживаемые изменения ДНК (>1% в популяции), которые сами не приводят к возникновению заболеваний. В большинстве случаев отмечают полиморфизм одиночных нуклеотидов. По предварительным оценкам, геном человека содержит около 3 млн вариантов полиморфизма одиночных нуклеотидов. Существенно реже встречается полиморфизм динуклеотидов, их последовательностей или протяженных участков спирали ДНК. В случае локализации полиморфизма в кодирующем фрагменте гена (экзоне) возможно изменение аминокислотной последовательности кодируемого этим геном белка. Если полиморфизм локализован в некодирующем фрагменте (интроне), он не влияет на структуру белка, однако может изменять экспрессию гена [2].

Дальнейшее развитие фармакологии и генетики привело к созданию в конце XX века направления фармакогеномики, которое изучает влияние сочетаний различных генов в геноме человека на оказываемые препаратом эффекты.

Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца во многом стало основой для разработки фундаментальных принципов фармакокинетики, фармакодинамики и фармакогенетики, применяемых в дальнейшем и во всех остальных направлениях фармакологии. Восприимчивость пациентов к антиаритмическим препаратам (ААП) существенно различается. Кроме того, боль-

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 73–78

шинство ААП действуют сразу на несколько «мишеней» (блокируют ионные каналы различных типов) и обладают относительно «узким» окном терапевтического действия — различия между концентрациями, в которых препараты оказывают свои основные эффекты и токсическое действие, невелики. В ряде случаев фармакогенетические причины могут обуславливать побочные эффекты препарата и его проаритмическое действие [1].

Фармакокинетические причины индивидуальной восприимчивости к ААП

Фармакокинетические особенности связаны с накоплением препарата в различных концентрациях в месте оказания им своего эффекта.

Наследственные особенности фармакокинетических параметров с большей вероятностью будут обуславливать вариабельность оказываемых препаратом терапевтических и токсических эффектов в следующих ситуациях.

- «Узкое» терапевтическое окно — относительно небольшая разница между дозами и концентрациями препарата, в которых он оказывает лечебные и токсические эффекты.
- Элиминация препарата из организма осуществляется только одним путем.

Соталол и дофетилид — лекарственные препараты с «узким» терапевтическим окном. Риск развития пируэтной тахикардии (*torsade de pointes*, TdP) при их применении возрастает по мере увеличения дозы. Кроме того, оба препарата выводятся преимущественно почками, и в целях снижения риска развития пируэтной тахикардии при почечной недостаточности их следует назначать в наименьших дозах.

ААП I класса флекаинид обладает относительно «узким» терапевтическим окном, и риск возникновения токсических эффектов также напрямую зависит от применяемой дозы препарата. Однако выведение препарата осуществляется как почками, так и печенью, поэтому нарушение функции одного из органов в большинстве случаев не изменяет метаболизм препарата. Тем не менее описаны редкие случаи токсичности флекаинида вследствие замедления его выведения у больных с почечной недостаточностью [3].

Фармакокинетические особенности могут быть связаны с генетически обусловленными различиями в активности ферментов, осуществляющих метаболизм препарата, и белков-переносчиков, осуществляющих транспорт молекул лекарственного средства через биологические мембраны.

Ферменты, осуществляющие метаболизм препарата. Метаболизм лекарственных препаратов включает две последовательные фазы. Ферменты, катализирующие химические реакции I фазы, например CYP2D6, осуществляют окисление молекулы препарата, что повышает ее химическую активность и ускоряет дальнейшие процессы метаболизма. II фаза биотрансформации включает реакции конъюгации (глюкуронирование, сульфатирование, метилирование, ацетилирование), приводящие к увеличению растворимости молекулы в воде и облегчению последующей элиминации.

Белки семейства цитохромов. Белки данного семейства катализируют химические реакции I фазы биотрансформации большинства препаратов, их активность играет

важнейшую роль в определении скорости элиминации. Известно множество вариантов полиморфизма генов, кодирующих белки семейства цитохромов, клиническая значимость которых различна. В большинстве случаев активность ферментов изменяется незначительно, однако в некоторых случаях оказывается существенно сниженной, что потенциально может приводить к замедлению выведения препарата и потенцированию токсических эффектов.

Значение белков системы цитохромов особенно важно при назначении комбинированного медикаментозного лечения. Различные лекарственные препараты могут подвергаться биотрансформации под действием одного и того же цитохрома, что может приводить к усилению терапевтических эффектов и токсического действия препаратов при их сочетанном назначении. Некоторые препараты могут повышать экспрессию генов цитохромов (так называемые индукторы цитохромов), что приводит к ускорению выведения инактивируемых этими цитохромами лекарств и снижению их эффективности [1].

Важнейшими белками семейства цитохромов являются ферменты CYP2D6, CYP2C9 и CYP3A4/5.

CYP2D6 осуществляет инактивацию пропafenона. По некоторым данным, от 5 до 10% европейской и афроамериканской популяций являются носителями полиморфизма гена *CYP2D6*, при котором этот фермент полностью утрачивает активность [4]. В этом случае биотрансформация и выведение пропafenона существенно замедлены, что приводит к увеличению концентрации препарата в плазме крови до уровня, при котором проявляется его β -адреноблокирующая активность, в том числе появление бронхоспазмов у предрасположенных к ним больных [5].

β -Адреноблокаторы метопролол и тимолол также инактивируются при участии CYP2D6, следовательно, выведение этих препаратов у носителей данного полиморфизма существенно снижено [1].

CYP2D6 осуществляет биотрансформацию ряда некардиотропных лекарственных препаратов, например трициклических антидепрессантов и кодеина. Поскольку хинидин и пропafenон ингибируют активность CYP2D6, необходимо соблюдать осторожность при их сочетанном назначении с кодеином и трициклическими антидепрессантами [1].

CYP2C9 осуществляет подавление активного s-энантиомера варфарина. Описаны варианты генетического полиморфизма, приводящие как к значительному снижению активности фермента (что может быть причиной геморрагических осложнений у этих пациентов даже при приеме очень малых доз препарата), так и повышающие его активность (что обуславливает резистентность к варфарину) [6]. Поскольку амиодарон является ингибитором CYP2C9, необходим особо тщательный контроль международного нормализованного отношения при его одновременном назначении с варфарином [1].

CYP3A4/5. Эти цитохромы — схожие по своей молекулярной структуре белки. Они наиболее активно экспрессируются гепатоцитами, где осуществляют биотрансформацию большинства лекарственных веществ, в том числе ААП — хинидина, дизопирамида, пропafenона и

дофетилида. Мутации и варианты полиморфизма, приводящие к полному отсутствию активности CYP3A4/5, не описаны, однако активность этих ферментов вариабельна [7]. Различные лекарственные препараты существенно изменяют активность CYP3A4/5. Сильными ингибиторами ферментов являются азольные противогрибковые препараты (кетоконазол), антибиотики-макролиды (эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир), амиодарон, дилтиазем, верапамил и грейпфрутовый сок (в больших количествах). Индукторами CYP3A4/5 являются антибиотик рифампицин и антиконвульсант фенитоин [8].

Ферменты II фазы биотрансформации. В отличие от ферментов фазы I биотрансформации, лишь некоторые варианты генетического полиморфизма ферментов фазы II биотрансформации оказывают влияние на инактивацию лекарственных препаратов. Наиболее изучен фермент N-ацетилтрансфераза, осуществляющий ацетилирование и, соответственно, инактивацию прокаидамада [9]. Данные о структуре фермента кодируют гены *NAT1* и *NAT2*. Все люди являются носителями *NAT1* и *NAT2*, однако варианты генетического полиморфизма, приводящие к отсутствию активности фермента, описаны исключительно в гене *NAT2* [10]. Таким образом, пациенты могут ацетилировать прокаидамад быстро или медленно (поскольку экспрессия обоих генов происходит одновременно, невозможно полное отсутствие активности фермента). У пациентов с медленным ацетилированием при систематическом приеме препарата значительно чаще развивается волчаночноподобный синдром — одно из наиболее тяжелых осложнений длительного применения прокаидамада [11].

Белки-переносчики. Транспорт лекарственного препарата через биологические мембраны играет важнейшую роль в его всасывании, распределении и элиминации. Гликопротеин P — наиболее хорошо изученный многосубстратный трансмембранный переносчик. Структуру белковой части гликопротеина P кодирует ген *MDR1* (multiple drug resistance). Этот гликопротеин определяет устойчивость злокачественных опухолей к цитостатическим препаратам. Гликопротеин P выполняет функции насоса, «откачивающего» свои субстраты из цитоплазмы в межклеточное вещество. Помимо раковых клеток, молекулы гликопротеина P обнаруживают во многих здоровых органах и тканях. В частности, гликопротеин P в большом количестве представлен на мембранах кишечного эпителия, где он препятствует всасыванию различных токсинов, а также на мембранах эпителия почечных канальцев и гепатоцитов, где он осуществляет экскрецию различных метаболитов и ксенобиотиков в мочу и желчь [12].

Следует отметить, что не все, но большинство лекарственных препаратов, переносимых гликопротеином P, подвергаются биотрансформации под действием CYP3A4/5 [1].

С точки зрения клинической фармакологии гликопротеин P важен тем, что осуществляет транспорт сердечных гликозидов, оказывая существенное влияние на концентрацию дигоксина в плазме крови [13, 14]. Многие лекарственные препараты ингибируют гликопротеин P, что может способствовать повышению концентрации

дигоксина и возникновению его токсических эффектов. Отмечено подавление активности гликопротеина P под действием амиодарона, хинидина, верапамила, итраконазола, циклоспорина и эритромицина [15, 16].

Фармакодинамические причины индивидуальной восприимчивости к ААП. Фармакодинамические особенности определяют индивидуальные различия в терапевтическом эффекте препарата при накоплении его в идентичных концентрациях в месте оказания им своего действия.

Существуют два основных механизма, определяющих фармакодинамическую вариабельность.

Первый механизм обусловлен различием (в том числе генетически детерминированным) молекулярных «мишеней», на которые лекарственный препарат оказывает воздействие. Например, в ряде небольших исследований у большинства пациентов, у которых под действием антибиотиков-макролидов развились устойчивые пароксизмы TdP, обнаружены мутации в генах потенциалзависимых калиевых каналов, кодирующих основную (KCNH2) и добавочную (KCNE2) субъединицы [17]. Описаны аритмогенные эффекты блокаторов натриевых каналов, а также возникновение опасных для жизни нарушений проводимости в случае назначения этих препаратов носителям мутаций в гене α -субъединицы натриевых каналов (SCN5A), не имевшими до этого никаких клинических проявлений синдрома Бругада [18].

Второй механизм представлен вариабельностью биологического окружения, в котором происходит взаимодействие препарата с его «мишенью», что может быть обусловлено генетической предрасположенностью (как правило, взаимодействием ряда генов), действием внешних факторов или сочетанием обоих воздействий. Данный механизм может быть иллюстрирован на примере концепции «резерва реполяризации». Продолжительность фазы реполяризации потенциала действия и, соответственно, длительность интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) определяют различные ионные токи, в том числе выходящие токи K⁺ — очень быстрый (IKur), быстрый (IKr) и медленный (IKs). В ряде случаев врожденное снижение силы тока IKs не приводит к значимому удлинению интервала QT на ЭКГ и не сопровождается риском развития TdP, однако резерв реполяризации у таких больных существенно снижен. Вот почему применение препаратов, блокирующих каналы hERG (и снижающих силу тока IKr), может приводить к резкому удлинению интервала QT на ЭКГ и провокации TdP [19].

Фармакодинамические особенности могут определять различия не только в антиаритмическом действии, но и в экстракардиальных эффектах препаратов. Ген *KCNMB1* кодирует структуру добавочной субъединицы активируемых кальцием калиевых каналов. Эти каналы отсутствуют в клетках проводящей системы сердца и сократительного миокарда, но в большом количестве представлены на мембранах гладких мышечных клеток кровеносных сосудов, где осуществляют регуляцию их тонуса. Верапамил блокирует кальциевые каналы в клетках различных органов и тканей, в том числе в гладких мышечных клетках кровеносных сосудов, оказывая существенное влияние на внутриклеточную концентрацию Ca²⁺. На основании анализа результатов исследования INVEST-GENES [20]

установлено, что у пациентов с полиморфизмом гена *KCNMB1* гипотензивный эффект верапамила выражен по-разному. У носителей полиморфизмов Glu65Lys и Val110Leu при применении препарата отмечено более быстрое снижение среднего уровня артериального давления. У большего количества таких пациентов целевые уровни артериального давления достигнуты при монотерапии верапамилом [21].

Фармакогенетические причины проаритмического действия лекарственных препаратов. Большой прогресс в исследовании врожденных форм угрожающих жизни нарушений ритма сердца, прежде всего, синдрома удлиненного интервала QT и синдрома Бругада, обусловленных мутациями генов, которые кодируют ионные каналы, не только пролил свет на многие важнейшие фармакогенетические аспекты антиаритмической терапии, но и привел к тому, что четкие границы между наследственными аритмиями и фармакогенетикой ААП перестали существовать [1].

Проаритмическое действие является крайним вариантом индивидуальной восприимчивости, при котором прием ААП приводит к возникновению новых форм опасных для жизни аритмий. Исследование предрасполагающих факторов и патогенетических механизмов проаритмического действия способствовало лучшему пониманию процессов, приводящих к возникновению аритмии, формулированию критериев отбора больных для оценки возможности безопасного назначения препаратов, оптимизации дальнейшего мониторингования состояния пациентов и поиска новых ААП. В зависимости от того, каков основной механизм действия препарата, вызвавшего данное явление, проаритмическое действие может быть обусловлено блокадой натриевых и калиевых каналов или быть проявлением токсичности сердечных гликозидов. Гены, полиморфизм и мутации которых могут обусловить фармакодинамические механизмы проаритмического действия препаратов, представлены в таблице [1].

Токсичность сердечных гликозидов. Основным механизмом, обуславливающим индивидуальную восприимчивость к дигоксину и его токсичность, являются фарма-

кокинетические особенности. Существенные различия в экспрессии гена *MDR1* способствуют накоплению препарата в различных концентрациях, однако до сих пор не описано ни одной мутации или варианта полиморфизма данного гена, связанных с более высоким риском интоксикации сердечными гликозидами [6].

Поскольку действие препаратов реализуется посредством ингибирования Na^+/K^+ -АТФазы и последующим увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , обуславливать индивидуальную восприимчивость к сердечным гликозидам потенциально могут полиморфизм и мутации генов как этого фермента, так и других белков, участвующих в поддержании концентрации ионов Ca^{2+} на постоянном уровне. Соответственно при некоторых врожденных нарушениях ритма сердца, например, при катехоламинзависимой желудочковой тахикардии, обусловленной мутациями в генах *RYR2* или *CASQ2* [22], и связанной с анкирином-2 форме врожденного синдрома удлиненного интервала QT [23], риск токсического действия сердечных гликозидов повышен (см. таблицу).

Проаритмическое действие блокаторов калиевых каналов. Несмотря на известные факторы риска чрезмерного замедления реполяризации, удлинения интервала QT и возникновения TdP, а также разработку концепции «резерва реполяризации», оценка индивидуального риска развития TdP в настоящее время далека от совершенства. Вариации генов ионных каналов (см. таблицу) — один из факторов риска возникновения TdP [19, 24]. Некоторые из них по сути являются субклиническими формами врожденного синдрома удлиненного интервала QT, проявляющимися под влиянием препаратов, которые замедляют реполяризацию [1]. Количество случаев TdP, обусловленных данным механизмом, неизвестно. По некоторым данным, мутации, вызывающие врожденный синдром удлиненного интервала QT, в популяции встречаются с частотой не более 1:3000 [25]. Поскольку проаритмическое действие при применении блокаторов калиевых каналов отмечают в среднем в 1–5% случаев, очевидно, что субклинические мутации не являются основной причиной возникновения TdP [1].

Таблица. Гены и кодируемые ими белки, полиморфизм и мутации которых могут обусловить фармакодинамические механизмы проаритмического действия ААП

Проаритмическое действие	Ген	Кодируемый белок
Токсичность сердечных гликозидов	<i>RYR2</i>	Рианодиновый рецептор 2-го типа (ryanodine receptor 2), активация которого сопровождается выходом депонированных ионов Ca^{2+} из эндоплазматической сети в цитоплазму
	<i>CASQ2</i>	Кальсеквестрин (calsequestin) — белок, представленный на мембранах саркоплазматической сети, осуществляющий депонирование ионов Ca^{2+}
	<i>ANK2</i>	Анкирин-2 (ankyrin-2) — белок, способствующий «встраиванию» ионных каналов в саркоплазматическую мембрану и осуществляющий регуляцию их функций и взаимодействие с системой филаментов
Развитие пируэтной тахикардии	<i>KCNQ1</i>	α -субъединица калиевых каналов, генерирующих ток I_{Ks}
	<i>KCNE2</i>	β -субъединица, регулирующая активность калиевых каналов, генерирующих ток I_{Ks}
	<i>KCNH2</i>	α -субъединица калиевых каналов, генерирующих ток I_{Kt}
	<i>KCNJ2</i>	α -субъединица калиевых каналов, генерирующих ток I_{K1}
Аритмогенное действие блокаторов натриевых каналов	<i>SCN5A</i>	α -субъединица натриевых каналов
	<i>SCN5A</i>	α -субъединица натриевых каналов

Полиморфизм генов, кодирующих субъединицы ионных каналов, также может предрасполагать к возникновению TdP (см. таблицу). Полиморфизм S1102Y гена натриевых каналов *SCN5A*, выявленный в популяции афроамериканцев, значительно чаще встречается у пациентов, имевших индукцию TdP под действием ААП [26]. Представляет интерес, что такой же полиморфизм обнаружен у детей европейской популяции с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. В ряде других исследований отмечена связь проаритмического действия с полиморфизмом генов добавочных β -субъединиц калиевых каналов *KCNE1* (приводящим к синтезу аминокислотной последовательности ASP85ASN) [24, 27] и *KCNE2* (приводящим к синтезу аминокислотной последовательности THR8ALA и GLN9GLU) [17, 24, 28].

Проаритмическое действие блокаторов натриевых каналов. Существует несколько механизмов проаритмического действия блокаторов натриевых каналов, к которым может быть отнесено замедление циркуляции трепетания предсердий и потенцирования проведения на желудочки 1:1, развитие непрерывно рецидивирующей медленной желудочковой тахикардии у пациентов с органическим поражением сердца и повышение риска внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, а также у пациентов, у которых при применении лекарственных препаратов данного класса возникли проявления синдрома Бругада на ЭКГ [29].

Последний из описанных механизмов аналогичен индукции TdP под действием блокаторов калиевых каналов у пациентов с субклиническим врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Известны варианты полиморфизма и мутации в гене натриевых каналов (*SCN5A*), при которых в физиологических условиях у пациентов отсутствуют клинико-инструментальные проявления синдрома Бругада ввиду достаточного количества функционально активных натриевых каналов или действия иных компенсаторных факторов (см. таблицу) [29, 30]. В такой ситуации генетические нарушения приводят к тому, что применение блокаторов натриевых каналов способствует фенотипическому проявлению синдрома Бругада [31].

Фармакогенетика и фармакогеномика: дальнейшие перспективы. Следствием дальнейшей разработки основных концепций фармакогенетики стало создание фармакогеномики — направления, изучающего влияние сочетаний различных генов в геноме человека на оказываемые препаратом эффекты. Действие препарата зависит не только от его концентрации и состояния «мишени», но и от биологического окружения, в котором происходит их взаимодейс-

твие. Свойства этого биологического окружения зависят от множества как внешних, так и внутренних факторов, в том числе большого количества экспрессируемых генов [32, 33]. Отрасль фармакогеномики является достаточно молодой. Первое упоминание термина «фармакогеномика» в базе данных PubMed датировано 1997 г. [34].

Несмотря на важность фармакогенетики и фармакогеномики, внедрение полученных результатов в клиническую практику и дальнейшее развитие данных отраслей происходит медленно. Прежде всего это связано с необходимостью проведения крупных многоцентровых проспективных исследований и отсутствием заинтересованности фармацевтических компаний в финансировании данных исследований [1, 28].

Крупные популяционные исследования, необходимые для подтверждения гипотезы о том, что индивидуальная восприимчивость к ААП (включая проаритмическое действие, ее крайнее проявление) имеет генетическую предрасположенность, в настоящее время по-прежнему находятся на этапах планирования и инициирования. В ходе этих исследований должна быть проведена идентификация мутаций и вариантов полиморфизма как в кодирующих (экзонах), так и в некодирующих (интронах) фрагментах генов. Необходимо, чтобы исследования включили большое число пациентов с хорошо документированными эффектами изучаемых лекарственных препаратов и должным образом обработанным генетическим материалом. Для достижения поставленных задач могут потребоваться разработка и внедрение новых высокопродуктивных методов типирования большого количества сепарированных участков ДНК и методик статистического анализа очень больших баз данных. Проведение таких исследований обуславливает необходимость тесного сотрудничества кардиологов, фармакологов, генетиков, эпидемиологов и специалистов смежных специальностей [1, 18, 21].

Проведение проспективных исследований и создание развернутых баз данных генетического материала может существенно облегчить индивидуальный подбор антиаритмической терапии, что потенциально позволит избежать как неэффективного назначения лекарственных препаратов, так и побочных эффектов лечения. Дальнейшее развитие фармакогенетики и фармакогеномики будет способствовать не только пониманию механизмов, посредством которых различные гены и их сочетания изменяют оказываемый лекарственным препаратом эффект, но также расширит наши знания о патогенезе заболеваний, что может привести к открытию новых лекарственных препаратов [1].

Сведения об авторах:

Институт кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, Москва

Лаборатория интервенционных методов диагностики и лечения нарушений ритма, проводимости сердца и синкопальных состояний отдела клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца

Миронов Н.Ю. - к.м.н., мл.н.с.

Отдел клинической электрофизиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца

Нестеренко Л.Ю. - к.м.н., н.с.

Голицын С.П. - д.м.н., проф., руков. отдела.

E-mail: nikmir@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Darbar D., Roden D.M. Pharmacogenetics of antiarrhythmic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:1583—1590.
2. Sachidanandam R., Weissman D. et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001;409:928—933.
3. Evers J., Eichelbaum M., Kroemer H.K. Unpredictability of flecainide plasma concentrations in patients with renal failure: relationship to side effects and sudden death? *Ther Drug Monit* 1994;16:349—351.
4. Meyer U.A., Zanger U.M. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1997;37:269—296.
5. Lee J.T., Kroemer H.K., Silberstein D.J. et al. The role of genetically determined polymorphic drug metabolism in the β -blockade produced by propafenone. *N Engl J Med* 1990;322:1764—1768.
6. Higashi M.K., Veenstra D.L., Kondo L.M. et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690—1698.
7. Wilkinson G.R. Genetic variability in cytochrome P450 3A5 and in vivo cytochrome P450 3A activity: some answers but still questions. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:99—103.
8. Roden D.M. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013—1022.
9. Fretland A.J., Leff M.A., Doll M.A., Hein D.W. Functional characterization of human N-acetyltransferase 2 (NAT2) single nucleotide polymorphisms. *Pharmacogenetics* 2001;11:207—215.
10. Grant D.M., Hughes N.C., Janezic S.A. et al. Human acetyltransferase polymorphisms. *Mutat Res* 1997;376:61—70.
11. Woosley R.L., Drayer D.E., Reidenberg M.M. et al. Effect of acetylator phenotype on the rate at which procainamide induces antinuclear antibodies and the lupus syndrome. *N Engl J Med* 1978;298:1157—1159.
12. Gerloff T. Impact of genetic polymorphisms in transmembrane carrier-systems on drug and xenobiotic distribution. *Arch Pharmacol* 2004;369:69—77.
13. Hoffmeyer S., Burk O., von Richter O. et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3473—3478.
14. Verstuyft C., Schwab M., Schaeffeler E. et al. Digoxin pharmacokinetics and MDR1 genetic polymorphisms. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:809—812.
15. Kim R.B. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug Metab Rev* 2002;34:47—54.
16. Fromm M.F., Kim R.B., Stein C.M. et al. Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation* 1999;99:552—557.
17. Sesti F., Abbott G.W., Wei J. et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10613—10618.
18. Smits J.P., Blom M.T., Wilde A.A. et al. Cardiac sodium channels and inherited electrophysiologic disorder. *Opin Pharmacother* 2008;9:537—549.
19. Yang P., Kanki H., Drolet B. et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002;105:1943—1948.
20. Niu Y., Gong Y., Langae T.Y. Genetic variation in the beta2 subunit of the voltage-gated calcium channel and pharmacogenetic association with adverse cardiovascular outcomes in the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy GENetic Substudy (INVEST-GENES). *Circ Cardiovasc Genet* 2010;3:548—555.
21. Beitelshes A.L., Gong Y., Wang D. KCNMB1 genotype influences response to verapamil SR and adverse outcomes in the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy (INVEST). *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:719—729.
22. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M. et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69—74.
23. Mohler P.J., Schott J.J., Gramolini A.O. et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634—639.
24. Paulussen A.D., Gilissen R.A., Armstrong M. et al. Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med* 2004;82:182—188.
25. Schwartz P.J., Priori S.G., Napolitano C. How really rare are rare diseases? The intriguing case of independent compound mutations in the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1120—1121.
26. Splawski I., Timothy K.W., Tateyama M. et al. Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002;297:1333—1336.
27. Wei J., Wang D.W., Alings M. et al. Congenital long-QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na⁺ channel. *Circulation* 1999;99:3165—3171.
28. Kannankeril P.J. Understanding drug-induced torsades de pointes: a genetic stance. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:231—239.
29. Brugada R., Brugada J., Antzelevitch C. et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510—515.
30. Makielski J.C., Ye B., Valdivia C.R. et al. A ubiquitous splice variant and a common polymorphism affect heterologous expression of recombinant human SCN5A heart sodium channels. *Circ Res* 2003;93:821—828.
31. Groenewegen W.A., Firouzi M., Bezina C.R. et al. A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. *Circ Res* 2003;92:14—22.
32. Roses A.D. Pharmacogenetics and drug development: the path to safer and more effective drugs. *Nat Rev Genet* 2004;5:645—656.
33. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487—491.
34. Marshall A. Genset-Abbott deal heralds pharmacogenomics era. *Nat Biotechnol* 1997;15:829—830.

Поступила 15.11.13

Тканевое доплеровское исследование и ультразвуковые способы оценки деформации миокарда в диагностике гипертрофической кардиомиопатии

Н.С. КРЫЛОВА, А.Е. ДЕМКИНА, Н.Г. ПОТЕШКИНА, Ф.М. ХАШИЕВА

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ 117997 Москва, ул. Островитянова, 1; Городская клиническая больница № 52 ДЗ г. Москвы

Tissue Doppler Imaging and Ultrasonic Methods for Evaluating Myocardial Deformation in the Diagnosis of Hypertrophic Cardiomyopathy

N.S. KRYLOVA, A.E. DEMKINA, N.G. POTESHKINA, F.M. KHASHIEVA

N.I. Pirogov Russian National Research State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, 117997 Moscow, Russia

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — генетически детерминированное заболевание, которое морфологически представляет собой «болезнь саркомера» с аномалией сократительных белков миокарда, проявляющаяся гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка. Стандартная эхокардиография (ЭхоКГ) не всегда позволяет выявлять регионарную систолическую дисфункцию ЛЖ и обнаруживать заболевание на доклинической стадии развития. Генетическое тестирование позволяет выявить наличие мутаций не более чем у 50% пациентов, что обусловлено невозможностью скрининга всех генных локусов, ответственных за формирование ГКМП. Современные инновационные методы ЭхоКГ — тканевое доплеровское исследование, деформация, скорость деформации и двухмерная деформация широко используются для количественной оценки регионарного движения миокарда желудочков. Работы, выполненные в последние десятилетия, показали возможность использования этих методик в выявлении регионарной диастолической и систолической дисфункций ЛЖ, ранней диагностике ГКМП, дифференциальной диагностике с другими патологическими, а также физиологическими гипертрофиями. Данные режимы могут применяться для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ГКМП. Использование инновационных технологий ЭхоКГ в клинической практике в совокупности со стандартным протоколом ультразвукового исследования сердца позволяет врачу получать более точную и объемную информацию, помогая определить тяжесть и прогноз заболевания.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, гипертрофия миокарда, эхокардиография, тканевой доплер, деформация, скорость деформации, двухмерная деформация.

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a genetic cardiovascular disease caused by mutations in genes that encode components of the sarcomere. Standard echocardiography is not always capable to identify regional systolic dysfunction of the left ventricle (LV), and to detect the disease on its preclinical stage. Genetic testing allows identifying sarcomere gene mutations in less than 50% of patients due to difficulty of screening all genes responsible for hypertrophic cardiomyopathy. Modern innovative methods of echocardiography — tissue Doppler, strain and strain rate, speckle tracking have been widely used for quantification of regional ventricular motion. Work of recent decades has proven the ability of these techniques to detect regional systolic and diastolic dysfunction of the LV, to diagnose HCM early, to differentiate it from other pathological and physiological hypertrophies. These modes can be used for prediction of cardiovascular complications in patients with HCM. In clinical practice the use of innovative technologies in combination with standard echocardiography allows to obtain more accurate and extensive information on the severity and prognosis of the disease.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy; tissue Doppler; strain; strain rate; speckle tracking.

Согласно классификации Американской ассоциации сердца (2006), кардиомиопатии (КМП) — это гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, проявляющихся гипертрофией или дилатацией камер сердца и возникающих вследствие различных причин, многие из которых — генетические [1, 2]. Диагноз КМП подразумевает исключение у больного ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), приобретенных клапанных и врожденных пороков сердца, способных вызвать у пациента структурно-функциональные изменения миокарда. Согласно данной классификации, в основу которой положен этиологический принцип, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это первичная, генетически детерминированная КМП, характеризующаяся гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) и/или правого желудочка (ПЖ), морфологически представляющая собой «болезнь саркоме-

ра» с аномалией сократительных белков миокарда. Степень и локализация гипертрофии могут варьироваться, но наиболее часто в патологический процесс вовлечена межжелудочковая перегородка (МЖП) [3].

ГКМП является одним из самых распространенных генетических заболеваний человека [4]. По данным эпидемиологических исследований, распространенность заболевания в общей популяции составляет 0,2–0,5% [5–8]. Новые случаи ГКМП составляют примерно в 0,24 на 100 тыс. человек в год [9]. Распространенность заболевания не зависит от расовой и половой принадлежности [10]. Первые признаки ГКМП могут выявляться в любом возрасте — от рождения до последней декады жизни, но чаще всего манифестация заболевания наблюдается в период от 20 до 40 лет. Ежегодная смертность больных ГКМП составляет 1–6%, у взрослых она колеблется в пределах 3%, а в детском и подростковом возрасте составляет 4–6% [4, 9, 11].

ГКМП обусловлена наличием генетических аномалий, приводящих к синтезу дефектных сократительных белков миокарда. В настоящее время известно более 400 мутаций в 11 генах, кодирующих белки саркомера, которые приво-

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 79–84

дят к развитию ГКМП [12]. Наиболее распространенными являются мутации гена тяжелой цепи β -миозина, сердечного миозин-связывающего протеина С, сердечного тропонина Т. Остальные мутации изменяют структуру сердечного тропонина I, α -тропомиозина, актина, легкой цепи β -миозина и других компонентов саркомера [3, 13, 14]. Указанные генетические аномалии могут передаваться по наследству, вызывая развитие так называемой семейной формы ГКМП [15], при этом заболевание может выявляться у нескольких членов семьи. Существует спорадическая форма ГКМП, вызванная случайными мутациями, при этом у пациента нет родственников, страдающих данным заболеванием [16–18].

Динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ — наиболее яркий гемодинамический феномен ГКМП. В зависимости от ее наличия выделяют 2 варианта ГКМП: обструктивный, с развитием субаортальной или среднежелудочковой обструкции и необструктивный, при котором градиент давления в выносящем тракте ЛЖ не превышает 30 мм рт.ст. (в том числе при провокационных тестах) [19]. Нагрузочные тесты являются обязательным методом исследования у больных ГКМП, так как в 50% случаев обструкция выявляется только после физической нагрузки.

Основные патофизиологические нарушения, определяющие клиническую картину и прогноз заболевания, представлены диастолической дисфункцией ЛЖ, ишемией миокарда, обструкцией выносящего тракта ЛЖ, изменениями электрофизиологических свойств миокарда [20, 21].

Клинические проявления ГКМП разнообразны — одышка, боли в области сердца, в том числе ангинозного характера, утомляемость, сердцебиение, нарушения ритма сердца, предобморочные состояния и обмороки. Симптомы заболевания чаще всего проявляются при физическом или эмоциональном напряжении, но могут возникать и без видимых причин [3, 14].

Генетическое исследование принято считать «золотым стандартом» диагностики ГКМП. Однако в клинической практике исследование ДНК больного ГКМП — трудно-выполнимая задача в связи с высокой стоимостью оборудования для анализа и необходимостью скрининга большого количества генных локусов для поиска мутаций. Поэтому ведущее значение в диагностике ГКМП в настоящее время принадлежит клинико-инструментальному обследованию пациентов — электрокардиографии и эхокардиографии (ЭхоКГ), которые в большинстве случаев позволяют поставить правильный диагноз [3, 22–25]. Тесты с физической нагрузкой позволяют выявить ишемию миокарда ЛЖ, неадекватную реакцию артериального давления (АД) в ответ на нагрузку в виде снижения или отсутствия прироста систолического АД на 20 мм рт.ст. и более, а также верифицировать функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных [3]. Нагрузочная ЭхоКГ позволяет определить степень внутрижелудочковой обструкции. Всем пациентам, страдающим ГКМП, показано холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) с целью выявления нарушений ритма, в том числе эпизодов желудочковой тахикардии, что имеет большое значение для профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), в частности при отборе пациентов для имплантации кардиовертера-дефибрилятора.

Магнитно-резонансная томография, а также инвазивные методы диагностики — коронарография в сочетании с контрастной вентрикулографией позволяют выявлять атипичные варианты ГКМП — апикальную форму, ГКМП со среднежелудочковой обструкцией [3, 13, 14].

По данным трансторакальной ЭхоКГ, при исследовании трансмитрального диастолического потока у всех больных ГКМП выявляется нарушение диастолической функции ЛЖ. Глобальная систолическая функция, как правило, сохранена с регистрацией нормальной или повышенной фракции выброса (ФВ), что связано с уменьшением конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ, входящего в формулу расчета ФВ ($ФВ = УО / КДО$), где УО — ударный объем. Однако локальная сократимость ЛЖ снижена в участках с максимально выраженной гипертрофией миокарда. Сочетание нарушений локальной сократимости с повышенной ФВ при двухмерной ЭхоКГ создает уникальный гемодинамический профиль ГКМП.

Впервые доплеровские методы для получения информации о движении миокарда были применены в 1961 г. [26]. К. Isaaз и соавт. в 1989 г. показали возможность импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования (ТДИ) в количественной оценке локальной сократимости миокарда [27]. В середине 90-х гг. XX века были разработаны ультразвуковые и доплеровские технологии, позволяющие проводить количественный анализ движения миокарда. ТДИ открывает новые возможности для более детальной оценки систолической и диастолической функций миокарда, изучения его адаптации к различным патологическим состояниям и диагностики заболеваний на ранних стадиях развития [28, 29]. Дальнейшее развитие ТДИ дало возможность создать независимые от угла сканирования технологии, также позволяющие обнаружить раннее ухудшение сократимости миокарда задолго до видимых нарушений функции сердца. К числу наиболее перспективных с клинической точки зрения относятся режимы изучения локальной деформации миокарда — деформация и скорость деформации, описанные в 1998 г. А. Heimdal [30]. Деформация — простой маркер деформации миокарда, отражает систолическое изменение толщины или длины сегмента, выраженное в процентах. Скорость деформации — изменение деформации в единицу времени. Инновационная методика, двухмерная деформация, позволяет одновременно анализировать движение миокарда в радиальном, циркулярном и продольном направлениях из одного записанного кадра [29].

Исследования, проведенные в последние годы, доказали эффективность применения перечисленных методик в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ХСН, ИБС, различных генетически детерминированных заболеваний сердца [31–36].

По данным стандартной ЭхоКГ, у пациентов с ГКМП ФВ ЛЖ остается нормальной или даже повышается. Однако с помощью ТДИ, методик деформации, скорости деформации, двухмерной деформации у больных ГКМП показано снижение скорости систолического пика гипертрофированных и даже не гипертрофированных сегментов, что свидетельствует о нарушении локальной сократительной способности миокарда при ГКМП. Скорость пика раннего диастолического наполнения при ТДИ у больных ГКМП

также снижена во многих сегментах, что свидетельствует о локальном нарушении расслабления ЛЖ.

Так, в работе Y. Liu и соавт. продольная сегментарная систолическая функция изучена у 18 больных ГКМП по сравнению с 17 здоровыми добровольцами с помощью методики деформации. Исследование показало снижение пика систолической деформации в группе ГКМП почти во всех сегментах ЛЖ. Выявлена корреляция между данным показателем в средней трети МЖП с толщиной МЖП, а также коэффициентом асимметрии МЖП/задняя стенка (ЗС) ЛЖ [37]. Таким образом, авторами продемонстрировано наличие сегментарной систолической дисфункции при ГКМП, наиболее выраженной в гипертрофированных участках миокарда. Данные изменения можно объяснить наличием хаотического расположения кардиомиоцитов, называемого в англоязычной литературе «disarray», а также явлениями интерстициального фиброза миокарда.

По данным K. Serti и соавт., у пациентов с необструктивной ГКМП и нормальной систолической функцией миокарда ЛЖ, по результатам стандартной ЭхоКГ, показатели продольной, циркулярной и радиальной систолической деформации, оцененные при помощи метода двухмерной деформации, были значительно ниже, чем у 45 здоровых добровольцев (-15,1±6,2% против -20,3±5,6%, 23,3±17% против 27,2±14,9%, -16,8±7,1% против -19,6±5,2% и 25,2±13,9% против 36,8±17,2% соответственно; $p<0,001$). Авторы пришли к выводу, что двухмерная деформация миокарда может быть использована для выявления субклинической глобальной систолической дисфункции миокарда у пациентов с ГКМП [38].

ТДИ позволяет не только определять нарушение регноарной систолической функции у пациентов ГКМП с нормальной ФВ, но и верифицировать класс ХСН. Так, в работе Y. Matsumura и соавт. приняли участие 85 пациентов с ГКМП и 60 здоровых лиц контрольной группы. В ходе исследования определялись показатели трансмитрального диастолического наполнения ЛЖ, ТДИ на фиброзном кольце митрального клапана — ФКМК (ранняя и поздняя диастолические скорости наполнения — Eа и Aа и отношение скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального потока E/Eа), скоростные показатели потока на легочных венах. У пациентов с ГКМП был ниже, чем в контрольной группе показатель Eа заднебокового (10 см/с против 18 см/с; $p<0,0001$) и перегородочного отделов ФКМК (7 см/с против 12 см/с; $p<0,0001$). В ходе исследования авторы выявили корреляцию между отношением E/Eа и ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Так, у пациентов с I ФК отношение E/Eа составляло 6,6; при II ФК — 7,6; при III ФК — 12,0 [39]. Таким образом, авторами продемонстрирована возможность использования данного показателя при верификации клинического статуса пациентов.

Генетическое тестирование позволяет выявить мутации не более чем у 50% пациентов, что обусловлено невозможностью скрининга всех генных локусов, ответственных за формирование ГКМП. Высокая стоимость исследования также ограничивает его применение в клинической практике [40–42]. В ряде работ инновационные методики ЭхоКГ использовались как методы выявления носителей мутантного гена на доклинической стадии болезни.

Впервые сравнительная оценка скорости движения миокарда у генотипически позитивных пациентов ГКМП с гипертрофией миокарда и без нее применена S. Nagueh и соавт. При анализе полученных данных у всех пациентов с ГКМП наблюдалось значительное снижение показателей систолической и ранней диастолической скоростей движения ФКМК в отличие от таковых в группе здоровых лиц. Систолическая скорость движения заднебокового отдела ФКМК менее 13 см/с позволяла выявлять больных ГКМП с наличием мутаций, но без эхокардиографических признаков гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) с чувствительностью 100% и специфичностью 93% [43]. Аналогичные данные получены S. Nagueh и соавт. в экспериментальном исследовании на трансгенных кроликах [44]. Авторами сделан вывод, что применение ТДИ позволяет выявлять пациентов с ГКМП на доклинической стадии болезни.

С.У. Но и соавт. при обследовании 18 пациентов с фенотипическими проявлениями ГКМП, имеющих мутации в гене тяжелой цепи β-миозина, 18 пациентов с аналогичными мутациями в доклинической стадии и 36 здоровых добровольцев показали, что снижение средней сегментарной скорости раннего диастолического пика при ТДИ ≤13,5 см/с со специфичностью 86% и чувствительностью 75% позволяет выявить генотип-положительных пациентов. Средняя диастолическая скорость движения ФКМК <15 см/с в сочетании с ФВЛЖ >68% позволяла со специфичностью 100% и чувствительностью 44% прогнозировать генотип заболевания [45].

Однако в более позднем исследовании M. Michels и соавт. у 27 пациентов с доказанными мутациями в гене миозинсвязывающего протеина C без признаков ГЛЖ не выявлено значимого различия с группой здоровых добровольцев ($n=27$) по показателям скорости систолического и раннего диастолического движения митрального кольца, тогда как у больных ГКМП с ГЛЖ данные показатели были существенно снижены [46].

В исследовании F. Kaueg и соавт. оценивалась скорость движения МК с помощью двухмерной деформации у генотип-положительных пациентов с ГКМП без ГЛЖ и в группе здоровых добровольцев. Авторы не обнаружили существенных различий по скорости систолического пика (7,4±1,2 и 7,1±1,0 см/с; $p>0,05$) и раннего диастолического пика движения ФКМК (10,2±2,5 и 11,3±1,1 см/с; $p>0,05$) между двумя группами. Скорость позднего диастолического пика была выше у пациентов с ГКМП (8,1±1,7 против 5,7±1,1 см/с; $p<0,001$) [47].

В исследовании S. De и соавт. у 35 генотип-положительных пациентов без ГЛЖ с мутациями в гене MYBPC3 только показатель продольной деформации в базальном сегменте МЖП оказался достоверно ниже, чем у здоровых людей (16,8±3,1% против 19±4%; $p=0,02$), в то время как в базальном и среднем сегменте ЗС данный показатель превышал значения контрольной группы [48]. Авторы пришли к выводу, что данные предыдущих исследований об уменьшении некоторых показателей ТДИ и двухмерной деформации у носителей мутаций ГКМП не могут универсально применяться ко всем пациентам и, возможно, эти параметры могут меняться в зависимости от стадии развития заболевания.

В ряде исследований продемонстрирована возможность применения инновационных методик ЭхоКГ для дифферен-

циальной диагностики ГКМП с гипертрофиями миокарда другой этиологии.

D. Vîneganu и соавт. изучали скорости движения миокарда у пациентов с ГКМП, у больных системной АГ, у спортсменов и здоровых лиц. В ходе исследования обнаружено, что наибольшую ценность для дифференциальной диагностики патологической (при ГКМП, системной АГ) и физиологической (у спортсменов) гипертрофии миокарда представлял показатель средней систолической скорости движения ФКМК. Значение данного показателя менее 9 см/с свидетельствует о наличии патологической ГЛЖ с чувствительностью 87% и специфичностью 97% [49].

В клинической практике большую трудность представляет дифференциальная диагностика гипертрофической неструктурной кардиомиопатии и ГЛЖ при АГ. Эта проблема наиболее значима у пожилых пациентов, у которых гипертоническая болезнь часто является как маской ГКМП, так и сопутствующим ей заболеванием. Учитывая наличие гистологического феномена «disarray» в гипертрофированном миокарде больных ГКМП, а также интерстициального фиброза, закономерным следует считать предположение о том, что сегментарные нарушения систолической и диастолической функций ЛЖ при ГКМП должны быть более выражены, чем при АГ, при которой гипертрофированные кардиоциты имеют правильное расположение в одной плоскости. Эта гипотеза находит подтверждение в ряде исследований.

В работе T.S. Kato и соавт. в качестве критериев дифференциальной диагностики ГКМП и системной АГ использовались отношение толщины МЖП/ЗСЛЖ (задней стенки левого желудочка) — $1,35 \pm 0,24$ и показатель продольной систолической деформации миокарда ЛЖ. Значение модуля продольной систолической деформации менее 10,6% свидетельствовало о ГКМП с чувствительностью 85% и специфичностью 100% [50].

T. Nagakura и соавт. обследовали 43 больных с ГЛЖ, из них — 20 пациентов с ГКМП и 23 — с системной АГ. Исследование выполнялось с помощью двухмерной деформации. По сравнению с пациентами, страдающими АГ, у больных ГКМП выявлено значимое снижение радиальной деформации миокарда в средних и верхушечных сегментах ЛЖ и циркулярной — в верхушечных сегментах [51].

При ГКМП нередко регистрируется межжелудочковая и внутрижелудочковая диссинхрония миокарда даже в отсутствие нарушений электрической проводимости сердца на ЭКГ [3]. Одним из способов выявления диссинхронии в М-модальном режиме является определение показателя SPWMD (септально-задняя задержка) как самого короткого интервала между максимальным движением вниз МЖП и максимальным смещением ЗСЛЖ. Значение SPWMD 130 мс и более служит показателем внутрижелудочковой диссинхронии [52].

В приведенной работе T. Nagakura [51] диссинхрония определялась по временному интервалу между зубцом R на ЭКГ и пиком систолической деформации с помощью методики двухмерной деформации. При ГКМП наблюдалась радиальная ($p < 0,001$) и циркулярная ($p < 0,001$) диссинхрония ЛЖ по сравнению с показателями больных АГ и здоровых лиц контрольной группой. Авторы пришли к выводу, что ГЛЖ не всегда сочетается с его диссинхронией. Данный феномен является характерной особенностью ГКМП.

В работе итальянских исследователей A. D'Andrea и соавт. при сопоставлении показателей ТДИ 70 больных ГКМП и 85 спортсменов-тяжелоатлетов выявлено снижение сегментарных скоростей систолического и раннего диастолического пика как гипертрофированных, так и негипертрофированных отделов ЛЖ при ГКМП по сравнению с нормальными показателями при «спортивном сердце». Авторами подчеркивается, что профессиональные занятия спортом приводят к увеличению массы ЛЖ без нарушения глобальной и региональной систолической функции ЛЖ. Предметом специального изучения в данном исследовании явилась электромеханическая диссинхрония как в пределах ЛЖ, так и между работой ПЖ и ЛЖ. Данный показатель оценивался по времени глобальной активации ЛЖ от начала комплекса QRS до начала аортального систолического потока, по данным импульсно-волнового доплера (Q-Ao), а также по времени сегментарной активации ЛЖ от начала зубца Q до начала систолического пика, по данным ТДИ (Q-Sm). Показатели сегментарной активации ЛЖ при ГКМП существенно превышали таковые у спортсменов. В частности, показатель Q-Sm базальных отделов МЖП у больных ГКМП составил $169,6 \pm 11,6$ мс, а у спортсменов — $114,6 \pm 12,8$ мс ($p < 0,0001$). Кроме того, показатель внутрижелудочковой и межжелудочковой задержки активации у больных ГКМП значительно превышал аналогичные показатели «спортивного сердца» — $36,6 \pm 13,2$ мс против $9,5 \pm 8,8$ мс ($p < 0,0001$) и $39,5 \pm 10,3$ мс против $10,6 \pm 9,6$ мс ($p < 0,0001$) соответственно. По данным 4-летнего наблюдения за пациентами выявлено, что показатель внутрижелудочковой электромеханической диссинхронии является предиктором эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии и ВСС при ГКМП (в группе пациентов с ГКМП за период наблюдения зарегистрировано 7 случаев ВСС). Диагностическая надежность этого показателя составила 88,8%. Результаты работы подтверждают ценность ТДИ при дифференциальной диагностике ГКМП и «спортивного сердца», а также ставят вопрос о необходимости включения ТДИ в программу обследования больных ГКМП при стратификации риска ВСС [53].

Актуальным вопросом у пациентов с ГКМП является определение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В настоящее время уровень натрийуретического пептида (BNP), а также показатели ТДИ широко используются для стратификации риска развития ССО при различных заболеваниях сердца, в том числе у пациентов с ГКМП.

В своем исследовании H. Kitaoka и соавт. оценивали прогностическую ценность BNP и параметров ТДИ у 130 пациентов с ГКМП. Средний период наблюдения составил $3,7 \pm 1,7$ года. Отношение E/Ea септальной части ФКМК и уровень BNP были значительно выше у пациентов, достигших комбинированных конечных точек исследования (фибрилляция предсердий — ФП, инсульт, нарастание симптомов ХСН до III ФК по NYHA, госпитализация, смерть), чем у пациентов без неблагоприятных событий — $17,4 \pm 6,3$ против $10,6 \pm 4,3$ ($p < 0,0001$) и 441 ± 304 против 202 ± 174 пг/мл ($p < 0,0001$) соответственно. По данным многофакторного анализа, высокий показатель E/Ea перегородочного отдела ФКМК в дополнение к зафиксированным в анамнезе синкопальным состояниям и ФП явился достоверным предиктором комбинированных конечных точек. Прогностическая ценность уровня BNP плазмы в крови у обследуемых паци-

ентов оказалась намного ниже. Авторами сделан вывод о практической значимости ТДИ как инструмента для стратификации риска у пациентов с ГКМП [54].

К. Hiroaki и соавт. при обследовании 85 пациентов с ГКМП и ХСН I—II ФК также продемонстрировали прогностическую ценность показателей движения ФКМК, определенных с помощью ТДИ, в отношении риска ССО. В ходе проспективного наблюдения в течение $4,5 \pm 1,7$ года у 7 пациентов были зафиксированы эпизоды ФП, у 2 — нарастание симптомов ХСН до III ФК, у 1 — пароксизм устойчивой желудочковой тахикардии, у 1 — эмболический инсульт. При сопоставлении данных ТДИ этих больных и данных 74 пациентов без зафиксированных ССО выявлены следующие различия: систолическая скорость движения септальной части ФКМК ($7,5 \pm 1,2$ и $8,7 \pm 1,7$ мс; $p=0,02$), ранняя ($6,2 \pm 2,2$ и $7,3 \pm 2,3$ мс; $p=0,05$) и поздняя диастолические скорости движения ФКМК ($8,4 \pm 1,9$ и $10 \pm 2,4$ мс; $p=0,03$) у больных, перенесших осложнения, оказались ниже, в то время как соотношение E/Еа — выше ($13,6 \pm 5,8$ и $10,1 \pm 3,1$; $p=0,04$). При проведении многофакторного анализа установлено, что замедление скорости раннего диастолического наполнения, по данным трансмитрального кро-

вотока, и соотношение E/Еа являются независимыми предикторами ССО у больных ГКМП. Авторами сделан вывод о необходимости включения ТДИ в программу обследования больных ГКМП для оценки риска развития ССО [55].

В исследовании F. Waagak и соавт. систолическая скорость движения заднебокового отдела ФКМК менее 4 см/с имела прогностическое значение у пациентов с ГКМП и служила независимым предиктором смерти и госпитализации в связи с прогрессированием ХСН [56].

Таким образом, инновационные методы ЭхоКГ — тканевое доплеровское исследование, деформация, скорость деформации и двухмерная деформация в дополнение к стандартному протоколу ультразвукового исследования сердца у больных ГКМП позволяют оценивать регионарную диастолическую функцию ЛЖ, выявлять скрытую систолическую дисфункцию ЛЖ, в ряде случаев — выявлять больных на доклинической стадии заболевания, а также проводить дифференциальную диагностику ГКМП с ГЛЖ другой этиологии. Показатели диастолической и систолической скоростей движения миокарда, по данным ТДИ, отношение E/Еа могут быть использованы для определения риска развития ССО у пациентов с ГКМП.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Минздрава РФ, Москва

Городская клиническая больница № 52 Департамента Здравоохранения г. Москвы

Кафедра общей терапии и факультета усовершенствования врачей.

Крылова Н.С. — к.м.н., доцент.

Демкина А.Е. — ассистент кафедры.

Потешкина Н.Г. — д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Хашиева Ф. М. — аспирант кафедры.

E-mail: ademkina@bk.ru

ЛИТЕРАТУРА

- American College of Cardiology/ European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. Eur Heart J 2003;24:1965—1991.
- Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. Circulation 2006;113:1807—1816.
- Беленков Ю.И., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю. Гипертрофическая кардиомиопатия: руководство для врачей. М: ГОЭТАР-Медиа 2011;392.
- Maron B.J., Roberts W.C., Epstein S.E. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1982;65:1388—1394.
- Maron B.J., Olivotto I., Spirito P. et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death revisited in a large non-referral-based patient population. Circulation 2000;102:858.
- Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy. Eds V. Fuster, R. Alexander et al. In: Hursts. The Heart. McGraw-Hill 2001:1967—1989.
- Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA study. Circulation 1995;92:785—789.
- Maron B.J., Peterson E.E., Maron M.S., Peterson J.E. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in an outpatient population referred for echocardiographic study. Am J Cardiol 1994;73:533—580.
- Charron P., Dubourg O., Desnos M. et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. Circulation 1998;97:2230—2236.
- Иманов Б.Ж. Генетические аспекты гипертрофической кардиомиопатии. Кардиология 2003;4:56—60.
- Montserrat L., Elliott P.M., Gimeno J.R. et al. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. J Am Coll Cardiol 2003;42:873—879.
- Ho C., Seidman C. Genetic mutations that remodel the heart in hypertrophic cardiomyopathy. In: diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. Ed. B. Maron. London: Blackwell future 2004:37—66.
- Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты. М: ГОЭТАР-Медиа 2011;352.
- Шапошник И.И., Богданов Д.В. Гипертрофическая кардиомиопатия. М: Медпрактика-М 2008;128.
- Charron P., Dubourg O., Desnos M. et al. Clinical features and prognostic implications of familial hypertrophic cardiomyopathy related to the cardiac myosin-binding protein C gene. Circulation 1998;97:2230—2236.
- Marian A.J., Roberts R. Recent advances in molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1995;92:1336—1347.
- Marian A.J., Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 2001;33:655—670.

18. *Marian A.J., Roberts R.* The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:88–99.
19. *Шостак Н.А., Якушин С.С., Филиппов Е.В.* Кардиомиопатии. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М: ГОЭТАР-Медиа 2007:887–900.
20. *Амосова Е.Н.* Кардиомиопатии. Руководство. Киев: Книга плюс 1999;425.
21. *Clues H.G., Roberts W.C., Maron B.J.* Morphological determinants of echocardiographic patterns of mitral valve systolic anterior motion in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993;87:1570–1579.
22. *Charon P., Dubourg O., Desnos M.* et al. Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998;19:1377–1382.
23. *Feigenbaum H.* Clinical applications of echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;14:531.
24. *Sherrid M., Gunsburg D., Moldenhauer S.* et al. Systolic anterior motion begins at low left ventricular outflow tract velocity in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1344–1354.
25. *Wigle E.D.* The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2001;86:709–714.
26. *Yoshida T., Mori M., Nimura Y.* et al. Analysis of heart motion with ultrasonic Doppler method and its clinical application. *Am Heart J* 1961;61:61–75.
27. *Isaaz K., Thompson A., Ethevenot G.* et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
28. *Алехин М.Н.* Тканевой доплер к клинической эхокардиографии. М 2006;104.
29. *Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В.* Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М: Видар-М 2008;544.
30. *Heimdal A., Stoylen A., Torp H.* et al. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:1013–1019.
31. *Becker M., Hoffman R., Kuhk H.* et al. Analysis of myocardial deformation based on ultrasonic pixel tracking to determine transmural in chronic myocardial infarction. *Eur Hear J* 2006;27:2560–2566.
32. *Gjdsdal O., Hopp E., Vartadal T.* et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. *Clin Science* 2007;113:287–296.
33. *Antoni M., Mollela S., Degado V.* et al. Prognostic importance of strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31:1640–1647.
34. *Sengupta P., Krishnamoorthy., Abhayaratna W.* et al. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Imag* 2008;1:29–38.
35. *Koyama J., Ray-Sequin A. Patrica, Falk Rodney H.* et al. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL cardiac amyloidosis. *Circulation* 2003;107:2446–2452.
36. *Pieroni M., Chimenti C., Ricci R.* et al. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978–1984.
37. *Liu Y., Deng Y., Li X.* et al. Assessment of left ventricular longitudinal regional myocardial systolic function by strain imaging echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2005;25:703–705.
38. *Serri K., Reant P., Lafitte M.* et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175–1181.
39. *Matsumura Y., Elliott P.M., Virdee M.S.* et al. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002;87:247–251.
40. *Force T., Bonow R.O., Houser S.R.* et al. Research priorities in hypertrophic cardiomyopathy: report of a Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2010;122:1130–1133.
41. *Tian T., Liu Y., Zhou X.* et al. Progress in the Molecular Genetics of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Mini-Review. *Gerontology* 2013; 59(3):199–205.
42. *Kassem H.S.h, Azer R.S., Ayad M.S.* et al. Early results of sarcomeric gene screening from the Egyptian National BA-HCM Program. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:65–80.
43. *Nagueh S.F., Bachinski L.L., Meyer D.* et al. Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001;104:128–130.
44. *Nagueh S.F., Kopelen H.A., Lim D.S.* Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial contraction and relaxation abnormalities, irrespective of cardiac hypertrophy, in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2000;102:1346–1350.
45. *Ho C.Y., Sweitzer N.K., McDonough B.* et al. Assessment of diastolic function with Doppler tissue imaging to predict genotype in preclinical hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002;105:2992–2997.
46. *Michels M., Soliman O.I., Kofflard M.J.* et al. Diastolic abnormalities as the first feature of hypertrophic cardiomyopathy in Dutch myosin-binding protein C founder mutations. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:58–64.
47. *Kauer F., auer van Dalen B.M., Michels M.* et al. Diastolic Abnormalities in Normal Phenotype Hypertrophic Cardiomyopathy Gene Carriers: A Study Using Speckle Tracking. *Echocardiography. Echocardiography* 2012;10:1111.
48. *De SBorowski A.G., Wang H., Borowski A.G.* et al. Subclinical echocardiographic abnormalities in phenotype-negative carriers of myosin-binding protein C3 gene mutation for hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2011;162:262–267.
49. *Vinereanu D., Florescu N., Sculthorpe N.* et al. Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes. *Am J Cardiol* 2001;88:53–58.
50. *Kato T.S., Noda A., Izawa H.* et al. Discrimination of nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy from hypertensive left ventricular hypertrophy on the basis of strain rate imaging by tissue Doppler ultrasonography. *Circulation* 2004;110:3808–3814.
51. *Nagakura S.F., Takeuchi M., Yoshitani H.* et al. Hypertrophic cardiomyopathy is associated with more severe left ventricular dyssynchrony than is hypertensive left ventricular hypertrophy. *Echocardiography* 2007;24:677–684.
52. *Бокерия Л.А., Голухова Е.З.* В 3 т. Т. 1. М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2011;662.
53. *D'Andrea A., Caso P., Severino S.* et al. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1318–1318.
54. *Hiroaki Kitaoka, Toru Kubo, Yoshihisa Matsumura* et al. Tissue Doppler imaging and plasma BNP levels to assess the prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1020–1025.
55. *Hiroaki Kitaoka, Kubo T., Hayashi K.* et al. Tissue Doppler imaging and prognosis in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013; 14(6):544-9.
56. *Bayrak F., Kahveci G., Mutlu B.* et al. Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic Cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:278–283.

Поступила 20.10.13

Антиагрегантная терапия перед коронарным шунтированием. Возможна ли «переходная» терапия?

С.С. АЛТАРЕВ, О.Л. БАРБАРАШ

ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, 650002 Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Antiplatelet Therapy Before Coronary Artery Bypass Surgery. Is the Bridging Therapy Possible?

S. ALTAREV, O. BARBARASH

FSBI Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovy boulevard, 6, 650002 Kemerovo, Russia

Число пациентов с ишемической болезнью сердца, которые подвергаются чрескожным вмешательствам с имплантацией коронарных стентов, постоянно увеличивается, что диктует необходимость проведения двухкомпонентной антитромбоцитарной терапии в течение всего периода эндотелизации стента. В ряде клинических ситуаций может потребоваться проведение хирургических вмешательств, в частности операций коронарного шунтирования (КШ) в период до окончания процесса эндотелизации стента либо в ближайшие сроки после перенесенного острого коронарного синдрома. В таком случае даже кратковременное прекращение приема антиагрегантов может сопровождаться фатальными последствиями. Тем не менее перед проведением полостных операций, в том числе КШ, возникает необходимость отмены антитромбоцитарных препаратов (особенно тиаенопиридинов и тикагрелора) и проведения «переходной» терапии короткодействующими антитромбоцитарными препаратами. В статье приводится обзор литературы, посвященной проведению «переходной» терапии перед операциями КШ.

Ключевые слова: антитромбоцитарные препараты, периоперационная терапия, коронарное шунтирование, гепарин, ингибиторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, кангрелор.

The number of patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary interventions (PCI) with stenting is growing. Stenting is associated with dual antiplatelet given until endothelialization of stent. In some clinical situations surgery is required, e.g. coronary bypass, before stent is endothelialized or soon after acute coronary syndrome, while even short-time antiplatelet therapy cessation might result in fatal sequelae. Nevertheless, before major surgeries, including coronary artery bypass surgery, antiplatelets (particularly thienopyridines and ticagrelor) sometimes need to be stopped and bridging therapy with short-acting antithrombotics started. The article reviews data on bridging therapy before coronary bypass surgery.

Key words: bridging therapy; coronary artery bypass grafting; heparin; GP IIb/IIIa inhibitors; cangrelor; perioperative therapy.

После имплантации коронарных стентов пациенты должны получать двухкомпонентную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ) не менее 1 года. Доказано, что прекращение этой терапии ассоциируется с повышенным риском развития тромбоза стентов, инфаркта миокарда (ИМ) и смерти [1–3]. Необходимость прекращения терапии клопидогрелом по причине проведения хирургического вмешательства становится все более частой проблемой, поскольку число пациентов, подвергающихся чрескожным коронарным вмешательствам (ЧКВ), увеличивается, показания к проведению ДАТТ расширяются и возрастной пик заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) совпадает с пиком развития других заболеваний, в частности различных форм рака, при которых требуется хирургическое вмешательство. По результатам исследований, от 3,8 до 8,6% пациентов, которым были имплантированы коронарные стенты, подвергаются экстракардиальному хирургическому вмешательству в течение первого года после проведения ЧКВ или развития острого коронарного синдрома (ОКС) [4, 5]. Более 50% пациентов, подвергающихся операциям коронарного шунтирования (КШ), получают ДАТТ (ацетилсалициловую кислоту — АСК и клопидогрел) в предоперационном периоде [6].

Клиническая дилемма заключается в сохранении баланса риска развития ишемических осложнений при отмене антиагрегантов с целью профилактики геморрагических осложнений [7, 8] и повышения частоты кровотечений при продолжении антитромбоцитарной терапии (АТТ) [9, 10]. С одной стороны, имеется риск, связанный с продолжением АТТ [11]: увеличение объема кровопотери на 50% при терапии АСК (без увеличения частоты кровотечений и влияния на смертность) и дальнейшее повышение этого показателя на 30–50% при проведении ДАТТ с повышением потребности в гемотрансфузиях в среднем на 30%. С другой стороны, существует риск, обусловленный прекращением приема антиагрегантов [11]. Известно, что «рикошетный» гиперагрегационный синдром может продолжаться до 30 сут после отмены клопидогрела [12], а пациенты с недавно имплантированными коронарными стентами (особенно стентами с лекарственным покрытием первого поколения) «зависимы» от приема антитромбоцитарных препаратов (во время стадии реэпителизации послеоперационные ИМ развиваются с частотой 35%, а ассоциированная с ними смертность достигает 40%). Кроме того, риск проведения экстренных ЧКВ по поводу тромбоза коронарной артерии в раннем послеоперационном периоде более выражен и сами процедуры более сложны, чем таковые при гемотрансфузиях и хирургическом гемостазе во время операции.

Необратимость влияния клопидогрела на тромбоциты диктует необходимость отмены препарата не менее чем за 5 сут до операции с целью минимизации риска развития

© С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 85–91

кровотечений. Возобновление приема препарата возможно только после того, как пациент будет способен самостоятельно принимать пищу. В современных рекомендациях по периоперационному лечению также указано, что неэкстренные операции у пациентов с имплантированными стентами должны быть отложены до окончания периода повышенного риска развития тромбоза стентов, а именно до окончания периода их эпителизации [8, 13]. В случаях, когда операция не может быть отложена по причине угрожающего жизни состояния, необходимо минимизировать риск развития ишемических и геморрагических осложнений путем тщательного мониторинга состояния пациента, обеспечения немедленной доступности эндоваскулярной хирургии и проведения фармакологической профилактики тромбообразования.

В дополнение к риску развития тромбоза стентов в ситуациях, при которых требуется отмена клопидогрела, этот риск еще более повышается за счет стрессорного гормонального ответа и выброса цитокинов, развивающихся в ответ на проведение «больших» операций. Доказано, что периоперационный стресс усиливает напряжение сдвига над атеросклеротическими бляшками, увеличивает реактивность сосудов, повышает склонность к вазоспазму и активацию тромбоцитов, приводит к формированию гиперкоагуляционного, протромботического и провоспалительного состояний, способствующих повышению риска развития артериальных тромбозов [14].

Отмена тиенопиридинов практически за неделю до операции, особенно в случаях, когда пациенты не госпитализированы и их состояние не контролируется, является частой и серьезной проблемой для клиницистов. Более того, при ретроспективном анализе установлено, что у 1–2% пациентов развиваются рецидивирующие осложнения в течение «периода ожидания», и этот показатель увеличивается до 12,5% в проспективных исследованиях [9, 15]. При этом следует учитывать, что эти осложнения могут привести к дальнейшему переносу сроков операции, явиться причиной проведения экстренных вмешательств в неблагоприятных условиях (при нестабильном состоянии пациента) либо обусловить необходимость применения альтернативных стратегий лечения, которые могут быть «неидеальными» и сопровождаться худшими исходами, одновременно потенциально увеличивая сложность, продолжительность и стоимость пребывания больных в стационаре [16].

Применение периоперационной «переходной» терапии у пациентов с имплантированными коронарными стентами в ситуациях, требующих преждевременного прерывания ДАТТ, по-прежнему вызывает дискуссии [17]. Не все хирурги согласны с мнением о необходимости предоперационного применения антиагрегантов в ситуациях высокого коронарного риска. При анкетировании 374 интервенционных кардиологов только 50% из ответивших на вопросы были согласны проводить «переходную» терапию у пациентов, которым требуется срочное хирургическое вмешательство после недавней имплантации стента [18]. И если врачи одной специальности не едины в мнении о необходимости периоперационной АТТ, то можно предположить, что шансы достигнуть согласия между анестезиологами, хирургами, кардио-

логами и врачами других специальностей, вовлеченных в лечение пациентов кардиологического профиля, минимальны.

Ряд национальных обществ, например Французское общество анестезиологии и интенсивной терапии [19], предлагает в случае необходимости отмены антиагрегантов заменять их нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) — ибупрофеном, флурбипрофеном, сульфинпиразоном и трифлузалом. Обоснованием служит то, что эти НПВП дают в той или иной степени сопоставимый с эффектом АСК антитромбоцитарный эффект, а их действие в отличие от такового АСК обратимо и функция тромбоцитов полностью восстанавливается в течение 24 ч после их отмены [14]. Тем не менее результаты рандомизированных исследований не смогли дать однозначного ответа относительно эффективности НПВП в такой ситуации [20].

Альтернативной стратегией, позволяющей провести «транзитную» отмену эффекта антитромбоцитарных препаратов в популяции высокого риска, могло бы стать проведение трансфузий тромбоцитов до операции с определенными рассчитанными промежутками времени, учитывая время полувыведения антиагрегантов [21]. Однако для подтверждения эффективности подобной стратегии требуется проведение большего количества работ.

В настоящее время наиболее широко применяются и обсуждаются три стратегии проведения предоперационной «переходной» АТТ: применение гепаринов, блокаторов гликопротеиновых (ГП) IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов и кангрелора.

Применение гепаринов. Как правило, гепарины перед хирургическими вмешательствами применяются с одной из трех целей (или их комбинацией): 1) профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий; 2) профилактика артериальных тромбозов и тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий/искусственными клапанами сердца в ситуациях, требующих временного прекращения варфаринотерапии (и терапии «новыми» пероральными антикоагулянтами); 3) профилактика коронарных тромбозов у пациентов с ИБС при необходимости временного прекращения приема антиагрегантов. Если первые два показания к проведению периоперационной гепаринотерапии широко поддерживаются существующими рекомендациями [22, 23], то замена АСК/тиенопиридинов гепаринами не имеет под собой серьезной доказательной базы. В частности, в Рекомендациях по периоперационной терапии антитромбоцитарными препаратами 2012 г. [23] указано, что «несмотря на эффективность низкодозовой терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) в плане профилактики венозных тромбозов после операций данные относительно эффективности такой низкодозовой терапии для профилактики артериальных тромбозов отсутствуют».

В ряде клиник нашей страны широко применяется стратегия проведения «переходной» гепаринотерапии перед КШ с одновременной отменой пероральных антиагрегантов. Причиной приверженности подобной тактике, вероятно, является то, что эффективность гепаринов при лечении ОКС доказана. Однако при этом стоит

отметить, что в большинстве исследований лечение ОКС проводилось с помощью комбинированной терапии АСК (\pm клопидогрел) и гепаринами [24]. Кроме того, по механизму действия эти препараты являются антитромбинами, но не антиагрегантами, следовательно, они не способны обеспечить полноценный антитромбоцитарный эффект, связанный с применением АСК и тиенопиридинов. Так, показано, что гепарины и варфарин неэффективны в профилактике острых и подострых тромбозов стентов в ранние сроки после имплантации простых металлических стентов [25], а предложенные ранее схемы применения НФГ и НМГ для периоперационного лечения пациентов с имплантированными коронарными стентами не продемонстрировали своей эффективности [26]. Особенно важно, что артериальные тромбозы, в частности коронарные, опосредованы тромбоцитами [27] и, соответственно, антикоагулянты — антитромбины (НФГ и НМГ) априори не могут являться «идеальными» кандидатами для проведения «переходной» терапии [28]. Более того, периоперационное применение гепаринов ассоциируется с более высокими смертностью и частотой развития геморрагических осложнений [29, 30]. Необходимо также учитывать возможность развития «рикошетной» гиперкоагуляции после внезапной отмены НФГ [31] и проагрегантный потенциал гепаринов. Так, S.E. Webster и соавт. [32] обнаружили, что у пациентов, подвергающихся каротидной эндартерэктомии или вмешательствам на сосудах нижних конечностей, введение НФГ сопровождается значимым преходящим повышением агрегационной способности тромбоцитов, продолжающимся до окончания операции, несмотря на прием АСК.

Известно, что применение гепаринов, в большей степени НФГ, может сопровождаться снижением активности антитромбина III (АТ III), а это служит частой причиной развития гепаринорезистентности [33] либо может быть самостоятельным фактором риска развития тромботических осложнений, а уровень АТ III в конце кардиохирургических вмешательств коррелирует с его предоперационным показателем [34]. Гепаринорезистентность отмечается у каждого пятого пациента (до 22%), подвергающегося вмешательствам с использованием искусственного кровообращения (ИК) [35, 36]. Это состояние развивается у пациентов, как получающих НФГ в предоперационном периоде, так и тех, лечение которых проводится с помощью НМГ [33, 37, 38]. Влияние гепаринорезистентности на исходы кардиохирургических вмешательств изучалось в ряде работ. Так, в одной из них показано, что резистентность к гепарину и гепаринотерапия в предоперационном периоде ассоциировались с развитием фатальных ИМ в послеоперационном периоде [34]. В исследовании Р. Кпарік и соавт. [35] показано, что тяжелая гепаринорезистентность была самым сильным независимым предиктором смерти после проведения КШ (отношение шансов — ОШ 4,9 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,1 до 21,9), более значимым, чем незапланированность операции, длительность ИК более 120 мин и пожилой возраст.

Отдельной проблемой, связанной с применением гепаринов, в частности в периоперационном периоде, является развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). ГИТ II типа является угрожающим жизни

осложнением гепаринотерапии, развивающимся по причине формирования иммунного ответа (IgG) к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4, вследствие чего происходят активация тромбоцитов, разрушение их системой комплемента, конверсия протромбина в тромбин и повреждение эндотелия [39]. ГИТ II типа встречается как в терапевтической, так и в хирургической популяции пациентов, однако с неодинаковой частотой. Ее распространенность среди пациентов после ортопедических вмешательств достигает 5%, в то же время этот показатель колеблется около 1% при проведении сосудистых вмешательств у пациентов, получающих терапевтические дозы НФГ [40]. Частота развития клинически выраженной ГИТ II типа при применении ИК составляет 1–3% [41, 42]. Тем не менее развитие этого осложнения значимо ассоциировано с развитием венозных и артериальных тромбозов. У 38–76% пациентов с ГИТ II типа развиваются тромботические осложнения (ОШ 37 при 95% ДИ от 5 до 1638) [43]. Кроме того, в недавнем исследовании, включившем 487 кардиохирургических пациентов, у которых развилась послеоперационная тромбоцитопения (снижение числа тромбоцитов на 50% от исходного или менее $100 \times 10^9/\text{л}$), показано, что послеоперационные инфекционные осложнения (включая сепсис и пневмонию) развивались чаще у пациентов, имеющих антитела к комплексу гепарин-тромбоцитарный фактор 4 (группа ГИТ+). В этой группе пациентов также чаще отмечались почечная недостаточность, требующая проведения заместительной терапии, и острая ишемия нижних конечностей. При этом 30-дневная смертность была значительно выше в группе ГИТ+ (24,8% против 15,2% в группе ГИТ-; $p=0,019$). Развитие послеоперационной ГИТ явилось независимым предиктором почечной недостаточности (ОШ 1,73; $p<0,001$) и тромбоемболических осложнений (ОШ 2,39; $p=0,02$) [44].

Следует также отметить, что в недавнем крупном метаанализе [45] под сомнение поставлены эффективность и безопасность широко распространенной практики проведения периоперационной гепаринотерапии у пациентов, получающих постоянную терапию антагонистами витамина К. Были отмечены пятикратное увеличение риска развития геморрагических осложнений у пациентов, получающих «переходную» терапию, по сравнению с группой без таковой (ОШ 5,4 при 95% ДИ от 3,0 до 9,7) и отсутствие различий по частоте развития тромбоемболических осложнений (ОШ 0,8 при 95% ДИ от 0,4 до 1,5).

Таким образом, проведение предоперационной «переходной» гепаринотерапии у пациентов, получающих терапию АСК либо ДАТТ, не имеет под собой серьезных оснований, часто неэффективно и, более того, сопряжено с большей частотой нежелательных явлений/исходов и не рекомендуется современными руководствами.

Применение блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. ГП IIb/IIIa рецепторы располагаются на поверхности тромбоцитов. При активации тромбоцитов они модифицируются, приобретая высокое сродство к фибриногену, что является заключительной фазой общего пути агрегации тромбоцитов и образования тромба. Блокаторы ГП IIb/IIIa рецепторов действуют путем ингибирования фибриноген-опосредованного «слипания» тромбоцитов,

таким образом препятствуя агрегации последних [46]. В настоящее время в основном доступны три представителя этой группы препаратов: абсиксимаб, эптифибатид и тирофибан. Введение абсиксимаба, моноклональных антител против ГП IIb/IIIa рецепторов приводит к пролонгированному необратимому блокированию активности последних в течение 2—7 сут [47], а невысокие уровни блокады гликопротеиновых рецепторов могут наблюдаться в течение 15 сут после прекращения инфузии препарата [6]. В связи с этим применение абсиксимаба в периоперационном периоде в плане безопасности имеет мало преимуществ перед терапией тиенопиридинами.

Тирофибан является непептидным дериватом тирозина с периодом полувыведения 90—120 мин; после прекращения его введения агрегационная способность тромбоцитов возвращается к исходному уровню в течение 4 ч [46]. Эптифибатид представляет собой синтетический циклический гептапептид с периодом полувыведения, равным 2,5 ч; после прекращения его инфузии функция тромбоцитов восстанавливается на 50% от исходной в течение 4 ч [48]. Механизм действия этих двух препаратов заключается в конкурентном обратимом связывании с ГП IIb/IIIa рецепторами.

Проведенные исследования блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов при ОКС продемонстрировали отсутствие либо невысокой их эффективности при лечении пациентов, которым не планировалось проведение ранней инвазивной стратегии: результаты мета-анализа показали снижение риска смерти (9% при 95% ДИ от 2 до 16%), либо развитие повторных ИМ в течение 30 сут после индексного события. Однако при этом снижение абсолютного риска смерти и развития ИМ на 1% «уравновешивалось» абсолютным увеличением риска развития «больших» кровотечений (на 1%) при терапии блокаторами ГП IIb/IIIa рецепторов по сравнению с контрольной группой [46]. В то же время у пациентов группы высокого коронарного риска, подвергающихся раннему ЧКВ, эффективность блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов более очевидна. Вследствие этого область применения этих препаратов в настоящее время ограничена популяцией пациентов высокого риска, которым планируется проведение первичного ЧКВ.

Тем не менее фармакокинетический профиль препаратов этой группы теоретически позволяет использовать их в периоперационном периоде в ситуациях, требующих отмены тиенопиридинов (операции с высоким риском кровотечений), однако сопряженных с высоким коронарным риском, который обуславливает потребность проведения АТТ. Так, в небольшой работе (7 пациентов с высоким риском тромбоза стентов и высоким риском развития геморрагических осложнений) проведение «переходной» терапии эптифибатидом ассоциировалось с хорошими результатами операции и отсутствием повышения частоты периоперационных кровотечений [49].

В исследовании II фазы, проведенном S. Savonitto и соавт. [50], 30 пациентов с имплантированными стентами с лекарственным покрытием в течение 1—12 мес (медиана 4 мес) до операции подверглись «большим» операциям (в том числе КШ — 7 пациентов) или офтальмологическим процедурам, при этом клопидогрел отменялся за

5 сут до вмешательства (применение АСК было продолжено в 14 случаях), а инфузия тирофибана начиналась через 24 ч после этого. В период пребывания в стационаре ни в одном случае не зафиксировано летальных исходов, случаев развития ИМ, тромбоза стентов либо необходимости в повторной операции с целью остановки кровотечения (97,5% ДИ от 0 до 11,6%). В послеоперационном периоде не было выявлено случаев «больших» кровотечений, развилось одно «малое» кровотечение по ТИМ1. В другой работе E.G. Marcos и соавт. [51] оценивалась эффективность «переходной» терапии тирофибаном перед проведением «больших» операций в течение 2—6 мес после стентирования коронарной артерии (отмена клопидогрела проводилась за 5 сут до операции, инфузия тирофибана начиналась за 4 сут до вмешательства, в 29 случаях терапия АСК не прекращалась). Проанализированы данные 36 пациентов (15 из которых проведено КШ), у которых не было зафиксировано летальных исходов, тромбозов стента и ИМ в течение 30 сут после операции, в то же время развилось 6 послеоперационных геморрагических осложнений (случаев кровотечений во время инфузии препарата не было выявлено), из которых в 3 случаях был найден источник кровопотери.

Еще в одном недавнем ретроспективном исследовании оценивалось проведение «переходной» терапии блокаторами ГП IIb/IIIa рецепторов перед проведением «больших» операций в течение года после имплантации стентов с лекарственным покрытием [52]. Проанализированы данные 67 пациентов, прооперированных в 2008—2010 гг. В 51 случае были выполнены экстракардиальные вмешательства (1-я группа), в остальных случаях — операции на сердце (2-я группа). Средний срок от момента стентирования до проведения операции составил $13,9 \pm 1,7$ мес в 1-й группе и $8,7 \pm 2,0$ мес во 2-й группе. Тиенопиридины отменялись за $7,1 \pm 0,4$ и $7,8 \pm 0,7$ сут до вмешательства соответственно; в большинстве случаев (33 пациента в 1-й группе и 15 во 2-й группе) терапия АСК продолжалась до момента операции. В группе экстракардиальной хирургии развилось 2 случая (3,9% при 95% ДИ от 0,5 до 13,5%) острого тромбоза стента в раннем послеоперационном периоде, а у 4 пациентов — «большие» кровотечения, по критериям GUSTO. В группе кардиохирургических вмешательств в одном случае развился вероятный острый тромбоз стента через 1 ч после операции [52]. В исследовании A.N. Rassi и соавт. [53] ретроспективно оценена безопасность стратегии проведения «переходной» терапии эптифибатидом у 100 последовательно включенных в исследование пациентов с ранее имплантированными коронарными стентами, которые подверглись кардиохирургическим вмешательствам. В контрольную группу вошел 71 пациент с сопоставимыми клиническими характеристиками. Потребность в гемотрансфузиях не различалась в группах сравнения (65% в группе «переходной» терапии, 66% в контрольной группе; $p=0,86$), равно как и количество перелитых компонентов крови ($4,84 \pm 6,93$ и $3,65 \pm 7,46$ единиц соответственно; $p>0,25$) и частота повторных операций по поводу кровотечений и тампонады сердца (10 и 2,9% соответственно; $p=0,085$).

В исследовании F. Bizzarri и соавт. [54] сравнивалась стратегия предоперационного проведения терапии тирофибаном ($n=20$) и внутривенным введением гепарина ($n=68$) при подготовке к экстренному КШ (все пациенты получали АСК в предоперационном периоде). Не было выявлено значимых различий между группами сравнения по частоте развития периоперационных ИМ — 0 в группе тирофибана и 2 (2,9%) в группе гепарина ($p=0,93$), в течение индексной госпитализации летальных исходов не зарегистрировано. Потребность в гемотрансфузиях различалась в группах сравнения: 2 (10%) случая в группе тирофибана и 28 (41%) — в группе гепарина (ОШ 0,16 при 95% ДИ от 0,03 до 0,74; $p=0,02$).

В подгрупповом анализе результатов исследования PURSUIT [55] 78 пациентов подверглись КШ в течение 2 ч после прекращения инфузии эптифибатида/плацебо. Не получено различий по частоте «больших» кровотечений в группах сравнения (63 и 64% в группах эптифибатида и плацебо соответственно), потребности в гемотрансфузиях (59 и 57% соответственно), в то же время периоперационные ИМ развивались чаще у пациентов, получавших плацебо (46% против 22% в группе эптифибатида; $p<0,05$). Не было различий по частоте развития периоперационных нарушений мозгового кровообращения (6,3 и 2,2% соответственно) и периоперационной смертности (6,5 и 6,3% соответственно).

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, спланированных для анализа эффективности и безопасности блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов (эптифибатида и тирофибана) в периоперационных условиях, большинство авторов полагают возможным их применение в качестве «замены» тиенопиридинов при необходимости отмены последних перед хирургическим вмешательством. В идеале их введение должно начинаться через 2—4 сут после прекращения приема пероральных препаратов.

Таким образом, у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и наличием периоперационного геморрагического риска проведение «переходной» терапии АСК и ингибитором ГП IIb/IIIa рецепторов (±гепарины) может быть целесообразным (как отмечено в рекомендациях [56] по периоперационной АТТ у пациентов с ИБС). Эта стратегия подразумевает отмену тиенопиридинов за 5 сут до операции и начало инфузии тирофибана или эптифибатида через 2—4 сут, терапия которыми должна быть прекращена за 6 ч до вмешательства [28].

Применение кангрелора. Кангрелор является парентеральным прямым ингибитором рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов с обратимым действием и чрезвычайно коротким (3—5 мин) периодом полувыведения. По химической структуре кангрелор является производным аденилнуклеотидтрифосфорной кислоты, для достижения

эффекта ему не требуется биотрансформации в печени. Восстановление функции тромбоцитов происходит в течение 60 мин после прекращения инфузии препарата [57].

В исследовании BRIDGE [16] 210 пациентов с ОКС либо имплантированными коронарными стентами, готовящиеся к проведению КШ, были рандомизированы в группы кангрелора и плацебо, пероральные тиенопиридины (клопидогрел и прасугрел) отменялись как минимум за 48 ч до операции. Медиана времени от отмены пероральных антиагрегантов до начала инфузии препаратов в группах кангрелора и плацебо составила 29,1 и 29,5 ч соответственно ($p=0,80$). В группе кангрелора у значимо большего числа пациентов отмечалось снижение реактивности тромбоцитов, измеренное с помощью VerifyNow («первичная конечная точка»): в 98,8% случаев против 19% в группе плацебо (относительный риск — ОР 5,2 при 95% ДИ от 3,3 до 8,1; $p<0,001$), в то же время кровотечения, связанные с КШ, развились в 12 (11,8%) и 10 (10,4%) случаях в группах кангрелора и плацебо соответственно (ОР 1,1 при 95% ДИ от 0,5 до 2,5; $p=0,76$). Пред- и послеоперационные ишемические осложнения развились с одинаковой частотой в группах сравнения — 2,8 и 4% в предоперационном периоде, т.е. от момента рандомизации до КШ (ОШ 0,71 при 95% ДИ от 0,16 до 3,27) и 3,9 и 4,2% в течение 30 сут после операции (ОШ 0,94 при 95% ДИ от 0,23 до 3,87) в группах кангрелора и плацебо соответственно.

Несмотря на то что применение кангрелора при ОКС (препаратом сравнения был клопидогрел) в исследованиях CHAMPION PLATFORM и CHAMPION PCI было остановлено досрочно по причине недостаточной эффективности изучаемого препарата [58], результаты проекта BRIDGE позволяют предположить, что введение кангрелора в периоперационном периоде может быть полезно в качестве сурrogата тиенопиридинов у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Существуют предположения, что этот препарат может обеспечить лучшее ингибирование функции тромбоцитов по сравнению с более широко применяемой стратегией использования блокаторов ГП IIb/IIIa рецепторов (±гепарины) [14].

Таким образом, в настоящее время не существует единой общепринятой практики периоперационной АТТ как перед КШ, так и перед экстракардиальными вмешательствами у пациентов, которым требуется проведение ДАТТ. Данный факт является поводом к дальнейшим исследованиям, направленным, с одной стороны, на изучение эффективности и безопасности новых стентов, позволяющих сократить сроки ДАТТ, с другой, на обоснование проведения «переходной» терапии. Кроме того, перспективным направлением может стать использование новых антитромбоцитарных препаратов обратимого действия с коротким периодом полувыведения.

Сведения об авторах:

ФГБУ НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово

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

Лаборатория реабилитации отдела мультифокального атеросклероза

Алтареv С.С. - к.м.н., ст.н.с. лаборатории.

E-mail : altass@cardio.kem.ru, altarev@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E.* et al. Incidence, predictors and outcome of thrombosis after successful implantation of drug eluting stents. *J Am Med Assoc* 2005;293:2126—2130.
2. *Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C.* et al. Prevalence, predictors and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006;113:2803—2809.
3. *van Werkum J., Heestermans A.A., Zomer A.C.* et al. Predictors of coronary stent thrombosis. The Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1399—1409.
4. *Brilakis E.S., Banerjee S., Berger P.B.* Perioperative management of patients with coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2145—2150.
5. *Savonitto S., Caracciolo M., Cattaneo M.* et al. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. *J Thromb Haemost* 2011;9:2133—2142.
6. *Brizzio M.E., Zapolanski A.* Antiplatelet therapy, cardiac surgery and the risk of bleeding: The Surgeon's Perspective. *Rev Cardiovasc Med* 2011;12:S40—S46.
7. *Kaluza J.L., Joseph J., Lee J.R.* et al. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1288—1294.
8. *Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E.* et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:734—739.
9. *Fox K.A., Mehta S.R., Peters R.J.* et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events (CURE) trial. *Circulation* 2004;110:1202—1208.
10. *Kapetanakis E.I., Medlam D.A., Boyce S.W.* et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005;26:576—583.
11. *Chassot P.-G., Delabays A., Spahn D.R.* Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99:316—328.
12. *Mylotte D., Peace A.J., Tedesco A.T.* et al. Clopidogrel discontinuation and platelet reactivity following coronary stenting. *J Thromb Haemost* 2011;9:24—32.
13. American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. Practice Alert for the Perioperative Management of Patients with Coronary Artery Stents: A Report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiol* 2009;110:22—23.
14. *Dimitrova G., Tulman D.B., Bergese S.D.* Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with drug-eluting stents. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovasc. Anesth* 2012;4:153—167.
15. *Akowuah E., Shrivastava V., Jamnadas B.* et al. Comparison of two strategies for the management of antiplatelet therapy during urgent surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:149—152.
16. *Angiolillo D.J., Firstenberg M.S., Price M.J.* et al. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:265—274.
17. *Huang P.-H., Croce K.J., Bhatt D.L.* et al. Recommendations for management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective noncardiac surgery after coronary stent implantation. *Crit Pathways in Cardiol* 2012;11:177—185.
18. *Khair T., Garcia B., Banerjee S.* et al. Contemporary approaches to perioperative management of coronary stents and to preoperative coronary revascularization: a survey of 374 interventional cardiologists. *Cardiovasc Revasc. Med* 2011;12:99—104.
19. *Albaladejo P., Marret E., Piriou V.* et al. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;97:580—582.
20. *Patrono C., Collier B., Fitzgerald G.A.* et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:234S—264S.
21. *Thiele T., Sunnig A., Hron G.* et al. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2012;10:968—971.
22. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. National Clinical Guideline Centre — Acute and Chronic Conditions. London 2010;507.
23. *Douketis J.D., Spyropoulos A.C., Spencer F.A.* et al. Perioperative management of antithrombotic therapy antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e326S—e350S.
24. *Sami S., Willerson J.T.* Contemporary treatment of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction (Part 2). *Tex Heart Inst J* 2010;37:262—275.
25. *Leon M.B., Baim D.S., Popma J.J.* et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. *N Engl J Med* 1998;339:1665—1671.
26. *Broad L., Lee T., Conroy M.* et al. Successful management of patients with a drug-eluting coronary stent presenting for elective, non-cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2007;98:19—22.
27. *Nieswandt B., Pleines I., Bender M.* Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke. *J Thromb Haemost* 2011;9:92—104.
28. *Abuhsaud A.O., Eisenberg M.J.* Perioperative management of patients with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol Intv* 2010;3:131—142.
29. *Vicenzi M.N., Meislitzer T., Heitzinger B.* et al. Coronary artery stenting and non-cardiac surgery — a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 2006;96:686—693.
30. *McDonald S.B., Renna M., Spitznagel E.L.* et al. Preoperative use of enoxaparin increases the risk of postoperative bleeding and re-exploration in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:4—10.
31. *Dent H., Lekic Z., Vicenzi M.* Unfractionated heparin and coronary artery stenting. *Br J Anaesth* 2006;97:582.
32. *Webster S.E., Payne D.A., Jones C.I.* et al. Antiplatelet effect of aspirin is substantially reduced after administration of heparin during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2004;40:463—468.
33. *Pleym H., Videm V., Wahba A.* et al. Heparin resistance and increased platelet activation in coronary surgery patients treated with enoxaparin preoperatively. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:933—940.
34. *Ranucci M., Frigiola A., Menicanti L.* et al. Risk factors for fatal myocardial infarction after coronary bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:322—329.
35. *Knapik P., Cieřla D., Przybylski R.* et al. The influence of heparin resistance on postoperative complications in patients undergoing coronary surgery.

- Med Sci Monit 2012;18:CR105—111.
36. *Avidan M.S., Levy J.H., Scholz J.* et al. A phase III, double-blind, placebocontrolled, multicenter study on the efficacy of recombinant human antithrombin in heparin-resistant patients scheduled to undergo cardiac surgery necessitating cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2005;102:276—284.
 37. *Spiess B.D.* Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. *Ann Thorac Surg* 2008;85:2153—2160.
 38. *Bar-Yosef S., Cozart H.B., Phillips-Bute B.* et al. Preoperative low molecular weight heparin reduces heparin responsiveness during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2007;54:107—113.
 39. *Girolami B., Girolami A.* Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:803—809.
 40. *Rice L.* Evolving management strategies for heparin induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 2005;42:S15—S21.
 41. *Mattahai W.H., Cines D.B.* Towards a diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia after cardiopulmonary bypass. *J Thromb Haemost* 2004;2:1879—1881.
 42. *Jaax M.E., Greinacher A.* Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:987—1006.
 43. *Levy J.H., Tanaka K.A., Hursting M.J.* Reducing thrombotic complications in the perioperative setting: an update on heparin-induced thrombocytopenia. *Anesth Analg* 2007;105:570—582.
 44. *Kerendi F., Thourani V.H., Puskas J.D.* et al. Impact of heparin-induced thrombocytopenia on postoperative outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1548—1553.
 45. *Siegal D., Yudin J., Kaatz S.* et al. Perioperative heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists. Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630—1639.
 46. *Eikelboom J.W., Hirsh J., Spencer F.A.* et al. Antiplatelet Drugs: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e89S—e119S.
 47. *Faulds D., Sorkin E.M.* Abciximab (c7E3 Fab). A review of its pharmacology and therapeutic potential in ischaemic heart disease. *Drugs* 1994;48:583—598.
 48. *Phillips D.R., Scarborough R.M.* Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997;80:11B—20B.
 49. *Bigalke B., Seizer P., Geisler T.* et al. Perioperative antiplatelet therapy in patients at risk for coronary stent thrombosis undergoing noncardiac surgery. *Clin Res Card* 2009;98:335—339.
 50. *Savonitto S., D'Urbano M., Caracciolo M.* et al. Urgent surgery in patients with a recently implanted coronary drug-eluting stent: a phase II study of 'bridging' antiplatelet therapy with tirofiban during temporary withdrawal of clopidogrel. *Br J Anaesth* 2010;104:285—291.
 51. *Marcos E.G., Da Fonseca A.C., Hofma S.H.* Bridging therapy for early surgery in patients on dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Neth Heart J* 2011;19:412—417.
 52. *Alshawabkeh L., Prasad A., Lenkovsky F.* Outcomes of a preoperative "bridging" strategy with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors to prevent perioperative stent thrombosis in patients with drug-eluting stents who undergo surgery necessitating interruption of thienopyridine administration. *EuroIntervention* 2013;9:204—211.
 53. *Rassi A.N., Blackstone E., Mitiello M.A.* et al. Safety of «bridging» with eptifibatide for patients with coronary stents before cardiac and non-cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2012;110:485—490.
 54. *Bizzarri F., Scolletta S., Tucci E.* et al. Perioperative use of tirofiban hydrochloride (Aggrastat) does not increase surgical bleeding after emergency or urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:1181—1185.
 55. *Dyke C.M., Bhatia D., Lorenz T.J.* et al. Immediate coronary artery bypass surgery after platelet inhibition with eptifibatide: results from PURSUIT. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy. *Ann Thorac Surg* 2000;70:866—871.
 56. *Korte W., Cattaneo M., Chassot P.-G.* et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. Joint position paper by members of the working group on Perioperative Haemostasis of the Society on Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), the working group on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care (ÖGARI) and the Working Group Thrombosis of the European Society for Cardiology (ESC). *Thromb Haemost* 2011;105:743—749.
 57. *Weitz J.J., Hirsh J., Samama M.M.* New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:234S—256S.
 58. *Hall R., Mazer C.D.* Antiplatelet Drugs: A review of their pharmacology and management in the perioperative period. *Anesth Analg* 2011;112:292—318.

Поступила 02.09.13

Кардиопротективные эффекты агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

А.С. АМЕТОВ, Л.Л. КАМЫНИНА, З.Г. АХМЕДОВА

Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава РФ, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, Москва; Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку

Cardioprotective Effects of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists

A.S. AMETOV, L.L. KAMYNINA, Z.G. AKHMEDOVA

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

В статье рассмотрены механизмы снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при использовании агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Представлены результаты экспериментальных и рандомизированных клинических исследований и очерчены перспективы использования препаратов данного класса у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями сахарного диабета.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ожирение, инкретины, эксенатид, лираглутид, сердечно-сосудистый риск.

In this paper we discuss pathogenetic mechanisms of cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes mellitus by glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists. Results of experimental studies and randomized clinical studies are presented, and perspectives for using GLP-1 agonists in patients with diabetic cardiovascular complications are described.

Key words: type 2 diabetes mellitus; obesity; incretins; exenatide; liraglutide; cardiovascular risk.

Качество управления сахарным диабетом 2-го типа (СД 2-го типа) не ограничивается только достижением хорошего гликемического контроля, но и зависит от успешной терапии фоновых заболеваний — висцерального ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Фатальные сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти пациентов с СД 2-го типа [1]. В настоящее время выявлена патогенетическая связь между ожирением, ССЗ, нарушением углеводного обмена. Установлен вклад измененной секреции глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в развитие каскада опасных метаболических нарушений. Включение в схему сахароснижающей терапии агонистов рецепторов ГПП-1 позволяет повысить концентрацию ГПП-1 до надфизиологической, обуславливая тем самым наряду с гликемическим эффектом положительное влияние на динамику негликемических параметров и снижение риска развития ССЗ.

Инкретиновый гормон ГПП-1 усиливает физиологический глюкозозависимый инкретиновый эффект, заключающийся в повышении секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы в ответ на пероральную углеводную нагрузку, и восстанавливает двухфазную секрецию инсулина. У здоровых лиц инкретиновый эффект обеспечивает 70% секретиремого инсулина. Кроме того, ГПП-1 является метаболическим сигналом для глюкозозависимой супрессии глюкагона α -клетками, замедления опорожнения желудка, подавления аппетита (обеспечивая по механизму центральной связи чувство насыщения), улучшения энергетического обмена. Большинство метаболических эффектов агонистов ГПП-1 способствует снижению массы тела. Следует

отметить, что уменьшение риска развития ССЗ при использовании агонистов ГПП-1 превышает опосредованное лишь снижением массы тела.

Установлено, что рецепторы ГПП-1 расположены не только в β - и α -клетках поджелудочной железы, но также в печени, сердце, головном мозге, почках. В сердце рецепторы ГПП-1 имеются в кардиомиоцитах, миоцитах коронарных сосудов, эндокарде, эндотелии микрососудов, что и определяет кардиопротективный эффект агонистов ГПП-1 [2].

Показано, что агонисты ГПП-1 проявляют эффект как при связывании с соответствующими рецепторами (прямое действие), так и посредством нереперторных путей (непрямое действие). Установлено, что агонисты ГПП-1 одновременно могут влиять на несколько факторов риска (ФР) развития ССЗ (коррекцию массы тела и липидного состава крови, уменьшение депо висцерального жира, снижение уровня артериального давления (АД) и концентрации биомаркеров повреждения миокарда — провоспалительных цитокинов и адипокинов). Кроме того, отмечено положительное влияние на миокард не только активной формы ГПП-1(7–39), но и его неактивной формы ГПП-1(9–31), которая образуется при гидролитическом расщеплении под действием фермента дипептидилпептидазы-4. Таким образом, действие агонистов ГПП-1 характеризуется плейотропными эффектами.

Наиболее широко используемыми в клинической практике представителями класса агонистов ГПП-1 являются инкретиномиметик эксенатид и аналог ГПП-1 человека лираглутид. Способ введения препаратов — подкожный. В первых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) наряду с качеством гликемического контроля оценивались в рамках статистики нежелательных явлений и сердечно-сосудистые исходы. Однако в последующих РКИ пациенты с различными ССЗ составляли уже интервенционную группу.

© Коллектив авторов, 2014

© Кардиология, 2014

Kardiologiya 2014; 7: 92–96

Основным негликемическим эффектом агонистов ГПП-1 является долгосрочное снижение массы тела, выраженное настолько, что позволяет успешно использовать данные препараты в терапии ожирения без нарушения углеводного обмена. Установлено, что снижение массы тела закономерно определяет и снижение уровня ФР развития ССЗ — АД, биомаркеров воспаления и проагрегантной системы, улучшение липидного состава крови [3]. Так, в наблюдательном исследовании, проведенном в первичном звене эндокринологической помощи Великобритании, отмечено снижение массы тела на 4,5 кг за 12-месячный период у лиц, использующих агонисты ГПП-1 [4].

Необходимо отметить, что введение агонистов ГПП-1 способствует снижению объема депо висцерального жира. Согласно исследованию LEAD-2 снижение массы тела на фоне введения лираглутида сопровождается уменьшением количества как общего жира, так и его абдоминального депо, уменьшением окружности талии и процентного содержания висцерального жира (данные DEXA — двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии) [5].

Положительное влияние на дислипидемию опосредовано комплексным влиянием ГПП-1 на несколько звеньев патогенеза и устранением постпрандиальной дислипидемии. Так, через год от начала терапии эксенатидом постпрандиальный уровень триглицеридов, аполипопротеина-B48 и холестерина в составе липопротеинов очень низкой плотности снижается в большей степени, чем при альтернативном применении инсулина гларгин [6]. В исследовании LEAD-1 продемонстрировано снижение триглицеридемии при использовании комбинированной терапии лираглутидом (1,2 и 1,8 мг/сут) и глимепиридом и ее повышение в группе пациентов, получавших росиглитазон (4 мг/сут). В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с перекрестным дизайном показано, что введение лираглутида устраняет основной фактор развития ССЗ у пациентов с СД 2-го типа — постпрандиальную гипергликемию и способствует улучшению постпрандиального липидного состава крови [7]. Предполагается, что эффект лираглутида на постпрандиальную липидемию опосредован сигнальными путями рецептора ГПП-1 [8].

В эпидемиологических исследованиях установлено, что лечение артериальной гипертензии (АГ) у больных СД 2-го типа сопровождается достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности. Так, согласно данным классического исследования UCPDS, снижение систолического АД (САД) на 10 мм рт. ст. (6,5%) ассоциируется со снижением риска развития инсульта на 18% и инфаркта миокарда (ИМ) — на 11% [9]. При этом снижение уровня САД более выражено при его более высоком исходном уровне. Монотерапия эксенатидом в продолжение первых 24 нед способствовала снижению САД на $9,4 \pm 1,4$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и диастолического АД (ДАД) на $2,2 \pm 1,0$ мм рт.ст. ($p = 0,04$) по сравнению с группой плацебо [10]. В другом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании по данным суточного мониторинга АД у пациентов с СД 2-го типа и АГ продемонстрировано снижение как среднесуточного, так и ночного ДАД и САД. При этом эксенатид был назначен в дополнение к применявшейся

терапии метформином, тиазолидиндионами или их комбинации [11]. В исследованиях программы LEAD подтверждено достоверно значимое снижение САД на фоне введения лираглутида [12].

Механизм снижения САД на фоне введения инкретиномиметиков полностью еще не изучен, однако установлено, что его основными патогенетическими звеньями являются прямая стимуляция рецептора ГПП-1, сигнальный путь NO/цГМФ, активация β_2 -адренорецепторов сосудов и ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [13].

Увеличение частоты сердечных сокращений на фоне терапии агонистами ГПП-1 характеризуется дозозависимым центральным эффектом и не является клинически значимым [11, 14]. Удлинение интервала QTc отражает нарушение процесса реполяризации миокарда, столь часто отмечаемое при развитии гипогликемии. Соответственно введение агонистов ГПП-1, характеризующихся глюкозозависимым действием, способствует минимизации эпизодов гипогликемии, нормальному протеканию процесса реполяризации, устранению дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ). При проведении холтеровского мониторинга электрокардиограммы подтверждена кардиальная безопасность (отсутствие атриовентрикулярной блокады, удлинения интервала QTc) терапевтических доз эксенатида у здоровых лиц [15]. Аналогично в двойном слепом исследовании TQT-Study, дизайн которого предусматривал введение лираглутида, плацебо или прием положительного контроля (препарат моксифлоксацин), продемонстрировано отсутствие удлинения интервала QTc при терапии лираглутидом в дозах 1,2 и 1,8 мг [16].

ГПП-1 положительно воздействует на миокард, устраняет дисфункцию эндотелия после его ишемического повреждения, предотвращая апоптоз кардиомиоцитов и способствуя пролиферации эндотелиальных клеток-предшественниц. Назначение эксенатида пациентам, ранее получавшим монотерапию метформином, уже через год комбинированной терапии приводит к повышению уровня адипонектина на 12% и снижению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка — на 61%. Подтверждено снижение интенсивности перекисного окисления липидов. Установлено, что эксенатид способствует постпрандиальному снижению уровня холестерина в составе липопротеинов низкой плотности (ЛНП), не оказывая воздействия на apo-A1 [17]. Введение эксенатида мышам с СД 2-го типа предотвращает развитие гомоцистеин-индуцированной дисфункции эндотелия. Результаты исследования, в котором приняли участие 165 пациентов с СД 2-го типа (индекс массы тела $28,9$ — $31,2$ кг/м², гликированный гемоглобин — HbA_{1c} $8,1$ — $8,5\%$), получавших лираглутид (0,65, 1,25 и 1,9 мг/сут) или плацебо в течение 24 нед, подтвердили значительное снижение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 и мозгового натрийуретического пептида.

Антиатеросклеротический эффект агонистов ГПП-1 обусловлен ингибированием макрофагальной инфильтрации стенки сосудов на начальной стадии образования атеросклеротической бляшки и прямым действием на стенку сосудов, сопровождающимся высвобождением NO [18, 19].

Установлено, что ГПП-1 способствует снижению интенсивности воспалительного процесса в стенке сосудов, в том числе в атеросклеротических бляшках, замедляя прогрессирование атеросклероза и снижая риск разрыва бляшек.

Показано, что введение эксенатида и лираглутида в течение 14–28 нед способствует также снижению уровня натрийуретического пептида — маркера гемодинамического стресса. Кардиопротективный эффект эксенатида обусловлен повышением уровня антиоксиданта гемсинтетазы-1, ингибитора апоптоза Bcl-2, фосфорилированной серинтреониновой киназы Akt (активация которой способствует восстановлению толщины сердечной стенки после перенесенной ишемии и улучшению функции выживших кардиомиоцитов) и снижением уровня каспазы-3 (вызывающей апоптоз кардиомиоцитов) [20]. Лираглутид дозозависимо увеличивает продукцию NO в культуре эндотелиальных клеток пупочной вены (HUVEC), потенцируя активность эндотелиальной NO-синтетазы, а также проявляет супрессивный эффект в направлении активации ядерного фактора NF-κB и NF-κB-зависимой экспрессии различных генов, ответственных за воспалительный ответ, молекул адгезии клеток (VCAM-1, E-селектина, ICAM-1 и белка 1-го типа — хемоаттрактанта моноцитов). Указанными эффектами объясняются вазопротективные и противовоспалительные свойства лираглутида, наблюдаемые у пациентов с СД 2-го типа [21].

Мета-анализ, выполненный группой под руководством М. Monami [22], обобщил результаты 36 РКИ с участием 6490 пациентов, в которых оценивалось, по крайней мере, одно кардиальное осложнение в дополнение к параметрам гликемического контроля. При этом все сердечно-сосудистые исходы были рассмотрены лишь в 20 исследованиях, в которые были включены 3995 лиц. Данный мета-анализ подтвердил, что отношение шансов, рассчитанное с применением метода Мантеля—Ханзеля, для тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (смерть от ССЗ, нефатальный ИМ и инсульт, госпитализация по поводу острого коронарного синдрома или сердечной недостаточности — СН) составило 0,737 в общей группе, 0,459 — в группе плацебо.

Снижение частоты фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений на фоне введения агонистов ГПП-1 обусловлено улучшением гликемического контроля, снижением массы тела и уровня САД, а также уменьшением риска развития гипогликемии, вызывающих удлинение интервала QT и увеличивающих риск развития аритмий (рис. 1).

Анализ 3 плацебо-контролируемых РКИ с участием длительно действующего эксенатида ЛАР (LAR — long-acting release, — это относится к длительно действующему эксенатиту, вводимому 1 раз в неделю) с позиций оценки риска развития кардиальных осложнений продемонстрировал предпочтение агонистов ГПП-1 в сравнении с другими препаратами. Так, достижение таких комбинированных критериев, как $HbA_{1c} < 6,5\%$, отсутствие увеличения массы тела и эпизодов гипогликемии, а также $HbA_{1c} < 6,5\%$, САД < 130 мм рт.ст. и ЛНП < 100 мг/дл чаще отмечалось именно на фоне терапии эксенатидом ЛАР [24].

ИМ и СН характеризуются инсулинрезистентным состоянием. Предпочтительным энергетическим суб-

стратом для поврежденного миокарда с точки зрения кардиопротекции является глюкоза, так как позволяет восстановить адекватное поступление энергии и миокардиальный кровоток. При остром ИМ использование глюкозо-калиево-инсулиновой смеси является адьювантной терапией, однако требует проведения постоянной инфузии и сопряжено с риском развития гипогликемии. В настоящее время получены данные экспериментальных и клинических исследований, подтверждающие возможность использования агонистов ГПП-1 в качестве кардиопротективного препарата. Установлено, что ГПП-1 оказывает сопоставимое с инсулином улучшение захвата глюкозы, но использует иные клеточные пути — р38-митоген-активируемой протеинкиназы, фосфоинозитол-3-киназы и NO (рис. 2). На фоне введения агонистов ГПП-1 у пациентов, перенесших острый ИМ и чрескожную коронарную ангиопластику, подтверждено улучшение функции миокарда.

В экспериментальной животной модели использование лираглутида обуславливает достоверно значимое сокращение зоны некроза по сравнению с таковой в группе контроля. Зона некроза, измеренная в процентном отношении от окружности ЛЖ, составила $20,9 \pm 1,7$ и $28,8 \pm 3,3\%$ при введении лираглутида и в контрольной группе ($p=0,02$) соответственно. Кроме того, при введении лираглутида также была менее выражена гипертрофия миокарда, количественно выражаемая отношением массы сердца к массе тела. Показано улучшение систолической функции ЛЖ. При этом полагают, что лираглутид ингибирует каспазный путь, вызывающий апоптоз [26].

Диабетическая кардиомиопатия (КМП) развивается у пациентов с СД 2-го типа вследствие метаболических нарушений в миокарде, накопления конечных продуктов гликирования, дисфункции митохондрий, последствий

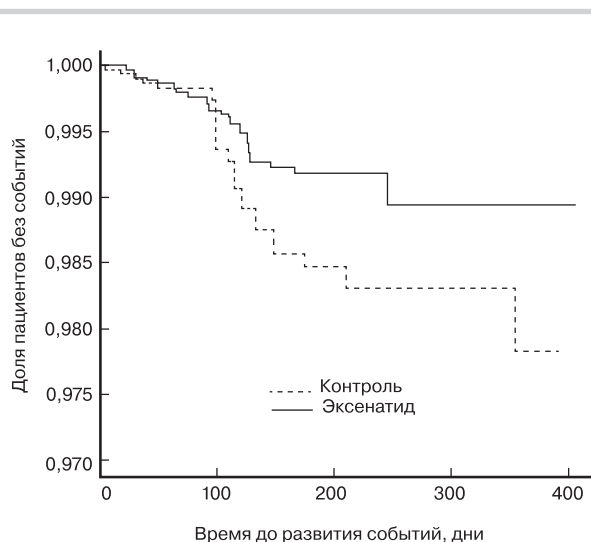
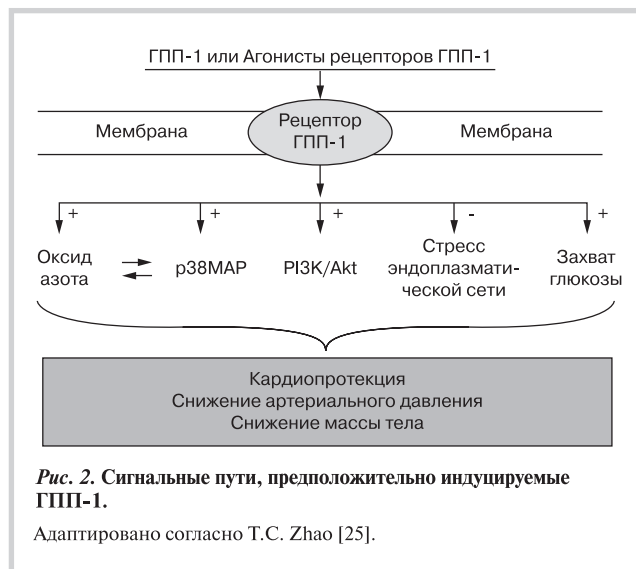


Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана—Мейера у пациентов без первичных сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, реваскуляризирующие процедуры и кардиальная смерть) на фоне введения эксенатида и в контрольной группе ($p < 0,0001$).

Адаптировано согласно R. Ratner и соавт. [23].



окислительного стресса и дисфункции микрососудов. Вследствие этого ГПП-1, устраняющий подобные нарушения, может успешно использоваться у пациентов с СД 2-го типа для профилактики или лечения диабетической КМП. В экспериментальной животной модели продемонстрировано, что лираглутид предотвращает диабетическую КМП посредством ингибирования стресса в эндоплазматической сети кардиомиоцитов, включающего пути активирующих апоптоз белка СНОР, каспазы-12 и JNK-киназы. Важно отметить, что данный эффект подтвержден гистологически [27].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). У пациентов с СД 2-го типа, даже в отсутствие ишемической болезни сердца и АГ, вследствие диабетической КМП развивается диастолическая дисфункция ЛЖ, способствующая развитию ХСН с сохраненной фракцией выброса. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа часто отмечается систолическая дисфункция ЛЖ [28]. У пациентов с ХСН III–IV (по классификации NYHA) и ожирением инфузия ГПП-1 в течение 4 нед способствовала увеличению фракции выброса ЛЖ. Показано, что периоперационная инфузия ГПП-1 в течение первых 2 сут после

проведения аортокоронарного шунтирования снижает необходимость в инотропной поддержке [29].

Перспективы использования агонистов рецепторов ГПП-1 связаны с результатами продолжающихся в настоящее время плацебо-контролируемых РКИ III фазы (EXSCEL, LEADER, ELIXA, REWIND), оценивающих отдаленные сердечно-сосудистые исходы. Исследуются и длительно действующие агонисты ГПП-1, вводимые 1 раз в неделю. Мощные негликемические эффекты, свойственные классу агонистов ГПП-1, позиционируют их использование у пациентов с ожирением без нарушения углеводного обмена, а также в кардиологической практике.

Заключение

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 оказывают не только мощное сахароснижающее действие, но и уменьшают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, способствуя снижению массы тела, устранению дислипидемии, снижению уровня артериального давления и концентрации в плазме крови маркеров риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

В настоящее время изучены различные механизмы, обуславливающие снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений при введении агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, опосредованные прямым и непрямым действием глюкагоноподобного пептида-1 (7–39) и его метаболита глюкагоноподобного пептида-1 (9–39). Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 могут быть успешно использованы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, страдающих хронической сердечной недостаточностью, диабетической кардиомиопатией.

В крупных рандомизированных клинических исследованиях подтвержден благоприятный кардиальный профиль агонистов глюкагоноподобного пептида-1. Эффективность их длительного использования будет всесторонне оценена после получения результатов исследований EXSCEL, LEADER, ELIXA и REWIND, дизайн которых предусматривает целенаправленную оценку влияния агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Кафедра эндокринологии и диabetологии

Аметов А.С. – д.м.н., проф., зав. кафедрой.

Камынина Л.Л. – к.м.н., врач-эндокринолог.

Азербайджанский государственный институт усовершенствования врачей им. А. Алиева, Баку

Кафедра терапии

Ахмедова З.Г. – доцент.

E-mail: petrology@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansar S., Koska J., Reaven P.D. Postprandial hyperlipidemia, endothelial dysfunction and cardiovascular risk: focus on incretins. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:61.
2. Okerson T., Chilton R.J. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther* 2012;30:e146–155.
3. Riddle M.C., Henry R.R., Poon T.H. et al. Exenatide elicits sustained

- glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:483–491.
4. *Hall G.C., McMahon A.D., Dain M.P.* et al. Primary-care observational database study of the efficacy of GLP-1 receptor agonists and insulin in the UK. *Diabet Med* 2013;30:681–686.
 5. *McGill J.B.* Liraglutide: effects beyond glycaemic control in diabetes treatment. *Int J Clin Pract Suppl* 2010;64:28–34.
 6. *Monami M., Dicembrini I., Marchionni N.* et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:672658. doi: 10.1155/2012/672658. Epub 2012 May 20.
 7. *Hermansen K., Baekdal T.A., Düring M.* et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2013 Nov;15(11):1040–1048.
 8. *Bunck M.C., Cornér A., Eliasson B.* et al. One-year treatment with exenatide vs. insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2010;212:223–229.
 9. *Stratton I.M., Cull C.A., Adler A.I.* et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006;49:1761–1769.
 10. *Moretto T.J., Milton D.R., Ridge T.D.* et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2008;30:1448–1460.
 11. *Gill A., Hoogwerf B.J., Burger J.* et al. Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:6.
 12. *Sjöholm A.* Impact of glucagon-like peptide-1 on endothelial function. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:19–25.
 13. *Wang B., Ni Y., Zhong J., Sun F.* Effects of incretins on blood pressure: a promising therapy for type 2 diabetes mellitus with hypertension. *J Diabetes* 2012;4:22–29.
 14. *Robinson L.E., Holt T.A., Rees K.* et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(1).
 15. *Darpö B., Philip S., MacConnell L.* et al. Exenatide at therapeutic and supratherapeutic concentrations does not prolong the QTc interval in healthy subjects *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:979–989.
 16. *Chatterjee D.J., Khutoryansky N., Zdravkovic M.* et al. Absence of QTc prolongation in a thorough QT study with subcutaneous liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog for treatment of type 2 diabetes. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1353–1362.
 17. *Bunck M.C., Diamant M., Eliasson B.* et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition. *Diabetes Care* 2010;33:1734–1737.
 18. *Kelly A.S., Bergenstal R.M., Gonzalez-Campoy J.M.* et al. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:64.
 19. *Seino Y., Yabe D.* Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: Incretin actions beyond the pancreas. *J Diabetes Invest* 2013;4:108–130.
 20. *Anagnostis P., Athyros V.G., Adamidou F.* et al. Glucagon-like peptide-1-based therapies and cardiovascular disease: looking beyond glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:302–312.
 21. *Hattori Y., Jojima T., Tomizawa A.* et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells. *Diabetologia* 2010;53:2256–2263.
 22. *Monami M., Cremasco F., Lamanna C.* et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Diabetes Res* 2011:215764.
 23. *Ratner R., Han J., Nicewarner D.* et al. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2011;10:22.
 24. *Meloni A.R., DeYoung M.B., Han J.* et al. Treatment of patients with type 2 diabetes with exenatide once weekly versus oral glucose-lowering medications or insulin glargine: achievement of glycemic and cardiovascular goals. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:48.
 25. *Zhao T.C.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease: a new therapeutic approach for myocardial protection. *Cardiovasc Diabetol* 2013;12:90.
 26. *Noyan-Ashraf M.H., Momen M.A., Ban K.* et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009;58:975–983.
 27. *Liu J., Liu Y., Chen L.* et al. Glucagon-Like Peptide-1 Analog Liraglutide Protects against Diabetic Cardiomyopathy by the Inhibition of the Endoplasmic Reticulum Stress Pathway. *J Diabetes Res* 2013;2013:630537.
 28. *Genugten R.E., Möller-Goede D.L., van Raalte D.H., Diamant M.* Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies: potential benefit for cardiovascular-risk management in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:593–606.
 29. *Burgmaier M., Heinrich C., Marx N.* Cardiovascular effects of GLP-1 and GLP-1-based therapies: implications for the cardiovascular continuum in diabetes? *Diabet Med* 2013;30:289–299.

Поступила 13.09.13