

Министерство здравоохранения
Российской Федерации

КАРДИОЛОГИЯ

KARDIOLOGIJA

Том 45

10'2005

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ • MONTHLY JOURNAL

“Кардиология” — рецензируемый научно-практический журнал. Основан в 1961 году. “Кардиология” цитируется и индексируется в “Index Medicus” и “Current Contents”.

“Kardiologiia” is a peer reviewed journal referenced in “Index Medicus” and “Current Contents”. “Kardiologiia” is published 12 times a year by **MEDIA SPHERA Publishing Group**.
Founded in 1961.

Издательство МЕДИА СФЕРА:

лицензия на издательскую деятельность ИД № 02132
Москва, Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4.
Тел.: (095) 482-43-29
Факс: (095) 482-43-12
Отдел рекламы:
Тел.: (095) 488-60-00
Факс: (095) 482-43-12
E-mail: mediasph@mediasphera.ru
WWW страница: www.mediasphera.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

127238 Москва, а/я 54
Тел.: (095) 482-41-18
Факс: (095) 482-43-12
E-mail: cardio@mediasphera.ru
Зав. редакцией И.М. Круглова
Научные редакторы: А.А. Лякишев,
Д.В. Преображенский,
М.О. Угрюмова, И.С. Явелов
Научный редактор переводов
Н.А. Грацианский
Редактор С.В. Артемкина

Оригинал-макет изготовлен
Издательством МЕДИА СФЕРА
Компьютерный набор и верстка:
Н.Ф. Куликова, М.Л. Калужнин,
Е.Л. Коган
Корректоры: С.М. Казинцева,
Т.В. Полухина, В.И. Федорова,
О.М. Тарарина

Индекс 71440
для индивидуальных подписчиков
Индекс 71441
для предприятий и организаций

Формат 60×90 1/8
Усл. печ. л. 13. Заказ
Отпечатано:
Издательский дом ИТАР-ТАСС

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор Ю.Н. Беленков
Зам. гл. редактора Б.А. Сидоренко
Отв. секретарь А.А. Лякишев
В.С. Гасилин
А.П. Голиков
С.П. Голицын
Н.А. Грацианский
В.И. Маколкин
В.Ю. Мареев
Р.Г. Оганов
Н.Р. Палеев
А.В. Покровский
Ю.В. Постнов
Л.В. Розенштраух
М.Я. Руда
Е.И. Соколов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г. Адамян (Ереван)
В.А. Азизов (Баку)
О.Ю. Атьков (Москва)
Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)
С.Е. Башинский (Москва)
Ю.В. Белов (Москва)
Й.Н. Блужас (Каунас)
А.В. Виноградов (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)
В.А. Люсов (Москва)
Ф.З. Меерсон (Лоуренс, США)
М.М. Миррахимов (Бишкек)
Ю.П. Никитин (Новосибирск)
Л.И. Ольбинская (Москва)
М.И. Попович (Кишинев)
Д.В. Преображенский (Москва)
Г.И. Сидоренко (Минск)
Е.И. Чазов (Москва)
М. Чарьев (Ашхабад)

- ПЕРЕДОВАЯ**
- 4 *Постнов Ю.В.*
Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**
- 12 *Белусов Ю.Б., Егорова Н.А., Сидоренко Б.А., Ивлева А.Я., Агеев Ф.Т., Олейников В.Э.*
Подтверждение безопасности и терапевтического эффекта бетаксолола при лечении мягкой и умеренной артериальной гипертензии в общетерапевтической практике
- 18 *Гапон Л.И., Прилепова А.А., Цыгольник М.Д.*
Оценка влияния небиволола на показатели церебральной гемодинамики и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией
- ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА**
- 23 *Киселев А.Р., Гриднев В.И., Колижирова О.М., Котельникова Е.В., Довгалецкий П.Я., Киричук В.Ф.*
Диагностика нарушений сократимости миокарда на основе вариабельности ритма сердца в ходе проведения велоэргометрических проб
- ИНФАРКТ МИОКАРДА**
- 27 *Шалаев С.В., Шава В.П., Петрик Е.С., Пушикова М.А., Журавлева Т.Д.*
Отклонение активированного частичного тромбопластинового времени от оптимального значения спустя 12 ч внутривенной инфузии нефракционированного гепарина — независимый предиктор рецидива и неблагоприятного 30-дневного прогноза у больных инфарктом миокарда
- ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**
- 31 *Сыркин А.Л., Полтавская М.Г., Молчанова И.В., Чурганова Л.Ю., Чаплыгин А.В.*
Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них β-адреноблокаторов
- АТЕРОСКЛЕРОЗ**
- 39 *Рагино Ю.И., Малыгина С.К., Каштанова Е.В., Иванова М.В., Воевода М.И., Никитин Ю.П.*
Оксидированные липопротеины низкой плотности и их ассоциации с некоторыми факторами риска атеросклероза в популяции мужчин Новосибирска
- ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**
- 45 *Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Константинов В.В., Капустина А.В., Вихирева О.В., Давыдова С.С., Гаврилова Н.Е.*
Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования
- КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**
- 51 *Вейкутис В., Пуоджюкинас А., Казакевичус Т., Шилейкис В., Жалюнас Р., Блузас И.*
Современные возможности и показания к немедикаментозному лечению нарушений ритма сердца в детском возрасте
- 52 *Илюхин О.В., Калганова Е.Л., Лопатин Ю.М.*
Эластичность и реактивность магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью
- АННОТАЦИЯ**
- 54 *Пименов Л.Т., Дударев М.В., Цыпляшова И.В.*
Кардиологические аспекты периода постгоспитальной реабилитации реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом
- LEADING ARTICLE**
- 4 *Y.V. Postnov*
Insufficient ATP Generation Due to Mitochondrial Calcium Overload as a Source of Blood Pressure Elevation in Primary Hypertension
- ARTERIAL HYPERTENSION**
- 12 *Yu.B. Belousov, N.A. Egorova, B.A. Sidorenko, A.Ya. Ivleva, F.T. Ageev, V.E. Oleinikov*
Confirmation of Safety and Therapeutic Effect of Betaxolol in the Treatment of Mild and Moderate Hypertension in General Medical Practice
- 18 *L.I. Gapon, A.A. Prilepova, M.D. Tsygolinik*
Effect Of Nebivolol On Parameters Of Cerebral Haemodynamics And 24-Hour Blood Pressure Profile In Patients With Arterial Hypertension
- ISCHEMIC (CORONARY) HEART DISEASE**
- 23 *A.R. Kiselev, V.I. Gridnev, O.M. Kolizhirina, E.V. Kotelnikova, P.Ya. Dovgalevsky, V.F. Kirichuk*
Assays of the State of Myocardial Contractility Based on Analysis of Heart Rate Variability During Exercise Tests
- MYOCARDIAL INFARCTION**
- 27 *S.V. Shalaev, V.P. Shava, E.S. Petrik, M.A. Pushnikova, T.D. Zhuravleva*
Deviation of Activated Partial Thromboplastin Time From Optimal Level After 12 Hours of Intravenous Infusion of Unfractionated Heparin — an Independent Predictor of Recurrence and Unfavorable 30-Day Prognosis in Patients With Myocardial Infarction
- HEART FAILURE**
- 31 *A.L. Syrkin, M.G. Poltavskaya, I.V. Molchanova, L.Yu. Churganova, A.V. Chaplygin*
Muscular Mechanisms of Lowering of Physical Working Capacity in Chronic Heart Failure and Action of β-Adrenoblockers
- АТЕРОСКЛЕРОЗ**
- 39 *Yu.I. Ragino, S.K. Malyutina, E.V. Kashtanova, M.V. Ivanova, M.I. Voevoda, Yu.P. Nikitin*
Oxidized Low Density Lipoproteins And Their Association With Some Atherosclerosis Risk Factors in a Population of Novosibirsk Men
- EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASES**
- 45 *S.A. Shalnova, A.D. Deev, R.G. Oganov, V.V. Konstantinov, A.V. Kapustina, O.V. Vikhireva, S.S. Davydova, N.E. Gavrilova*
Pulse Rate and Cardiovascular Mortality of Men and Women in Russia. The Results of Epidemiological Studies
- SHORT COMMUNICATIONS**
- 51 *V. Veikutis, A. Puodjukynas, T. Kazakevicius, V. Sileikis, R. Zalunas, I. Bluzhas*
Contemporary Nondrug Treatment of Heart Rhythm Disorders in Childhood: Potential and Indications
- 52 *O.V. Ilyukhin, E.L. Kalganova, Yu.M. Lopatin*
Elasticity and Reactivity of Large Arteries in Patients With Ischemic Heart Disease Complicated With Heart Failure
- ANNOTATIONS**
- 54 *L.T. Pimenov, M.V. Dudarev, I.V. Tsyplyashova*
Cardiological Aspects of the Period of Posthospital Rehabilitation of Reconvalescents of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome.

ОБЗОР	REVIEWS
<i>Джахангиров Т.Ш.</i> Сахарный диабет как проблема современной кардиологии	55 <i>T.Sh. Dzhakhangirov</i> Diabetes Mellitus as a Problem of Modern Cardiology
НОВЫЕ КНИГИ	NEW BOOKS
<i>Сулимов В.А.</i> Ю. Браунвальд. Болезни сердца: учебник по кардиологии. 7-е изд. Saunders 2005	62 <i>V.A. Sulimov</i> E. Braunwald, editor. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7 th Edition. Saunders 2004
<i>Сулимов В.А.</i> К. Чин. Молекулярные основы сердечно-сосудистых заболеваний. 2-е изд. Saunders 2004	62 <i>V.A. Sulimov</i> K. Chien, editor. Molecular Basis Of Cardiovascular Disease: A Companion To Braunwald's Heart Disease. 2 nd Edition. Saunders 2004
ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ	LETTER TO THE EDITOR
<i>Власов В.В.</i> По поводу статьи В.И. Подзолкова и соавт. "Заместительная гормональная терапия как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: опрощенное «нет» или взвешенное «да»?" (Кардиология 2004;9:67–72)	65 <i>Vlasov V.V.</i> Comment to the article by V.I. Podzolkov et al. "Hormone Replacement Therapy and Prevention of Cardiovascular Diseases" (Kardiologija 2004;9:67–72)
ЮБИЛЕЙ	JUBILEE
Казанбиев Нариман Кадисламович (К 75-летию со дня рождения)	67 Nariman Kadislamovitch Kazanbiev (To the 75-th Birthday)
НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ	NEWS OF CLINICAL STUDIES
<i>Лякишев А.А.</i> Клопидогрель и аспирин для уменьшения риска эмболии при симптоматическом стенозе сонной артерии	68 <i>A.A. Lyakishev</i> The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis. Results of the CARESS trial
<i>Грацианский Н.А.</i> Еще раз о безопасности розувастатина: результаты анализа сообщений о нежелательных явлениях при использовании розувастатина в обычной клинической практике и комментарии к нему	69 <i>N.A. Gratsiansky</i> Once More on the Safety of Rosuvastatin. Adverse Events During Rosuvastatin Use in Common Clinical Practice: Analysis of Reports and Comments
<i>Грацианский Н.А.</i> Еще раз об эндоканнабиноидной системе и римонабанте. Римонабант при диабете 2-го типа	72 <i>N.A. Gratsiansky</i> Once More on Endocannabinoid System and Rimonabant. The RIO-Diabetes trial
ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ	PRACTICAL CARDIOLOGY
ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ	SUPPLEMENT FOR PRACTITIONERS
ЛЕКЦИЯ	LECTURE
<i>Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Шарошина И.А., Батыралиев Т.А., Першуков И.В.</i> Место блокаторов альдостероновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности	76 <i>B.A. Sidorenko, D.V. Preobrazhensky, I.A. Sharoshina, T.A. Batyraliev, I.V. Pershukov</i> The Place of Aldosterone Receptor Blockers in the Treatment of Chronic Heart Failure
КЛИНИЧЕСКИЕ СЕМИНАРЫ	CLINICAL SEMINAR
<i>Староверов И.И.</i> Нитраты при острых коронарных синдромах	82 <i>I.I. Staroverov</i> Nitrates in Acute Coronary Syndromes
<i>Рунихин А.Ю.</i> Синдром гипергликемии в практике кардиолога	85 <i>A.Yu. Runikhin</i> Hyperglycemia Syndrome in the Practice of a Cardiologist
<i>Соколов Е.И., Перова Н.В., Шукина Г.Н.</i> Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови	91 <i>E.I. Sokolov, N.V. Perova, G.N. Shchukina</i> Small Dense Low Density Lipoprotein Particles: Mechanisms Of Formation, Atherogenic Properties, Possibilities of Modification Of Their Content in Blood Plasma
<i>Белов Ю.В., Григорян Г.Р.</i> Поражение венозных аортокоронарных шунтов и преимущества аутоартериальной реваскуляризации	97 <i>Yu.V. Belov, G.R. Grigoryan</i> Diseases of Aortocoronary Grafts and Benefits of Autoarterial Revascularization
<i>Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Акатова Е.В., Гороховская Г.Н., Романовская Г.А.</i> Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью	101 <i>A.I. Martynov, N.G. Avetyan, E.V. Akatova, G.N. Gorokhovskaya, G.A. Romanovskaya</i> Endothelial Dysfunction in Patients With Hypertensive Disease

Недостаточность образования АТФ в связи с кальциевой перегрузкой митохондрий как источник повышения артериального давления при первичной гипертензии

Ю.В. ПОСТНОВ

Лаборатория артериальной гипертензии отдела сердечно-сосудистой патологии Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава Российской Федерации; 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Insufficient ATP Production Due to Mitochondrial Calcium Overload as a Source of Blood Pressure Elevation in Primary Hypertension

Y.V. POSTNOV

Cardiology Research Complex; ul. Tretiya Cherepkovskaya, 15a, 121552 Moscow, Russia

Автор развивает ранее высказанную точку зрения о причинной связи первичной гипертензии с нарушением митохондриального энергообразования, уменьшением синтеза АТФ и тканевым дефицитом энергии. Указанные отклонения в энергетическом метаболизме возникают на основе генерализованных нарушений мембранной регуляции внутриклеточного распределения Ca^{2+} , приводящих к кальциевой перегрузке митохондрий и снижению в них синтеза АТФ. Критическим фактором, определяющим кальциевую перегрузку митохондрий, является развитие функциональной недостаточности *mPT* пор внутренней мембраны митохондрий, осуществляющих выведение Ca^{2+} из матрикса органелл. Повышение системного АД связано с появлением дефицита энергии в ткани мозга, активизирующего вазомоторные центры ствола мозга и эфферентную активность симпатической нервной системы, снабжающей сердечно-сосудистую систему. Стационарно повышенный уровень АД в долгосрочном плане поддерживается структурно-функциональной перестройкой системы кровообращения. Важными компонентами последней являются редукция капиллярной сети и связанная с этим централизация кровообращения. Кровяное давление в центральной части артериальной системы определяется потребностями клеточно-тканевого энергетического метаболизма нового уровня.

Ключевые слова: первичная (эссенциальная) гипертензия человека, спонтанная гипертензия крыс (SHR), этиология, патогенез, энергетический метаболизм, дефицит энергии, митохондрии, кальциевая перегрузка, АТФ.

The author develops previously expressed hypothesis of causative relationship between primary hypertension and altered mitochondrial energy production, reduced ATP synthesis and tissue energy deficit. These deviations in energy metabolism originate on the basis of generalized alteration of membrane regulation of intracellular Ca^{2+} distribution leading to mitochondrial calcium overload and lowering of ATP synthesis. Critical factor determining mitochondrial calcium overload is the development of functional insufficiency of *mPT* pores of inner mitochondrial membrane facilitate Ca^{2+} outflow from matrix of organelles. Elevation of systemic blood pressure is associated with emergence of energy deficit in brain tissue which stimulate vasomotor centers of brain stem and efferent activity of sympathetic nervous system supplying cardiovascular system. Stationary elevated blood pressure level in long term is supported by structural-functional rearrangement of circulation. Important component of the latter is reduction of capillary net and related centralization of circulation. Blood pressure in the central part of the arterial system is determined by demands of new level of energy metabolism in cells.

Key words: primary (essential) hypertension; spontaneously hypertensive rats (SHR); etiology; pathogenesis; energy metabolism; energy deficit; mitochondria; calcium overload; ATP.

Kardiologia 2005;10:4—11

Изучение природы эссенциальной или первичной (ПГ) гипертензии (гипертонической болезни) и механизмов ее развития растянулось более чем на столетие, столкнувшись с непреодолимым препятствием в объяснении непосредственной причины основного проявления болезни — стационарного повышения системного АД. Источник затруднений следует искать в сложившемся отношении к гипертензии как к явлению, возникновение которого *a priori* связывали с исходными нарушениями в механизмах регуляции АД и сосудистого тонуса или непосредственно в системах

интеграции функций организма, в частности в периферической нервной системе, гипоталамо-надпочечниковой системе или в механизмах клеточно-тканевой паракринии. Все последующее развитие событий показало несостоятельность подобного подхода.

Среди немногих направлений, сохранивших свое значение до настоящего времени, следует выделить два основных.

1. Тесная связь хронической гипертензии с заболеваниями почек, установленная еще в XIX веке и позднее подтвержденная опытами на животных [1], послужила основанием рассматривать почку как источник любой формы гипертензии, в том числе первичной. “Почечное” направление заметно доминировало на протяжении большей части прошлого столетия, про-

являясь в многочисленных работах по выяснению патогенетической роли ренин-ангиотензиновой системы, в поисках материальных носителей так называемой антигипертензивной функции почки, в вопросах лечения гипертензии и др.

2. В нашей стране с 50-х годов прошлого столетия сохранилась ориентация на концепцию первичного нейрогенного происхождения гипертонической болезни, согласно которой последняя рассматривается как следствие нервно-психической перегрузки и травматизации центральной нервной системы, вытекающих из особенностей современного образа жизни. При этом основатель концепции Г.Ф. Ланг признавал значение “конституциональных особенностей” центральной нервной системы как эндогенного фактора, предрасполагающего к болезни [2]. Близкую по содержанию точку зрения относительно роли нервной системы в патогенезе гипертонической болезни высказывал А.Л. Мясников [3] и позднее, уже в наши дни, идею “болезни цивилизации” в отношении ПГ поддерживает и развивает В. Folkow [4]. Особое содержание в нейрогенную концепцию происхождения ПГ вкладывает С. Dickinson [5], рассматривая недостаточность кровоснабжения стволовой части мозга на основе стенозирующего атеросклероза сосудов в качестве причины мозговых метаболических нарушений, коррекция которых достигается системной гипертензией.

Несмотря на то что развитие указанных направлений существенно продвинуло изучение конкретных патогенетических механизмов артериальной гипертензии и обеспечило действенную гипотензивную терапию болезни, главная и общая цель многих исследований — выяснение непосредственной причины стационарного повышения системного АД — не была достигнута. В то же время стало очевидным, что системы и частные механизмы, участвующие в контроле АД, лишь опосредуют развитие и поддержание гипертензии, осуществляя подгонку системного АД к некоему постоянному уровню, завышенное значение которого определяется метаболическими факторами.

Все это давало повод для пересмотра сложившихся представлений о гипертензии как болезни нарушенной регуляции кровообращения и смещения направленности исследований с компонентов, опосредующих развитие гипертензии, на поиск и изучение фактора, глобально определяющего уровень АД в организме на протяжении длительных периодов жизни организма, т.е. обратиться к изучению того, что можно назвать *абсолютной детерминантой системного АД*. Забегая вперед, скажем, что произошедшая вследствие этого смена ориентиров дает новую трактовку патогенеза гипертензии и проливает свет на ключевой вопрос проблемы — причину повышения уровня системного АД в организме [6–9].

Существенно облегчает решение этой задачи наличие модели гипертонической болезни человека — спонтанной гипертензии крыс (*SHR* линия Окамото—Аоки), в которой присутствуют основные характеристики клинического прототипа.

О главной (абсолютной) детерминанте АД

Термин “детерминанта АД” в современной физиологии не имеет строго обоснованного содержания. В историческом плане можно выделить длительное

существование мало заметной, на первый взгляд, *подмены понятия детерминанты АД неким результатом суммарного взаимодействия всех компонентов системы его регуляции*. Позднее стало очевидным, что это взаимодействие лишь приводит АД в соответствие с его оптимальным для организма уровнем, но не определяет собственно высоту последнего.

Следует сказать, что это различие было осознано уже с момента открытия и первого измерения АД, сделанного в 1733 г. английским естествоиспытателем священником С. Гальсом (S. Hales, 1677—1761) [10].

Измеряя высоту столба крови в стеклянной трубке, соединенной с сонной артерией лошади, С. Гальс отметил, что после повторных кровопусканий временное снижение столба крови в трубке неизменно сменялось возвращением его к исходному уровню, из чего можно было сделать вывод, что сосудистое русло может активно изменять свою емкость, подгоняя АД, “кровяную силу” по определению С. Гальса, к строго определенному рубежу.

Работы С. Гальса были забыты современниками, но именно они могли намного раньше привести последователей к выводу о том, что стабильное повышение АД (гипертензия) может быть *следствием смещения (повышения) порога, к которому стремится открытая С. Гальсом “кровяная сила”*.

В определении А. Гайтона [11] детерминантой системного АД является почка, которая, будучи органом-эффектором системы водно-солевого гомеостаза, наподобие баростата, задает и поддерживает высоту системного АД, необходимую для осуществления полного объема экскреции солей и воды. Не вдаваясь в подробности, сейчас можно сказать, что почка, обладая способностью вызывать системную гипертензию при повреждении этого органа, в физиологических условиях не является абсолютной детерминантой АД, занимая зависимое и подчиненное положение к фактору клеточного уровня.

Поиск этого фактора отправляет нас к основам биологии клетки, которые определяют непрерывным условием клеточной формы жизни неравновесное (асимметричное) распределение ионов между внутри- и внеклеточной средой, образующее трансмембранный градиент ионных концентраций¹.

Подобное распределение ионов, как известно, обусловлено двумя уникальными свойствами мембраны — селективной (избирательной) проницаемостью для ионов и энергозависимой работой мембранных ионных насосов, компенсирующих пассивную утечку ионов по градиенту концентраций. Поставщиком энергии для поддержания константных величин ионных градиентов являются митохондрии — клеточные органеллы, в которых происходит окисление клеточного топлива (в основном жирных кислот и глюкозы), а выделяемая при этом энергия используется на синтез АТФ из ортофосфата и АДФ. Процесс происходит в пяти субъединицах митохондриального генератора

¹В силу присутствия на ионах электрического заряда неравновесное их распределение в действительности создает трансмембранный электрохимический градиент. Фундаментальным следствием неравновесного распределения одновалентных ионов (Na^+ , K^+ , Cl^-) является образование на плазматической мембране клеток электрического потенциала (E_m), определяющего их важнейшие физиологические свойства — возбудимость и проводимость.

энергии, работающего на принципе окислительного фосфорилирования и обозначенного для краткости *OXPHOS*.

Устойчиво неравновесное распределение ионов создает на плазматической мембране градиент ионных концентраций, имеющий в силу запасенной в нем энергии критическую значимость для функционирования клеточных мембран, в частности как транспортный барьер между внутриклеточным пространством (цитоплазмой клеток) и внеклеточной средой организма. Динамической частью последней является кровь, ограниченная внутрисосудистым объемом, гидростатические характеристики которой должны находиться в соответствии с работой мембранного транспортного барьера, обеспечивая функциональную достаточность последнего.

Таким образом, абсолютным детерминирующим фактором системного АД можно, по-видимому, обозначить *достаточную энергетическую обеспеченность* мембранного аппарата клеток для достижения константных величин градиента ионных концентраций.

Проявления дефицита энергии

Справедливость приведенного выше определения детерминанты системного АД как критерия, зависящего от достаточного обеспечения энергозатрат в клетках тканей организма, демонстрируется на примере гипертиреоза (как в клиническом его варианте, так и в случаях экспериментальных моделей с избыточным введением животным тиреоидных гормонов). Очевидное (вследствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования) снижение образования АТФ в митохондриях клеток и появление дефицита энергии при действии гормонов щитовидной железы сопровождаются развитием гипертензии. Последняя проявляется в форме систолической гипертензии — особенности, обусловленной тем, что развитие высокого АД реализуется в основном через механизм активации симпатической нервной системы, сопровождаемая другими проявлениями ее высокой активности (экзофтальм, тремор), а также рассеиванием энергии в виде избыточного образования тепла взамен синтеза АТФ. Исследование содержания макроэргических фосфатов, фосфокреатина и креатина в разных тканях крыс с экспериментальным тиреотоксикозом (миокард, печень, скелетная мышца, селезенка) показало уменьшение содержания АТФ, отношения АТФ/АДФ и фосфокреатина во всех образцах тканей, документируя снижение их энергетического статуса [12].

Другим примером связи гипертензии с нарушением митохондриального энергообразования является повышение АД при длительном содержании экспериментальных животных в условиях низкой температуры окружающей среды [13]. Основу нарушения энергообразования в митохондриях в этом случае составляет так называемое холодное разобщение, результатом которого являются уменьшение синтеза АТФ и рассеивание энергии (протонов) с образованием тепла как защитной меры от действия холода.

Приведенное выше определение детерминанты системного АД находит подтверждение и в применении его к первичной артериальной гипертензии, для которой наличие клеточно-тканевого дефицита энер-

гии проявляется, в частности, сниженной способностью клеточных мембран поддерживать в цитоплазме клеток нормальные величины градиента концентраций важнейших ионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) по отношению к внеклеточной среде [6, 7]. Последнее следует из многочисленных работ, показавших на примере клеток крови (эритроциты, тромбоциты) и сосудистых гладкомышечных клеток наличие при ПГ изменений цитозольной концентрации катионов в виде либо повышения концентрации одних ионов (Na^+ , Ca^{2+}), либо снижения других (K^+ , Mg^{2+}). В обоих случаях трансмембранный градиент концентрации катионов снижен, хотя его вектор в сравниваемых группах имеет противоположную направленность. Следствием дефицита энергии можно, по-видимому, считать и уменьшение величины электрического потенциала плазматической мембраны, выявленное при ПГ в разных типах клеток — гладкомышечных клетках артерий, синапсосамах (*SHR*), в тромбоцитах человека [14–16].

При стабильном ионном составе внеклеточной среды, контролируемом почкой, уменьшение трансмембранного градиента концентрации ионов при гипертензии может быть обусловлено или исходно повышенным уровнем проницаемости плазматической мембраны для ионов, не компенсируемым работой мембранных насосов, или недостатком свободной энергии, поступающей к насосам, или тем и другим одновременно. В любом случае связь этого явления с дефицитом энергии (относительным или абсолютным) кажется очевидной. Для ПГ из предложенных выше наиболее вероятен вариант, предусматривающий существование исходных нарушений микроструктуры мембраны [17–19] как основы повышенной проницаемости, создающей дополнительную нагрузку на работу ионных насосов и условия для образования дефицита энергии АТФ.

Состоятельность предположения подтверждается нахождением в эритроцитах больных с эссенциальной гипертензией изменений в количественном составе мембранных белков [20, 21], в частности активизирующих белков цитоскелета — 4.1, 4.9 (по классификации Т. Steck), имеющих отношение к формированию при гипертензии ряда микрореологических нарушений в виде уменьшения объема и формы эритроцитов. Например, усиление фосфорилирования этих белков в эритроцитах здоровых людей (активирование протеинкиназы *C* форболовым эфиром *in vitro*) воспроизводит характерные для гипертензии изменения объема и формы эритроцитов и сопровождается сходным с ней нарушением ионтранспортной функции мембран этих клеток [22]. При спонтанной гипертензии (*SHR*) на гибридах F_2 выявлены корреляции изменений содержания мембранных белков эритроцитов с уровнем АД, в частности по α - и β -спектрину, белкам полос 4.1a, 4.2, 4.5 [21].

Разумеется, изменения в количественном составе белков цитоскелета мембраны эритроцитов сами по себе вряд ли имеют существенное значение для патогенеза гипертензии. Однако, обнаруженные в одном типе клеток, они служат указанием на возможное присутствие сходных отклонений в белковом составе мембран других типов клеток, где нарушения структуры и ионтранспортной функций были отмечены в

ходе многочисленных исследований, дав основание говорить о распространенном (генерализованном) характере мембранных нарушений [23—25].

В плане патогенеза гипертензии наиболее значимое проявление генерализованных мембранных нарушений — сдвиг пределов регуляции в клетках концентрации цитозольного кальция в сторону более высоких значений. Этот сдвиг, усиливаясь при возрастании нагрузки на механизмы кальциевого гомеостаза клеток, опосредует влияние неблагоприятных факторов среды, составляющее наравне с генетической предрасположенностью к болезни этиологическую ее основу.

Как установлено на модели первичной гипертензии (*SHR* в возрасте 3—4 нед), генерализованные структурные и функциональные нарушения плазматической мембраны клеток имеются в тканях молодых животных в прегипертензивной стадии (т.е. до повышения у них АД) при нормальной концентрации цитозольного кальция [26].

Появление гипертензии можно, по-видимому, объяснить дальнейшим, уже доступным для регистрации повышением концентрации цитозольного кальция в прямой связи с последующей кальциевой перегрузкой митохондрий и подавлением синтеза АТФ.

Кальциевая перегрузка митохондрий и дисфункция митохондриального энергообразования

Ca^{2+} регулирует митохондриальное энергообразование, оказывая влияние на активность ряда дегидрогеназ цикла трикарбоновых кислот дыхательной цепи [27] и, что более важно для развития темы, влияние на процесс превращения энергии трансмембранного электрохимического протонного градиента внутренней митохондриальной мембраны (протонной движущей силы, *proton motive force*) [28] в энергию АТФ.

Описанный А. Ленингером и соавт. [29] пример подобного влияния в виде подавления окислительного фосфорилирования и прекращения синтеза АТФ при аккумуляции Ca^{2+} митохондриями, т.е. альтернативного использования энергии переноса электронов в дыхательной цепи либо для накопления Ca^{2+} , либо для синтеза АТФ, но не для обоих этих процессов одновременно, послужил отправной точкой для наших исследований по выяснению особенностей энергообразования в условиях, характерных для гипертензии нарушений мембранной регуляции клеточного кальция. Обоснованность начинания наряду с аргументами в пользу наличия при гипертензии проявлений клеточно-тканевого дефицита энергии подкреплялась фактом значительного по сравнению с контролем повышения способности изолированных митохондрий аккумулировать Ca^{2+} с нарастанием различий по мере увеличения концентрации иона в инкубационной среде от 3 до 30 мкМ (*SHR*, митохондрии миокарда и жировой ткани, контроль *WKY*) [30, 31].

Ретроспективная оценка этих данных позволяет видеть в них проявления недостаточности механизма выведения Ca^{2+} из митохондриального матрикса как основы для аккумуляции иона, кальциевой перегрузки и подавления синтеза АТФ. Критическим фактором, определяющим начало кальциевой перегрузки и дисфункции митохондриального энергообразования, является, по-видимому, модификация Ca^{2+} -транспорти-

рующей способности особых *mPT* пор (mitochondrial permeability transition pores, *mPT* или мега-пор) во внутренней мембране митохондрий [32, 33]. Некоторые особенности этой модификации совпадают с работой *mPT* пор в режиме высокой проводимости, не достигая, однако, крайних степеней, ведущих к апоптозу клеток или некротической их гибели [34].

Повышение концентрации свободного кальция в цитозоле клетки в пределах физиологических или близких к ним значений увеличивает поступление Ca^{2+} в матрикс митохондрий по электрохимическому градиенту, одновременно усиливая нагрузку на механизмы выведения иона в цитозоль. Из двух известных механизмов — Na^+/Ca^{2+} -обмен — более слабый, легко насыщаемая, оказывается недостаточно эффективным и при достижении определенного уровня накопления кальция в матриксе в действие вступает более мощный путь выведения иона. Этот путь представлен *mPT* порами, проницаемыми для катионов потенциалзависимыми каналами во внутренней мембране. Открытию каналов способствуют, помимо накопления Ca^{2+} , высокой *pH*, деполяризация мембраны и появление в матриксе окисляющих веществ. Пб́ра отвечает закрытием на низкий *pH* (накопление протонов) и на появление в матриксе адениннуклеотидов [34].

Когда цитозольный кальций проникает в матрикс митохондрий, обмениваясь на протоны, *pH* матрикса повышается, происходит открытие поры, падение электрохимического градиента, начинаются движение Ca^{2+} через открытую пору наружу и закисление матрикса. Последнее стимулирует закрытие поры, и до прежней высоты градиент восстанавливается деятельностью дыхательной цепи электронов. Такова циклическая работа *mPT* пор митохондрий в норме.

Описанное выше циклическое функционирование *mPT* пор в обычном режиме проводимости создает в цитозоле клеток пикообразные повышения концентраций Ca^{2+} , близкие по механизму образования *CICR* (*Ca^{2+}* induced *Ca^{2+}* release) цитоплазматического ретикулаума. Оба механизма, создавая осцилляции Ca^{2+} в цитозоле и действуя в функциональном единстве, осуществляют преобразование и усиление сигналов, поступающих, в частности, по клеточной фосфоинозитидной сигнальной системе, опосредуя регуляторную связь систем интеграции организменного уровня с энергетическими процессами на уровне клетки [35].

Некоторые особенности проводимости *mPT* пор митохондрий, длительно работающих при гипертензии в условиях повышенных концентраций цитозольного кальция, были выяснены недавно при сравнительном изучении кальций-индуцированного выхода Ca^{2+} (*CICR*) из изолированных митохондрий печени *SHR* и контрольных нормотензивных крыс *WKY* [36]. На рисунке видно, как, сохраняя цикличность работы (при сокращении продолжительности цикла), режим проводимости *mPT* пор митохондрий *SHR* отличается повышенной скоростью выхода Ca^{2+} и сокращением на 30% предельного уровня поглощения иона из среды, что в совокупности может означать уменьшение у *SHR* мощности главного механизма выведения Ca^{2+} из митохондрий и наличие условий для возникновения кальциевой перегрузки последних (см. рисунок). Перегрузка митохондрий кальцием, как было отмечено, снижая

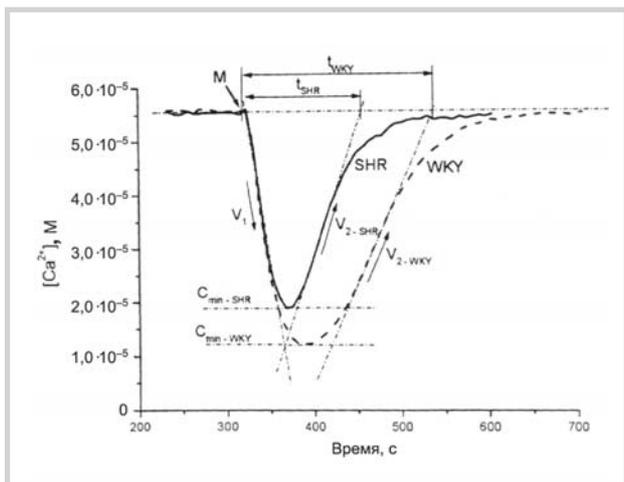


Рисунок. Характеристика цикла кальций-индуцированного выхода Ca^{2+} (CICR) для изолированных митохондрий печени SHR и WKY по регистрации $[Ca^{2+}]_i$ в среде инкубации. Начальная концентрация кальция в среде $[Ca^{2+}] = 55$ мкМ. V_1 — скорость поглощения митохондриями ионов кальция; $C_{min-SHR}$, $C_{min-WKY}$ — минимальная (остаточная) концентрация ионов кальция в среде инкубации; V_{2-SHR} , V_{2-WKY} — скорость выброса Ca^{2+} митохондриями в среду; t_{SHR} , t_{WKY} — продолжительность цикла; M — момент добавления митохондрий в среду; SHR — спонтанная гипертензия; WKY — контроль. Адаптировано по [36].

трансмембранный электрохимический градиент внутренней мембраны митохондрий, уменьшает синтез АТФ.

Рассеивание трансмембранного электрохимического градиента при кальциевой перегрузке митохондрий, возможно, происходит по механизму разобщения клеточного дыхания и синтеза АТФ с участием разобщающих белков, широко представленных во внутренней мембране митохондрий (транспорт протонов через мембрану осуществляется в ассоциации с жирными кислотами [37, 38]). Характерное проявление результата митохондриального разобщения на уровне организма в виде повышения внутренней температуры тела (как следствие истечения в ткани протонов, предназначенных для синтеза АТФ) отмечено у крыс со спонтанной гипертензией по сравнению с соответствующим контролем [39, 40].

Прямое исследование продукции АТФ изолированными митохондриями клеток печени и головного мозга в опытах на модели первичной гипертензии (SHR) при соответствующем контроле (WKY) [41, 42] четко показало существование более низкой скорости синтеза АТФ в митохондриях, относящихся к гипертензии. Эти особенности энергообразования способны объяснить ранее отмеченные в ряде исследований изменения в системе макроэргических фосфатов в тканях SHR, свидетельствующие о наличии дисбаланса между гидролизом и ослабленным ресинтезом АТФ [12].

Таким образом, фактором, определяющим развитие дисфункции митохондриального энергообразования и клеточно-тканевого дефицита энергии при гипертензии, служит кальциевая перегрузка митохондрий как следствие ранее выявленных генерализованных нарушений структуры и функции клеточных мембран.

Другие проявления кальцийзависимой митохондриальной дисфункции. Образование побочных токсических продуктов

Проявления митохондриальной дисфункции, вызванной кальциевой перегрузкой, не ограничены нарушением продукции АТФ, они включают также отклонения в работе транспортной (дыхательной) цепи электронов в виде усиленного образования в ней побочных токсических продуктов. К последним относятся реактивные окислительные радикалы — супероксид-анион (O_2^- , далее везде супероксид), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($\cdot OH$). При нормальной работе дыхательной цепи небольшое количество образующихся токсических веществ обезвреживается системой ферментной защиты (супероксиддисмутазы, *MnSOD*; каталазы; глутатионпероксидазы, *GPx* и другие элементы защиты). При кальциевой перегрузке митохондрий, вызывающей разобщение, нормальное движение в электронной транспортной цепи нарушается, вызывая накопление электронов в начальной части транспортного пути (комплекс I и *CoQ*), где создаются условия прямой передачи электронов на молекулярный кислород с образованием больших количеств супероксида. Супероксид детоксицируется митохондриальной супероксиддисмутазой (*MnSOD*) с образованием перекиси водорода, которая при участии глутатионпероксидазы превращается в высокореактивный гидроксильный радикал.

Не рассматривая подробно последовательные стадии детоксикации супероксида с образованием перекиси водорода и гидроксильного радикала, отметим, что указанные окисляющие вещества вкуче с высокотоксичным пероксинитритом (результатом реакции супероксида с *NO*) могут оказывать прямое повреждающее действие на элементы транспортной цепи электронов, снижая тем самым энергопродукцию митохондрий. В плане патогенеза гипертензии большее значение имеет, по-видимому, инактивация *NO* супероксидом, выделяющимся из митохондрий эндотелия сосудов, вызывая этим нарушение *NO*-зависимого расслабления сосудистого тонуса [34, 43].

Отношение к патогенезу артериальной гипертензии

Принятое нами определение фактора, детерминирующего оптимальный уровень системного АД на протяжении жизни организма, позволяет с новых позиций рассмотреть некоторые стороны патогенетического механизма, лежащего в основе гипертензии².

Если исходить из присутствия при гипертензии клеточно-тканевого дефицита энергии как причины превышения порога, к которому стремится уровень системного АД, то соответствующая компенсаторная прибавка АД в силу универсального характера и распространенности проявления энергетического дефицита должна быть сравнительно небольшой (от исходного уровня). Это превышение может достигаться, по-видимому, сравнительно слабым активированием систем регуляции АД и сосудистого тонуса, регистрация которого не всегда

² Вопрос о сущности геномных отклонений, определяющих предрасположенность к гипертензии, в обзоре не рассматривается. Отсылаем читателя к соответствующим работам лаборатории, в которых излагается точка зрения, которую автор разделяет [44, 45].

была осуществима в полной мере. Именно эта особенность способствовала определению ПГ как “беспричинной” болезни.

Тем не менее со временем сложилось достаточно обоснованное мнение в пользу того, что развитие ПГ, по крайней мере на начальном ее этапе, в основном осуществляется активированием эфферентного звена симпатической нервной системы, повышающим сосудистый тонус и периферическое сосудистое сопротивление [46—49]. Дефицит энергии на основе недостаточности митохондриальной продукции АТФ в принципе может рассматриваться в качестве общей причины повышения симпатической активности. Приведенные в начале статьи примеры гипертензий, имеющих в своей основе митохондриальное разобщение (гипертиреоз, холодовая гипертензия), также отличаясь проявлениями высокой симпатической активности, могут служить аргументом в пользу этого предположения. Однако надо иметь в виду, что механизм митохондриальной дисфункции в приведенных примерах и в случае ПГ не одинаков, он имеет сходство лишь по конечному результату — снижению митохондриального синтеза АТФ. По характеру течения гипертензии и другим проявлениям патологии эти формы существенно отличаются друг от друга.

Основным источником активирования симпатической нервной системы, как и других систем интеграции функций, играющих роль в становлении и поддержке артериальной гипертензии, можно, по-видимому, рассматривать головной мозг, стволовая часть которого имеет специализированные структуры, регулирующие АД, среди них особое значение отводят ядру солитарного тракта и *area postrema*, расположенным в продолговатом мозге. Известной, но недостаточно изученной иллюстрацией участия мозга в развитии системной гипертензии является так называемый рефлекс Кушинга — повышение системного АД при ограничении кровоснабжения ствола мозга [50].

Образование избыточных концентраций Ca^{2+} в цитозоле клеток при ПГ изменяет характер взаимодействия клеточной мишени с нейромедиатором норадреналином, делая мишень менее чувствительной к нему. Инертность обширной клеточной мишени для симпатической нервной системы хорошо показана на примерах, демонстрирующих снижение липолитического ответа на норадреналин в жировой ткани больных с эссенциальной гипертензией [51]. Восстановление величины ответа на норадреналин требует увеличения силы воздействия нейромедиатора на клеточную мишень, что достигается усилением выделения норадреналина терминалями симпатической нервной системы. Таким образом, активирование эфферентного звена симпатической нервной системы при гипертензии отчасти может инициироваться клеточной мишенью и имеет характер адаптации, корректирующей метаболические отклонения, вызванные нарушением мембранной регуляции цитоплазматического Ca^{2+} .

Фактическое содержание рефлекса Кушинга как следствия ишемии ствола мозга наряду с положительными результатами опытов по воспроизведению устойчивой гипертензии путем поэтапного выключения кровоснабжения мозга по сонным [52] и частично по

вертебральным артериям [53] дало основание рассматривать хроническую ишемию мозга в связи с атеросклерозом главной причиной повышения системного АД, предназначенного для компенсации тканевой гипоксии [50]. Однако в силу существования у человека мощного механизма ауторегуляции мозгового кровообращения наличие ишемии мозга как фактора, инициирующего гипертензию, нельзя считать доказанным. В то же время *нарушение энергообразования и дефицит энергии в результате митохондриальной дисфункции на основе кальциевой перегрузки митохондрий находят подтверждение в исследованиях на SHR* как по регистрации проявлений мембранного дефицита в нейронах головного мозга [16, 54, 55], так и по снижению АТФ-синтетической способности митохондрий этих клеток [42]. Дисфункция митохондриального энергообразования вследствие нарушенного внутриклеточного распределения Ca^{2+} способна объяснить сдвиги в окислительном метаболизме мозга больных с ПГ, регистрируемые по расчетам газового состава крови (O_2 , CO_2), притекающей к мозгу и оттекающей от него [56]. Уменьшение величины дыхательного коэффициента (отношение количества образовавшегося CO_2 к количеству O_2 , потребленного мозгом), отмечаемое при гипертензии, может быть следствием частичного блокирования работы митохондриальной транспортной цепи электронов, ведущего к избыточному расходованию кислорода на образование побочных продуктов окисления, уменьшению PO_2 и увеличению PCO_2 в ткани мозга.

Итак, повышение системного АД при ПГ можно рассматривать как меру компенсации недостаточности митохондриального энергообразования и клеточно-тканевого дефицита энергии. Подобная коррекция энергетического метаболизма головного мозга в силу критической зависимости от кровоснабжения и наличия в нем вазомоторных центров является, по-видимому, центральным по значимости механизмом патогенеза ПГ [9].

Достижение стационарного повышения АД. Разреженность капиллярной сети

Имея общей причиной клеточно-тканевый дефицит энергии, ПГ начинается с усиления эфферентной активности симпатической нервной системы, обеспечивающей повышение тонуса гладких мышц артерий, усиление сосудистого сопротивления и сократительной деятельности сердца. Последующее закрепление давления на стационарно повышенном уровне осуществляется структурно функциональной перестройкой кровообращения, в которой, помимо достаточно известных компонентов, дополнительного обсуждения заслуживают феномен разреженности капиллярной сети [57, 58] и связанная с ним централизация системы кровообращения.

Редукция капилляров и разрежение капиллярной сети развиваются как следствие тонического сокращения и последующей гипертрофии гладких мышц меди прекапиллярных артериол с уменьшением тока крови, входящего в капиллярную сеть. Если рассматривать разреженность капилляров в плане некоей целесообразности (имеется в виду целесообразность процессов самоорганизации и приспособления), ее следует отнести к проявлениям структурной перестройки

кровообращения, обеспечивающей долгосрочную гемодинамическую связь между изменениями клеточно-тканевой энергетике и артериальной гипертензией.

Конкретное содержание этой связи, а также сам механизм достижения стационарного повышения системного АД далеки от полной ясности и нуждаются в изучении. Можно предположить, что при сокращении числа капилляров, их диаметра, протяженности в сочетании с уменьшением площади капиллярной фильтрации возрастает величина гидростатической компоненты транскапиллярного обмена в оставшейся части капиллярного русла, что должно уравниваться более высоким системным АД.

Заключение

Анализ проявлений энергетического дефицита в клетках тканей при ПГ и данные изучения энергообразования в митохондриях *SHR* подтверждают ранее высказанное предположение о причинной связи ПГ с дисфункцией митохондриального энергообразования и недостаточностью синтеза АТФ.

Основу указанных отклонений составляют выявленные ранее генерализованные нарушения ионтранспортной функции и структуры клеточных мембран, мембранной регуляции внутриклеточного распределения Ca^{2+} и кальциевая перегрузка митохондрий. Последняя составляет основную причину снижения электрохимического градиента внутренней мембраны митохондрий и снижения синтеза АТФ.

Критическим фактором, определяющим накопление кальция и перегрузку им митохондрий, является развитие в предгипертензивной стадии функциональной недостаточности *mPT* пор внутренней мембраны, осуществляющих выведение кальция из митохондрий. Повышение системного АД как манифестация ПГ связано с уменьшением синтеза АТФ. Образование дефицита энергии в тканях (в том числе в ткани головного мозга) повышает активность вазомоторных центров стволовой части мозга, а также активность эфферентного звена симпатической нервной системы, снабжающей кровообращение. Последнее определяет содержание начальной, преимущественно нейрогенной, стадии ПГ.

В условиях кальциевой перегрузки митохондрий развитию гипертензии, по-видимому, способствует избыточное образование супероксида, нейтрализующего *NO* и этим ослабляющего влияние на кровообращение *NO*-зависимой системы вазодилатации.

Закрепление стабильно повышенного уровня системного АД осуществляется путем структурно-функциональной перестройки кровообращения, главными компонентами которой являются редукция капиллярной сети и связанная с этим централизация кровообращения.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №02-04-48245).

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldblatt H., Lynch J., Hanzal R.F. et al. Studies on experimental hypertension. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 1934;59:347—379.
2. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. М: Медгиз 1950.
3. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М: Медицина 1965.
4. Folkow B. Man's Two Environment and Disorders of Civilization: Aspects on Prevention. *Blood Pressure* 2000;9:182—191.
5. Dickinson C.J. Neurogenic Hypertension. Oxford: Blackwell Scientific Publication 1965.
6. Постнов Ю.В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики. *Кардиология* 1998;12:41—48.
7. Постнов Ю.В. К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит). *Кардиология* 2000;10:4—10.
8. Постнов Ю.В. О роли кальциевой перегрузки митохондрий и энергетического дефицита в патогенезе первичной артериальной гипертензии. *Арх пат* 2001;3:3—10.
9. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии. *Кардиология* 2004;6:52—58.
10. Hales S. Extract From Statical Essays Containing Haemastatics, London (1769), 3^d Edition. From: Classic Papers in Hypertension; Blood Pressure and Renin. Ed. J.D. Swales. London: Sci Press Ltd 1987;1—26.
11. Guyton A. Arterial Pressure and Hypertension. London—Toronto 1980.
12. Постнов А.Ю., Писаренко О.И., Студнева И.М., Постнов Ю.В. Спонтанная, почечная и тиреоидная гипертензия крыс: общие черты в нарушениях энергетического метаболизма тканей. *Кардиология* 2001;5:50—55.
13. Zhu Z., Zhu S., Zhu J. et al. Impaired endothelial function in cold Induced hypertensive rats. In: European Meet on Hypertension, 11th. Milan 2001; Abstr. 215.
14. Hermsmeyer K. Altered arterial muscle ion transport mechanism in the spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharm* 1984;Suppl 1:10—15.
15. Крацов Г.М., Орлов С.Н., Карагодина З.В. Агрегация, мембранный потенциал, транспорт Na^+ и Ca^{2+} в тромбоцитах крыс со спонтанной гипертензией. *Кардиология* 1983;12:49—56.
16. Postnov Yu.V., Kravtsov G.M., Postnov I.Y. Evidence of lowered plasma membrane potential in different cell types in primary hypertension. *J Hypertens* 1985;3:Suppl 3:S9—S11.
17. Орлов С.Н., Карагодина З.В., Бойцов В.М., Постнов Ю.В. Особенности структурной организации внутренней и внешней поверхности мембраны эритроцитов, выявляемые у крыс со спонтанной генетической гипертензией. *Биологические мембраны* 1984;1:11:1151—1160.
18. Orlov S.N., Postnov Yu.V. Calcium binding and membrane fluidity in essential and renal hypertension. *Clin Sci* 1982;63:281—284.
19. Gulak P.V., Orlov S.N., Postnov Yu.V. et al. Investigation of membrane proteins in rat erythrocytes in spontaneously hypertension by means of spin-label technique. *J Hypertens* 1986;4:313—317.
20. Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А. Белки клеточных мембран и сосудистые дистонии у человека. Курск 2004.
21. Кунреева А.Ю., Постнов А.Ю., Иванов В.П. и др. Спонтанная гипертензия крыс: особенности экспрессии белков мембраны эритроцитов у гибридов второго поколения F_2 (*SHR*×*WKY*). *Кардиология* 1999;4:54—58.
22. Postnov Yu.V., Kravtsov G.M., Orlov S.N. et al. Effect of protein kinase C activation on cytoskeleton and cation transport in human

- erythrocytes. Reproduction of some membrane abnormalities revealed in essential hypertension. *Hypertension* 1988;12:267—273.
23. *Postnov Yu.V., Orlov S.N.* Cell membrane alteration as a source of primary hypertension. *J Hypertens* 1984;2:1—6.
 24. *Postnov Y.V., Orlov S.N.* Ion transport across plasma membrane in primary hypertension. *Physiol Rev* 1985;65:904—945.
 25. *Постнов Ю.В., Орлов С.Н.* Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М: Медицина 1987.
 26. *David-Dufilho M., Koutouzov S., Marche P. et al.* Structural and Functional Alterations of the Cell Membrane in the Prehypertensive Rat of the Okamoto—Aoki Strain. *J Hypertens* 1986;4:Suppl 3:S263—S265.
 27. *Hajnoczky G., Robb-Gaspers L.D., Seitz M.B. et al.* Decoding of calcium oscillations in mitochondria. *Cell* 1995;82:415—424.
 28. *Darnell J., Codish H., Baltimore D.* *Molecular Cell Biology.* Sci Am Books Inc Oxford 1990;596—616.
 29. *Lehninger A.L., Carafoli E., Rossi C.S.* Linked Ion Movements in Mitochondrial Systems. *Adv Enzymol* 1967;29:259—320.
 30. *Орлов С.Н., Покудин Н.И., Постнов Ю.В.* Ca-аккумулирующая способность клеточных мембран миокарда и гладкой мускулатуры крыс со спонтанной генетической гипертензией. *Кардиология* 1980;2:94—100.
 31. *Postnov Yu.V., Orlov S.N.* Evidence of altered calcium accumulation and calcium binding by the membranes of adipocytes in spontaneously hypertensive rats. *Pflügers Archiv* 1980;385:85—89.
 32. *Szabo I., Zoratti M.* The mitochondrial megachannel is the permeability transition pore. *J Bioenerg Biomembran* 1992;24:111—117.
 33. *Rizzuto R., Bastianutto C., Brini M. et al.* Mitochondrial Ca²⁺ homeostasis in intact cell. *J Cell Biol* 1994;126:1183—1194.
 34. *Miller R.J.* Mitochondria — the kraken wakes! *Trends in Neurosciences* 1998;21:95—97.
 35. *Ichas F., Jonaville L.S., Mazat J.P.* Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell* 1997;89:1145—1153.
 36. *Будников Е.Ю., Афанасьева Г.В., Дорожук А.Д. и др.* Особенности кальций-индуцированного выхода кальция из митохондрий печени спонтанно-гипертензивных крыс. *Кардиология* 2005;7:49—53.
 37. *Boss O., Hagen T., Lowell B.B.* Perspectives in diabetes uncoupling proteins 2 and 3. Potential regulators of mitochondrial energy metabolism. *Diabetes* 2000;49:143—156.
 38. *Garlid K.D., Orosz D.E., Modriansky M. et al.* On the mechanism of fatty — induced proton transport by mitochondrial uncoupling protein. *J Biol Chem* 1996;271:2615—2620.
 39. *Price J.M., Wilmoth F.R.* Elevated body temperature and increased blood vessel sensitivity in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1990;258:YPT 2:H945—H953.
 40. *Collins M.G., Hunter W.S., Blatteis C.M.* Factors producing elevated core temperature in spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol* 1987;63:2:740—745.
 41. *Будников Е.Ю., Постнов А.Ю., Дорожук А.Д. и др.* Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий печени спонтанно-гипертензивных крыс (SHR): роль кальциевой перегрузки. *Кардиология* 2002;12:47—50.
 42. *Дорожук А.Д., Постнов А.Ю., Афанасьева Г.В. и др.* Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий клеток головного мозга крыс со спонтанной гипертензией. *Кардиология* 2004;3:64—65.
 43. *Grunfeld S., Hamilton C.A., Mesaros S. et al.* Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension* 1995;26:Part 1:854—857.
 44. *Бибихов Д.В., Никоненко Т.А., Постнов А.Ю., Постнов Ю.В.* Менделеевское наследование артериальной гипертензии: повторяющиеся последовательности ДНК как кандидаты на роль геномных детерминант. *Кардиология* 2001;6:34—40.
 45. *Никоненко Т.А., Постнов А.Ю., Бибихов Д.В. и др.* Распределение кластеров умеренного ID повтора в геноме коррелирует с высотой артериального давления при спонтанной гипертензии крыс (SHR). *Кардиология* 2000;7:36—41.
 46. *Esler M.D., Jennings G.L., Johns J. et al.* Estimation of «total» renal, cardiac and splanchnic sympathetic nervous tone in essential hypertension from measurements of noradrenalin release. *J Hypertens* 1984;2:Suppl 3:123—125.
 47. *Julius S.* Transition from high cardiac output to elevated vascular resistance in hypertension. *Am Heart J* 1988;116:600—606.
 48. *Reis D.* Experimental evidence in support of a central nervous imbalance hypothesis of hypertension. In: *Frontiers in Hypertension Research.* Eds. J.H. Laragh, F.R. Bühler, D.W. Seldin. New York: Springer—Verlag 1981;341—343.
 49. *Norman R.A., Dzielak D.* Role of renal nerves in onset and maintenance of spontaneous hypertension. *Am J Physiol* 1982;243 (Heart Circulat Physiol 1): H284—H288.
 50. *Dickinson C.J.* *Neurogenic Hypertension. A synthesis and review.* Chapman and Hall Medical. London—New York—Madras 1991.
 51. *Постнов Ю.В.* К патогенезу первичной гипертензии: ресеттинг на клеточном органном и системном уровнях. *Кардиология* 1995;10:4—13.
 52. *Rosenfeld S.* Production of persistent hypertension induced in rabbit by occlusion of arteries supplying the brain. *Am J Physiol* 1952;169:733—737.
 53. *Nastev G.T., Popov S.I.* Hypertension in dogs due to ligation of the three major cerebral arteries. *Bull Exp Biol Med* 1966;62:35—38.
 54. *Kravtsov G.M., Orlov S.N., Pokudin N.I., Postnov Yu.V.* Calcium transport in synaptosomes and subcellular membrane fractions of brain tissue in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci* 1983;65:127—135.
 55. *Орлов С.Н., Покудин Н.И., Кравицов Г.М. и др.* Концентрация свободного кальция в нервных окончаниях головного мозга крыс со спонтанной гипертензией. *Бюл эксперим биол* 1987;5:538—540.
 56. *Dickinson C.J.* Cerebral oxidative metabolism in essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 1995;13:653—658.
 57. *Sullivan J.M., Prewitt R.L., Josephs J.A.* Attenuation of the microcirculation in young patients with high — output borderline hypertension. *Hypertension* 1983;5:844—851.
 58. *Sokolova L.A., Manukhina E.B., Blinkov S.M. et al.* Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension. *Microvasc Res* 1985;30:1—9.

Поступила 03.04.05

Подтверждение безопасности и терапевтического эффекта бетаксолола при лечении мягкой и умеренной артериальной гипертензии в общетерапевтической практике

Ю.Б. БЕЛОУСОВ, Н.А. ЕГОРОВА, Б.А. СИДОРЕНКО, А.Я. ИВЛЕВА, Ф.Т. АГЕЕВ, В.Э. ОЛЕЙНИКОВ

Кафедра клинической фармакологии Российского государственного медицинского университета, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1; Главное медицинское управление и поликлиника №1 УД Президента Российской Федерации, 121356 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15; Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава Российской Федерации, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; кафедра терапии с курсом лучевой диагностики Пензенского государственного медицинского университета

Confirmation of Safety and Therapeutic Effect of Betaxolol in the Treatment of Mild and Moderate Hypertension in General Medical Practice

YU.B. BELOUSOV, N.A. EGOROVA, B.A. SIDORENKO, A.YA. IVLEVA, F.T. AGEEV, V.E. OLEINIKOV

Russian State Medical University; ul. Ostrovityanova, 1, 117437 Moscow, Russia; Presidential Medical Center of Russia; ul. Marshal Timoshenko, 15, 121356 Moscow, Russia; A.I. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology and Medical Care №1, ul. Tretiya Cherepkovskaya, 15a, 121552 Moscow, Russia; Penza State Medical University

У 148 пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией проводилось подтверждение безопасности и терапевтического эффекта липофильного селективного, наиболее длительно действующего блокатора β_1 -адренергических рецепторов бетаксолола в дозе 20 мг/сут в течение 12 нед лечения. Результаты исследования оценивались путем сбора информации о нежелательных явлениях, регистрации офисного уровня АД, измерения ЧСС. У 72,5% пациентов была достигнута нормализация АД, еще у 16,8% отмечена эффективность терапии (снижение АД более чем на 10%) без достижения целевых значений. Снижение ЧСС более чем на 15 уд/мин наблюдалось у 40,3% пациентов. Комбинированная терапия потребовалась 20 (15,2%) больным. У 3 пациентов отмечены нежелательные явления, специфические для класса β -адренергических блокаторов и послужившие причиной исключения пациентов из исследования. Неэффективность препарата выявлена всего в 2,7% случаев (у 4 пациентов). Бетаксолол в дозе 20 мг при лечении мягкой и умеренной артериальной гипертензии продемонстрировал высокую клиническую эффективность, хорошую безопасность и переносимость.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы β_1 -адренергических рецепторов, бетаксолол, эффективность, переносимость.

Data on office blood pressure (BP) and pulse rate as well as information on adverse effects were collected from 148 patients with mild and moderate hypertension during 12 week treatment with long acting lipophilic selective β -adrenoreceptor blocker betaxolol (20 mg/day). BP normalization was achieved in 72.5% and in 16.8% of patients BP was lowered more than 10% without achievement of target values. Pulse rate lowering by more than 15 beats/min occurred in 40.3% of patients. Combined therapy was required in 15.2% of patients. Adverse effects specific for the class of β -adrenoblockers caused cessation of betaxolol therapy in 3 patients. The drug was found ineffective in 4 patients (2.7%). Thus we confirmed high clinical efficacy and good safety and tolerability of betaxolol in patients with mild and moderate hypertension.

Key words: hypertension; β_1 -adrenoreceptor blockers; betaxolol; efficacy; safety.

Kardiologiya 2005;10:12—17

В 1975 г. в «Synthelabo» стартовал проект, нацеленный на создание бетаксолола — липофильного высокоселективного β -адреноблокатора с низкой мембраностабилизирующей активностью, самым длительным действием после перорального приема. Однократный прием селективного препарата с минимальными побочными эффектами оказался важным для контролируемого длительного лечения таких заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и ИБС. Такой контроль позволяет решить вопрос о достижении состояния компенсации заболевания и обеспечить сохранение приверженности пациентов к регулярной длительной терапии [1].

Аспект применения бетаксолола определяется как особыми фармакокинетическими свойствами препарата среди блокаторов β -адренергических рецепторов: исключительной липофильностью, биодоступностью и максимальной длительностью действия среди имеющихся препаратов, так и контролем прогностически значимых для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистой и общей смертности параметров АГ, а именно уровней систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД, вариабельности АД, пульсового АД, ЧСС и обратного развития гипертрофии миокарда [2—4].

По данным крупных многоцентровых исследований, при монотерапии бетаксолол позволял контролировать САД и ДАД у 78% пациентов, выявляя дозозависимый эффект контроля ЧСС, метаболическую нейтральность, отсутствие пролонгирования нагруз-

зочной инсулинидуцированной гипогликемии, не вызвал изменений результатов глюкозотолерантного теста, сохраняя компенсаторные механизмы при гипогликемии [5–7].

Для бетаксолола выявлены уменьшение почечного сосудистого сопротивления и увеличение почечного кровотока, которые могут быть обусловлены кальцийблокирующими эффектами препарата (прямой конкурирующий с центрами связывания бензодиазепинов и аллостерически модулирующий на дигидропиридиновые центры), уменьшая приток ионов кальция и определяя протективное действие в отношении нейронов при ишемии [8, 9].

Целью исследования была оценка безопасности и терапевтического эффекта бетаксолола у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Под наблюдением находились 148 больных мягкой и умеренной АГ. Критериями включения в исследование были САД от 140 до 179 мм рт.ст., ДАД от 90 до 109 мм рт.ст. Исследование было открытым, все больные получали бетаксолол, без плацебо-контроля. Лечение препаратом проводилось 12 нед в условиях обычной медицинской практики.

В течение 12 нед каждый пациент осуществлял 3 визита: 1-й визит — включение в исследование, 2-й — промежуточный через 4 нед, 3-й — заключительный через 12 нед. Обычная дозировка препарата составляла 1 таблетку 20 мг ежедневно внутрь, при необходимости доза препарата снижалась.

Критерием эффективности лечения являлась динамика уровней САД и ДАД, частоты пульса, измеренных в положении сидя после 5-минутного отдыха пациента.

Исследование безопасности препарата проводилось путем сбора информации о нежелательных явлениях в течение 12 нед терапии.

Показатели, собранные во время каждого визита, обрабатывались с использованием описательной статистики, которая включала число пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, медиану, максимальное и минимальное значения, частоты, проценты. Для проверки статистической значимости изменения количественных параметров относительно исходного уровня использовался парный критерий *t* Стьюдента. Для сравнения частоты эффекта терапии бетаксололом между мужчинами и женщинами использовался точный критерий Фишера.

Среди 148 пациентов были 70 (47,0%) мужчин и 78 (52,3%) женщин; средний возраст пациентов составил $57,6 \pm 10,4$ года (минимальный возраст 28 лет). Длительность заболевания АГ равнялась $10,0 \pm 8,3$ года. У 51,7% пациентов были зарегистрированы сопутствующие заболевания, наиболее часто встречались заболевания пищеварительной системы (44,7%) и другие сердечно-сосудистые заболевания, кроме АГ (39,5%).

У 64,4% пациентов проводилась предшествующая терапия антигипертензивными препаратами. Наиболее часто использовались β -адреноблокаторы (54,2%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (53,1%).

Результаты исследования

В ходе лечения бетаксололом (локрен, фирма “Санofi-Авентис”, Франция) наблюдалось достоверное снижение уровней как САД, так и ДАД. Данные о динамике САД и ДАД при лечении локреном представлены на рис. 1 и 2.

Нормализации АД достигли 73,5% мужчин и 76,3% женщин, дополнительно снижение САД >10% или ДАД >10% было отмечено у 19,1% мужчин и 14,5% женщин.

В табл. 1 и 2 представлены динамика уровней САД и ДАД при каждом визите больных, а также динамика уровня АД (в абсолютных числах и процентах) относительно исходного значения при 1-м визите ($p < 0,001$ для всех изменений значений по сравнению с 1-м визитом). Клинически эффективное снижение АД (САД в среднем на 23,5 мм рт.ст., ДАД в среднем на 13,9 мм рт.ст.) отмечалось уже при 2-м визите.

Динамика уровней как САД, так и ДАД отдельно у мужчин и женщин не различалась.

Лечение локреном достоверно ($p < 0,001$) для всех изменений значений показателей по сравнению с 1-м визитом снижало ЧСС с $76,5 \pm 8,3$ до $62,7 \pm 5,9$ уд/мин. Данные о динамике пульса при применении препарата представлены в табл.3

В течение исследования клинически значимое снижение пульса (более чем на 15 уд/мин) наблюдалось у 36,2% пациентов уже при 2-м визите, а у 40,3% — при 3-м визите.

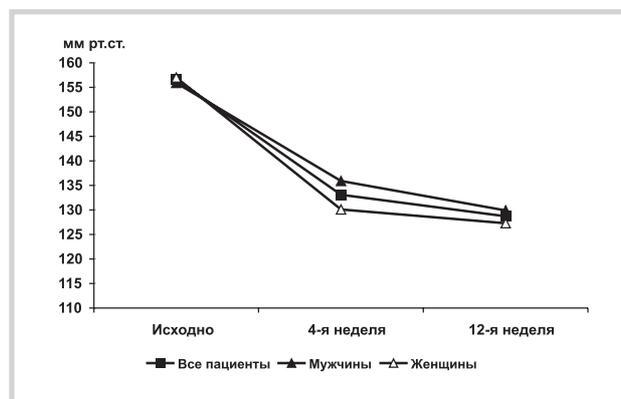


Рис. 1. Динамика САД при лечении локреном.

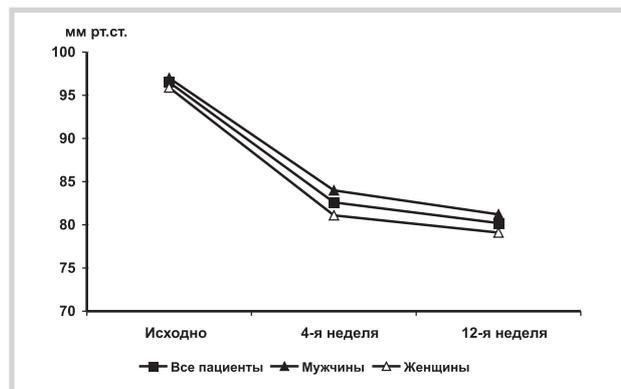


Рис. 2. Динамика ДАД при лечении локреном.

Таблица 1. Динамика уровня САД при лечении локреном

Визит	Уровень САД, мм рт.ст.							
	количество	средняя	стандартное отклонение	мин.	Q1 (25%)	медиана (50%)	Q3 (75%)	макс.
Значение при визите								
1-й	148	156,6	12,5	120,0	150,0	160,0	165,0	180,0
2-й	148	133,1	13,6	100,0	120,0	130,0	140,0	170,0
3-й	144	128,7	10,7	100,0	120,0	130,0	135,0	170,0
Изменение по сравнению с 1-м визитом								
2-й	148	-23,5	13,5	-52,0	-35,0	-20,0	-12,0	5,0
3-й	144	-28,1	11,9	-65,0	-35,0	-30,0	-20,0	0
% изменения по сравнению с 1-м визитом								
2-й	148	-14,8	8,1	-31,4	-21,2	-14,3	-7,9	3,6
3-й	144	-17,6	6,7	-36,1	-21,9	18,7	-13,3	0

Таблица 2. Динамика ДАД при лечении локреном

Визит	Уровень ДАД, мм рт.ст.							
	количество	средняя	стандартное отклонение	мин.	Q1 (25%)	медиана (50%)	Q3 (75%)	макс.
Значение при визите								
1-й	148	96,5	5,7	80,0	92,0	98,0	100,0	109,0
2-й	148	82,6	7,9	60,0	80,0	80,0	90,0	100,0
3-й	144	80,2	6,2	70,0	75,0	80,0	83,5	110,0
Изменение по сравнению с 1-м визитом								
2-й	148	-13,9	8,2	-40,0	-20,0	-14,0	-8,0	0
3-й	144	-16,3	6,5	-30,0	-20,0	-15,0	-11,0	10,0
% изменения по сравнению с 1-м визитом								
2-й	148	-14,3	8,1	-40,0	-20,0	-14,0	-8,8	0
3-й	144	-16,8	6,2	-30,0	-20,0	16,5	-12,0	10,0

Таблица 3. Динамика ЧСС у пациентов при лечении локреном

Визит	ЧСС, уд/мин							
	количество	средняя	стандартное отклонение	мин.	Q1 (25%)	медиана (50%)	Q3 (75%)	макс.
Значение при визите								
1-й	148	76,5	8,3	60,0	71,0	75,0	80,0	104,0
2-й	148	63,4	7,0	42,0	60,0	64,0	68,0	80,0
3-й	144	62,7	5,9	48,0	60,0	60,0	66,0	86,0
Изменение по сравнению с 1-м визитом								
2-й	148	-13,1	9,2	-40,0	-18,0	-12,0	-6,0	12,0
3-й	144	-13,9	8,9	-40,0	-19,5	-12,0	-8,0	12,0

Комбинированная терапия потребовалась всего у 15,2% пациентов: применение диуретиков — у 9,1%, ингибиторов АПФ — у 3,0%, блокаторов кальциевых каналов, блокаторов рецепторов ангиотензина, сочетания диуретика или блокатора кальциевых каналов с ингибитором АПФ — по 0,8%. Данные представлены в табл. 4.

В ходе исследования лечащий врач мог снижать дозу локрена в соответствии с клиническим состоянием пациента до 10 мг/сут. Доза локрена была снижена в ходе лечения у 20 (13,4%) пациентов.

У 1 пациента лечение локреном было начато с дозы 10 мг/сут из-за склонности пациента к брадикар-

дии, у 1 — с дозы 10 мг/сут по его настоянию после ознакомления с «Листком-вкладышем».

К окончанию исследования 20 пациентов получали препарат в дозе 10 мг/сут: 2 пациента — из-за снижения АД до 100/60 мм рт.ст., 2 — до 90/70 мм рт.ст., 14 пациентов самостоятельно уменьшили дозу локрена до 10 мг/сут в связи с рекомендациями «Листка-вкладыша», у 2 пациентов доза препарата была уменьшена в связи со снижением АД ниже целевых значений.

У 17 (11,4%) пациентов были зарегистрированы специфические для класса β-адреноблокаторов нежелательные явления: одышка, головокружение, общая

Таблица 4. Комбинированная антигипертензивная терапия

Класс препарата	Назначение антигипертензивных препаратов	
	количество пациентов	% (от 132 пациентов)
Диуретик	12	9,1
Ингибитор АПФ	4	3,0
Антагонист кальция	1	0,8
Ингибитор ангиотензиновых рецепторов	1	0,8
Диуретик + ингибитор АПФ	1	0,8
Антагонист кальция + ингибитор АПФ	1	0,8
Всего	20	15,2

слабость. Большинство этих явлений отмечались лишь в начале приема препарата, были преходящими и не требовали отмены лечения. Три пациента выбыли из исследования из-за возникновения нежелательных класс-специфических явлений: 2 — из-за брадикардии и общей слабости, сопровождавшихся отеками голени, 1 — из-за развития явлений бронхообструкции на фоне острой пневмонии.

Случаев смерти либо серьезных явлений, угрожающих жизни больных, не было зарегистрировано.

Обсуждение

Во Фремингемском исследовании при анализе данных 418 343 пациентов было установлено, что АГ является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Частота развития инсультов при АГ увеличивается в 7 раз, ИБС — в 3 раза, застойной сердечной недостаточности — в 5 раз, при этом повышение ДАД на каждые 5—10 мм рт. ст. приводит к пропорциональному увеличению числа инсультов и инфарктов миокарда [10].

САД является столь же важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, как и ДАД [11, 12].

Данные 30-летнего наблюдения в ходе Фремингемского исследования за 5070 мужчинами и женщинами в возрасте 30—60 лет, не имевшими при первичном обследовании сердечно-сосудистых заболеваний, показали, что САД является сильным и последовательным фактором риска ИБС для лиц разного возраста [12]. Аналогичные данные получены и для мозговых инсультов [10, 13].

По данным материалов обследования российской представительной выборки (6408 мужчин и 8391 женщина в возрасте 15 лет и старше) и результатов проекта липидных исследовательских клиник Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава Российской Федерации, в России наиболее часто регистрируется сочетание повышенного САД и ДАД, в молодых возрастных группах несколько чаще встречается диастолическая АГ, после 45 лет у мужчин и 55 лет у женщин значительно увеличивается число случаев систолической АГ. В структуре АГ сочетанная АГ составляет 49,2% у мужчин и 54,0% у женщин. Риск смерти от мозгового инсульта у 61,6% мужчин может быть связан с уровнем САД, у 46,6% — с уровнем ДАД, среди

женщин — у 84,6 и 63,1% соответственно. Риск смерти от ИБС у женщин в большей степени связан с ДАД, чем с САД: 56,6 и 49,8% у женщин и 38,5 и 29,7% у мужчин соответственно. Риск смерти от ИБС в зависимости от форм АГ (изолированная диастолическая АГ, изолированная систолическая АГ, систолодиастолическая АГ) составил соответственно 1,2 (1,0—1,5), 1,8 (1,4—2,3) и 2,4 (2,1—2,7), для мозгового инсульта — 1,3 (0,9—1,8), 3,2 (2,2—4,5), 4,1 (3,3—5,2) [14].

Принимая во внимание перечисленные выше данные, можно сделать вывод, что контроль как САД, так и ДАД важен и для мужчин, и для женщин, при этом контроль ЧСС имеет особое прогностическое значение у пациентов, страдающих АГ [15, 16].

Наличие ИБС у пациента с АГ свидетельствует об очень высоком риске сердечно-сосудистых осложнений, который прямо пропорционален уровню АД. β -Адреноблокаторы являются препаратами выбора у всех пациентов с поражениями коронарных сосудов [17]. Установлено, что β -адреноблокаторы у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, приблизительно на 25% снижают риск повторного инфаркта и сердечной смерти [18,19].

Блокаторы β -адренорецепторов являются препаратами выбора у больных с сердечной недостаточностью в состоянии компенсации, давая преимущественный нефропротективный эффект у таких пациентов даже в сравнении с ингибиторами АПФ [20, 21].

β -Адреноблокаторы снижают периоперативную коронарную летальность и угрозу развития нефатального инфаркта миокарда у пациентов высокого риска, подвергшихся некоронарному оперативным вмешательствам [22].

Препараты этой группы уменьшают частоту кардиоваскулярных событий у больных АГ в возрасте до 60 лет и могут рассматриваться как препараты первого выбора у больных АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа до 70 лет с доказанным преимуществом для таких пациентов снижения общей летальности, угрозы развития острого инфаркта миокарда, инсульта, случаев возникновения заболеваний периферических сосудов, микроваскулярных поражений. Применение β -адреноблокаторов уменьшает количество любых, связанных с сахарным диабетом 2-го типа, конечных точек и суммарное число всех летальных исходов, связанных с сахарным диабетом [23—27].

Особая клинически значимая роль отводится β -адреноблокаторам в профилактике сердечной недостаточности.

Исследование *CIBIS-II*, включившее 2647 пациентов с сердечной недостаточностью (III функциональный класс — 83,5%, IV функциональный класс — 16,5%), выявило ишемическую этиологию сердечной недостаточности как основную у 58,9% больных [28]. При этом в развитых странах мира ИБС даже без отчетливых указаний на перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе по-прежнему остается главной причиной хронической сердечной недостаточности [29].

Приведенные данные свидетельствуют о необходимости назначения β -адреноблокаторов всем больным с ИБС, особенно при сочетании ИБС с СД и/или АГ [30, 31].

β_1 -Селективная блокада является основным механизмом гемодинамических и органопротективных свойств класса блокаторов β -адренергических рецепторов, при этом применение высокоселективных препаратов значительно снижает риск нежелательных эффектов, таких как бронхообструктивные явления, обусловленные блокадой β_2 -адренорецепторов.

В ходе 12-недельного лечения локреном наблюдалось достоверное снижение САД и ДАД у больных мягкой и умеренной АГ, как у мужчин, так и у женщин. Клинически важным является достижение прогностически значимого снижения АД уже при 2-м визите.

Ожидаемое снижение САД и ДАД при применении локрена у женщин может составить в среднем 30/17 мм рт.ст., у мужчин — 26/16 мм рт.ст. За период наблюдения нормализации АД достигли 73,5% мужчин и 76,3% женщин. Дополнительно у 16,8% пациентов была отмечена хорошая эффективность терапии локреном (снижение САД или ДАД >10% от исходного) без достижения целевых значений.

Лечение локреном обеспечивало поддержание частоты пульса в пределах нормы, ожидаемое снижение частоты пульса составило в среднем 13,9 уд/мин к окончанию 3-месячного применения локрена.

Нежелательные класс-специфические явления были зарегистрированы у 11,4% пациентов. Нежелательных явлений, угрожающих жизни больных, не отмечалось. Только 3 пациента были исключены из исследования в связи с развитием нежелательных явлений, характерных для класса β -адреноблокаторов.

В данном клиническом исследовании локрен в дозе 20 мг продемонстрировал высокую эффективность в контроле САД и ДАД, ЧСС, хорошую безопасность и переносимость при лечении пациентов с мягкой и умеренной АГ в общеклинической практике, подтвердил органопротективную направленность действия, выявленную в ранее проведенных исследованиях [2, 3, 5, 32].

Выводы

1. Среди больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией в общеклинической практике локрен в дозе 20 мг оказался эффективным в достижении контроля АД более чем у 70% пациентов. Гипотензивный эффект препарата проявлялся в одинаковой степени как у мужчин, так и у женщин. У 15% пациентов доза препарата может составлять 10 мг/сут.

2. Потребность в комбинированной терапии при применении локрена 20 мг наблюдается у 15% больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией.

3. Нежелательные явления, характерные для блокаторов β_1 -адренорецепторов, в ходе лечения локреном 20 мг были отмечены у 11,4% пациентов, проявлялись в начале применения препарата, корректировались путем уменьшения дозы локрена, что свидетельствует о хорошей безопасности и переносимости этого препарата при лечении пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертензией в общеклинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cavero I., Lefevre-Borg F., Manoury P. et al. In vitro and in vivo pharmacological evaluation of betaxolol, a new, potent, and selective β_1 -adrenoreceptor antagonist. In: Lers Monograph Series, Vol 1, betaxolol and Other β_1 -Adrenoreceptor Antagonist. Eds. P.L. Morselli, I.R. Kilborn, I. Cavero et al. New York: Raven Press 1983;31—42.
2. Williams R.L., Goyle K.K., Herman T.S. et al. Dose-dependent effects of betaxolol in Hypertension: a double-blind multicenter study. J Clin Pharmacol 1992;32:360—367.
3. Frishman W.H., Tepper D., Lazer E.J., Behrman D. Betaxolol: a new long-acting Beta-1-selective adrenergic blocker. J Clin Pharmacol 1990;30:686—692.
4. Kunka R.L., Wong Y., Anderson R.L. et al. Steady-state fluctuation and variability of betaxolol and atenolol plasma levels. Ther Drug Monitor 1989;11:523—527.
5. Djian J. Clinical evaluation of Belaxolol (Kerlon) as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients. Br J Clin Pract 1985;39:5:188—191.
6. Frances Y., Luccioni R., Vague P. et al. Effect of betaxolol, propranolol, and acebutolol on the glucoregulation after oral glucose tolerance test in hypertensive patients. In: Lers Monograph Series, Vol 1, betaxolol and Other β_1 -Adrenoreceptor Antagonist. Eds. P.L. Morselli, I.R. Kilborn, I. Cavero et al. New York: Raven Press 1983;213—220.
7. Benn J.J., Broun P.M., Beckwith L.J., et al. Glucose Turnover in Type I Diabetic Subjects During Exercise. Effect of selective and nonselective beta-blockade and insulin withdrawal. Diabetes Care 1992;15:11:17—21.
8. Pathe M., Schwartz J. Renal hemodynamics and function during oral administration of betaxolol. Therapie 1985;40:209—212.
9. Melena J., Wood J., Osborn N. Betaxolol a β -adrenoreceptor antagonist, has an affinity for Ca^{2+} channels. Eur J Pharmacol 1999;378:317—322.
10. McMahon S., Peto R., Curler J. et al. Blood pressure, stroke and coronary artery disease. Part 1—Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765—774.
11. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: US population data. Arch Intern Med 1993;153:598—615.
12. Stoks J., Kannel W.B., Wolf P.A. et al. Blood pressure as risk factor for cardiovascular disease: The Framingham study-30 years of follow-up. Hypertension 1989;13:Suppl 1:139—143.
13. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke in 450 000 people in 45 prospective cohorts. Lancet 1995;346:1647—1653.
14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г., Шестов Д.Б. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер и проф 2002;1:10—15.
15. Cruickshank J.M., Degaute J.P., Kuurte T. et al. Reduction of stress/catecholamine induced cardiac necrosis by β_1 -selective blockade. Lancet 1987;2:585—589.
16. Gillman M.W., Kannel W.B., Belanger A. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. Am Heart J 1993;125:1148—1154.
17. Flack J.M., Neaton J.D., Grimm R.Jr. et al. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation 1995;92:2437—2445.
18. Kjekshus J., Gilpin E., Cali G. et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. Eur Heart J 1990;11:43—50.
19. Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335—371.

20. Knight E.L., Glynn R.J., McIntyre K.M. et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during ACE-inhibitor therapy; results for the SOLVD study. Am Heart J 1999;138:849—855.
21. Bart B.A. Concern for azotemia with ACE inhibitors: public health implications and clinical relevance. Am Heart J 1999;138:801—803.
22. Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high risk patients undergoing vascular surgery. N Engl J Med 1999;341:1789—1794.
23. IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomised trial of treatment based on oxprenolol. J Hypertens 1985;3:379—392.
24. Medical Research Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension principal results. BMJ 1985;291:97—104.
25. Wikstrand J., Warnold I., Olsson G. et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY Study. JAMA 1986;259:1976—1982.
26. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703—713.
27. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998;317:713—720.
28. Lechat P., Packer M., Chalon S. et al. Clinical effects of b-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. Circulation 1998;98:1184—1191.
29. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение и профилактика хронической сердечной недостаточности. М 1997.
30. Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al. Beta blockade during and after myocardial infarction; an overview of the randomised trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:5:335—371.
31. Viskin S., Barron H.V. Beta blockers prevent cardiac death following a myocardial infarction. Am J Cardiol 1996;78:821—822.
32. McLenachan J.M., Findlay I.N., Wilson J.T. et al. 24-Hour b-blockade in stable angina pectoris: a study of betaxolol and atenolol. J Cardiovasc Pharmacol 1992;20:2:311—315.

Поступила 15.06.05

Кафедра кардиологии и общей терапии (заведующий кафедрой — профессор Б.А. Сидоренко) Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации продолжает **проведение платных учебных циклов повышения квалификации врачей — 2005 г.** По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации.

Циклы проводятся в следующие сроки:

1. “Клиническая эхокардиография” (сертификационный) 17 ноября—16 декабря (2005 г. — 4 недели)
2. “Клиническая доплерография сосудов” (сертификационный) 2005 г.
(индивидуальный набор)

Занятия проводятся в Центральной клинической больнице по адресу: 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15.

Адрес УНЦ: 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.21

Оплата по безналичному расчету: ИНН 7725082726 ОФК по ЗАО г. Москвы

(ИНН 7731048280 КПП 773101001

ФГУ УНЦ МЦ УД ПРФ л/с № 06303373300)

счет № 40503810600001009008

БИК 044583001

Отделение №1 Московского ГТУ Банка России г. Москва 705

Возможна оплата наличными в бухгалтерии УНЦ

Справки по телефону: (095) 414-0517 (кафедра кардиологии и общей терапии)

Факс: (095) 414-0807

Секретарь Валентина Ивановна Тимонина

Оценка влияния небиволола на показатели церебральной гемодинамики и суточный профиль артериального давления у больных артериальной гипертензией

Л.И. ГАПОН, А.А. ПРИЛЕПОВА, М.Д. ЦЫГОЛЬНИК

НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН; 634012 Томск, ул. Киевская, 111; Тюменский кардиологический центр—филиал

Effect Of Nebivolol On Parameters Of Cerebral Haemodynamics And 24-Hour Blood Pressure Profile In Patients With Arterial Hypertension

L.I. GAPON, A.A. PRILEPOVA, M.D. TSYGOLNIK

Research Institute for Cardiology of the Research Centre of RAMS Siberian Branch; ul. Kievskaya, 111, 634012 Tomsk, Russia

Цель исследования состояла в изучении влияния небиволола на показатели церебральной гемодинамики и суточный профиль АД у больных артериальной гипертензией. Обследованы 55 больных артериальной гипертензией 1—2-й степени в возрасте 30—50 лет. Пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности артериальной гипертензии и уровню офисного АД. Больные 1-й группы получали небиволол (небилет) в стартовой дозе 5 мг, которая увеличивалась до 7,5 мг. Больным 2-й группы был назначен атенолол в стартовой дозе 25—50 мг, которая увеличивалась до 75—100 мг. Исследование проводили в условиях «чистого» фона и через 8 нед терапии небивололом и атенололом. Установлено, что у больных АГ небиволол оказывал положительное влияние на суточный профиль АД, что выражалось в уменьшении вариабельности АД и снижении утреннего подъема АД, улучшал показатели мозговой гемодинамики, увеличивая индекс цереброваскулярной реактивности, отражающий состояние адаптации мозговых артерий. Атенлол оказывал аналогичное гипотензивное действие у пациентов с артериальной гипертензией, но не влиял на вариабельность и утренний подъем АД. Действие атенолола на церебральную гемодинамику заключалось в повышении индекса цереброваскулярной реактивности и увеличении резерва вазоконстрикции. Результаты исследования свидетельствуют, что небиволол по сравнению с атенололом оказывает более благоприятное действие на суточный профиль АД и улучшает церебральную гемодинамику за счет расширения резерва дилатации.

Ключевые слова: небиволол, артериальная гипертензия, церебральная гемодинамика, суточное мониторирование АД.

Aim. To elucidate effect of nebivolol on parameters of cerebral hemodynamics and 24-hour blood pressure (BP) profile in patients with hypertension. *Material and methods.* Patients with hypertension of 2nd degree (n=55, age 35—50 years) were divided into 2 groups with similar age, sex, duration of hypertension, and office BP level. Thirty one patients received nebivolol (5—7.5 mg/day), 24 — atenolol (75—100 mg/day) for 8 weeks. *Results.* Nebivolol affected positively 24-hour BP profile (decreased variability and morning increase of BP), improved parameters of cerebral hemodynamics (increased index of cerebrovascular reactivity which reflected the state of adaptation of cerebral arteries). Atenolol exerted similar antihypertensive action but did not alter variability and morning increase of BP. Effect of atenolol on cerebral hemodynamics comprised increases of cerebrovascular reactivity index and vasoconstriction reserve. *Conclusion.* Compared with atenolol nebivolol exerts more favorable effect on 24-hour BP profile and improves cerebral hemodynamics at the account of increased vasodilatation reserve.

Key words: nebivolol, arterial hypertension, cerebral hemodynamics, daily blood pressure monitoring.

Kardiologiya 2005;10:18—22

Головной мозг является одним из главных органов-мишеней при артериальной гипертензии (АГ) [1]. В связи с этим современная гипотензивная терапия должна быть направлена не только на снижение АД, но и на защиту органов-мишеней, в первую очередь головного мозга. Из методов, позволяющих регистрировать относительные величины кровотока в мозговых сосудах, на первом месте по точности, необременительности, воспроизводимости стоят ультразвуковые методы — транскраниальная доплерография (ТКДГ) и транскраниальное дуплексное сканирование [2, 3]. Многолетний опыт применения β-адреноблокаторов, в том числе высокоселективных, в терапии АГ доказал их высокую клиническую эффективность и благоприятное влияние на органы-мишени,

прежде всего на гипертрофию миокарда [4, 5]. Целью исследования явилась оценка влияния нового селективного β-адреноблокатора небиволола по сравнению с атенололом на церебральную гемодинамику и суточный профиль АД у больных АГ.

Материал и методы

Рандомизированное сравнительное исследование выполнено у 55 пациентов мужского пола с АГ 1—2-й степени в возрасте 30—50 лет. Все пациенты случайным методом были разделены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, офисному АД, длительности АГ. Больные 1-й группы (n=31) получали небиволол (небилет, фирма «Берлин-Хеми». Группа Менарини) в стартовой дозе 5 мг, которую увеличивали до 7,5 мг/сут. Больным 2-й группы (n=24) был назначен атенолол в стартовой дозе 25—50 мг, которую увеличивали до 75—100 мг/сут. При недостаточной эффективности такой терапии через 5 нед пациентам обеих групп был добавлен гидрохлортиазид 12,5 мг/сут.

Функциональное состояние мозгового кровообращения (ФСМК) определяли методом ТКДГ на аппарате Сономед-300 (Москва). Состояние мозгового кровообращения оценивали по качественным показателям (характер звукового доплеровского сигнала, форма доплерограммы, распределение частот на доплерограмме, направление кровотока) и количественным характеристикам, которые включают непосредственно измеряемые параметры и рассчитанные на их основе индексы. Проводили определение максимальной систолической скорости (VS , см/с) или линейной скорости кровотока (ЛСК, см/с), скорости в конце диастолического цикла (VD , см/с), средней скорости кровотока за сердечный цикл (VA), а также рассчитывали специальные индексы: циркуляторного сопротивления (RI), пульсации (PI) и цереброваскулярной реактивности ($ICVR$) [6, 7]. Для расчета $ICVR$ использовали функциональные нагрузки в виде гиперкапнической пробы или пробы с гиповентиляцией (произвольная задержка дыхания в течение 30 с) и гипокапнической пробы (спонтанная гипервентиляция в течение 30 с), по результатам которых были рассчитаны индексы реактивности — количественные оценки состояния и возможностей системы регуляции мозгового кровообращения: коэффициент реактивности на гиперкапническую нагрузку ($Kp+$), отражающий резерв вазодилатации, и коэффициент реактивности на гипокапническую нагрузку ($Kp-$), отражающий резерв вазоконстрикции [2]. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводилось с использованием монитора фирмы "Space Labs" (США). Оценивались следующие показатели СМАД: среднесуточные, среднедневные, средненочные значения систолического и диастолического АД ($САД_{24}$, $САД_{д}$, $САД_{н}$, $ДАД_{24}$, $ДАД_{д}$, $ДАД_{н}$), среднесуточные, среднедневные и средненочные значения вариабельности АД, суточный индекс АД (СИ $САД$ и СИ $ДАД$), индекс времени АД, величина, скорость и время утреннего подъема АД [8–10]. Исследования выполнялись исходно в условиях «чистого» фона и через 8 нед терапии β -адреноблокаторами.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов прикладных программ SPSS (SPSS Inc., США) и Statistica (StatSoft, США). На предварительном этапе оценивалась нормальность распределения сравниваемых параметров с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. При сравнении показателей до и после лечения использовались парный критерий t Стьюдента для нормального распределения и непараметрический критерий Вилкоксона для парных величин при анализе показателей, не относящихся к нормальному распределению. Достоверность различий исследуемых показателей в двух группах оценивали с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении) или Манна—Уитни. Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SE$.

Результаты исследования

Клиническую эффективность небиволола и атенолола оценивали по динамике офисного АД.

Полученные нами данные свидетельствуют, что у пациентов с АГ 1–2-й степени небиволол и атенолол достоверно снижали офисное САД, ДАД, среднее и

пульсовое АД ($p < 0,001$) через 8 нед терапии, оказывая сопоставимое гипотензивное действие.

Полный гипотензивный эффект (достижение уровня ДАД 90 мм рт.ст. и ниже) был отмечен у 84% пациентов, принимавших небиволол, и 79% пациентов, получавших атенолол.

На фоне приема этих препаратов произошло достоверное снижение ЧСС. Небиволол уменьшил ЧСС с $71,65 \pm 1,88$ до $63,71 \pm 1,72$ уд/мин ($p < 0,01$), атенолол — с $78,83 \pm 2,67$ до $68,08 \pm 1,75$ уд/мин ($p < 0,001$).

По данным СМАД, на фоне лечения небивололом и атенололом наблюдалась положительная динамика показателей суточного профиля АД. Небиволол и атенолол достоверно снижали среднесуточные, среднедневные и средненочные показатели САД, ДАД и среднего АД, оказывая сопоставимый гипотензивный эффект. Оба препарата в течение суток уменьшали «нагрузку давлением», которая оценивалась по индексу времени гипертонии.

Анализ суточных кривых АД свидетельствует о выраженном повышении АД в ранние утренние часы: приблизительно с 4 до 10 ч происходит повышение АД от минимальных ночных значений до дневного уровня [9, 10]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что большинство сердечно-сосудистых катастроф приходится именно на утренние часы. Это повышение АД рассматривается в качестве триггера сердечно-сосудистых осложнений [8]. С учетом изложенного выше были проанализированы показатели СМАД, характеризующие утреннее повышение АД. Выявлено разное влияние небиволола и атенолола на величину, время и скорость утреннего повышения АД. Более полное представление об утреннем пике АД дает скорость утреннего его подъема, которая является интегральным показателем, зависящим от времени и скорости повышения АД в утренние часы. По полученным нами данным, на фоне лечения небивололом отмечались достоверное уменьшение величины подъема ДАД, а также снижение скорости утреннего подъема САД и ДАД и увеличение времени утреннего повышения этих параметров. Атенолол не влиял на показатели утреннего подъема АД.

Одним из важных показателей СМАД является вариабельность АД. Уже сегодня имеются достаточные основания рассматривать высокую вариабельность АД как независимый фактор риска поражения органов-мишеней [11]. В связи с этим одними из требований, предъявляемых к антигипертензивному препарату, являются отсутствие неблагоприятного воздействия на нормальную вариабельность и желательное снижение повышенной вариабельности.

В группе небиволола исходно вариабельность АД была повышена у 75%, в группе атенолола — у 67% пациентов. На фоне лечения количество пациентов с повышенной вариабельностью АД уменьшилось до 29 и 42% соответственно.

Небиволол достоверно уменьшал исходно повышенную и не влиял на исходно нормальную вариабельность САД и ДАД в периоды сна и бодрствования. На фоне терапии атенололом были отмечены достоверное снижение вариабельности САД и ДАД за сутки и дневной период и отсутствие влияния препарата на повышенную вариабельность АД в ночные часы.

Прогностически важным параметром СМАД в плане поражения органов-мишеней является степень ночного снижения АД, которая оценивается по СИ АД. В зависимости от типа суточных кривых АД были выделены следующие группы: дипперы — пациенты с нормальным снижением АД в ночные часы, у которых СИ составляет 10—22%, нон-дипперы — пациенты с недостаточным ночным снижением АД, у которых СИ меньше 10%, овер-дипперы — пациенты с чрезмерным снижением АД ночью, у которых СИ больше 22%, и найт-пикеры — лица с ночной гипертонией, у которых показатели АД в ночное время превышают дневные и СИ имеет отрицательные значения.

До лечения в группе небиволола по СИ САД 55% пациентов имели суточный ритм типа дипперы, 45% — типа нон-дипперы, по СИ ДАД дипперы составили 55%, нон-дипперы — 29%, овер-дипперы — 16%. В группе сравнения распределение больных по характеру суточного профиля АД было следующим: по СИ САД дипперы составили 42%, нон-дипперы — 54%, найт-пикеры — 4%; по СИ ДАД дипперы — 54%, нон-дипперы — 29%, овер-дипперы — 13%, найт-пикеры — 4%.

На фоне лечения небивололом отмечено достоверное увеличение количества пациентов с суточным ритмом типа дипперы по СИ САД (с 55 до 74%) и СИ ДАД (с 55 до 71%). В группе атенолола достоверных изменений СИ не выявлено (СИ САД типа дипперы был у 54% пациентов, СИ ДАД — у 54%, после терапии — у 62 и 50% соответственно).

При проведении ТКДГ исходно у значительной части пациентов было установлено снижение функционального резерва мозгового кровотока, о чем свидетельствовало снижение *ICVR*, рассчитанного до лечения: у 71% пациентов в группе небиволола и у 75% — в группе атенолола.

По данным ТКДГ, проведенной через 8 нед терапии небивололом и атенололом, оба препарата оказывали благоприятное действие на мозговое кровообращение, что выражалось в увеличении *ICVR*. На фоне приема небиволола отмечалось достоверное увеличение *ICVR* — с $41,06 \pm 2,92\%$ на «чистом» фоне до $48,16 \pm 1,85\%$ на 60-й день терапии ($p < 0,05$) — с полной нормализацией у 52% пациентов.

Диапазон цереброваскулярной реактивности определяется способностью сосудов к вазоконстрикции

и вазодилатации. Результаты исследования показали, что в обеих группах исходно имело место снижение функционального резерва мозгового кровообращения за счет дефицита резерва как вазодилатации, так и вазоконстрикции. При оценке реактивности сосудистой стенки по результатам гиперкапнической пробы (с гиповентиляцией) снижение резерва вазодилатации было отмечено у 97% пациентов в группе небиволола и у 81% пациентов в группе атенолола, нарушение процессов вазоконстрикции в ответ на гипервентиляцию исходно было выявлено у 94% больных АГ, принимавших небиволол, и у всех пациентов, леченных атенололом.

Как видно из таблицы, монотерапия больных АГ небивололом в течение 8 нед достоверно улучшила ФСМК за счет увеличения резерва вазодилатации: произошло изменение $Kp+$ с $1,19 \pm 0,03$ до $1,25 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), при этом резерв вазоконстрикции достоверно не изменился.

Гипотензивная терапия атенололом, напротив, улучшила функциональное состояние мозгового кровообращения за счет расширения резерва вазоконстрикции: $Kp-$ увеличился с $0,20 \pm 0,01$ до $0,26 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), при этом атенолол не оказал влияния на диапазон вазодилатации — $Kp+$ достоверно не изменился ($1,19 \pm 0,03$ и $1,25 \pm 0,02$; $p > 0,05$), что отражено в таблице.

У пациентов группы небиволола по результатам пробы с гиповентиляцией отмечено достоверное увеличение ЛСК по средней мозговой артерии (СМА) с $96,53 \pm 3,35$ до $105,16 \pm 3,66$ см/с ($p < 0,05$), что также подтверждает расширение резерва вазодилатации. В покое этот показатель не изменился ($82,65 \pm 2,69$ и $84,60 \pm 2,36$ см/с; $p > 0,05$) (см. таблицу). Небиволол также не оказал воздействия на скорость кровотока в конце диастолы (*VD*) и среднюю скорость кровотока за сердечный цикл (*VA*) (см. таблицу) и достоверно увеличил *PI*, характеризующий упруго-эластические свойства артерий с $0,91 \pm 0,03$ до $1,18 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), не влияя на *RI*, отражающий периферическое сопротивление: $0,48 \pm 0,001$ и $0,49 \pm 0,002$ ($p > 0,05$).

На фоне приема атенолола также отмечено достоверное повышение *ICVR*: с $41,33 \pm 1,97$ до $51,13 \pm 2,58\%$ ($p < 0,05$), полная его нормализация произошла у 54% пациентов. Однако в этой группе уменьшился резерв вазодилатации, о чем свидетельствовало снижение ЛСК

Таблица. Динамика показателей ФСМК у больных АГ на фоне лечения небивололом и атенололом ($M \pm m$)

Показатель	Небиволол		Атенолол	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
<i>VS</i>	$82,65 \pm 2,69$	$84,60 \pm 2,36$	$88,76 \pm 3,05$	$78,12 \pm 3,25^{**}$
<i>VD</i>	$43,29 \pm 1,83$	$43,44 \pm 1,78$	$43,70 \pm 2,00$	$38,09 \pm 1,73^{**}$
<i>VA</i>	$44,84 \pm 1,78$	$40,90 \pm 1,94$	$44,25 \pm 1,77$	$36,58 \pm 1,99^{**}$
<i>RI</i>	$0,48 \pm 0,01$	$0,49 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,02^*$
<i>PI</i>	$0,91 \pm 0,04$	$1,18 \pm 0,15^*$	$1,04 \pm 0,07$	$1,11 \pm 0,09$
<i>ICVR</i>	$41,06 \pm 2,92$	$48,16 \pm 1,85^*$	$41,33 \pm 1,97$	$51,13 \pm 2,58^*$
$Kp+$ при гиперкапнической нагрузке	$1,13 \pm 0,02$	$1,29 \pm 0,02^{**}$	$1,19 \pm 0,03$	$1,25 \pm 0,02^*$
$Kp-$ при гипокapнической нагрузке	$0,22 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,02^*$

Примечание. * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — показатели, достоверно отличающиеся от исходных по критерию *t* Стьюдента для нормального распределения и по критерию Вилкоксона при неправильном распределении.

в СМА при проведении пробы с гиповентиляцией со $104,6 \pm 4,2$ до $96,9 \pm 4,1$ см/с ($p < 0,05$).

У этих пациентов наблюдались уменьшение ЛСК по СМА в покое с $88,76 \pm 3,05$ до $78,12 \pm 3,25$ см/с ($p < 0,05$), а также снижение VD и VA . Атенолол повысил периферическое сопротивление в СМА, о чем свидетельствовало увеличение RI с $0,49 \pm 0,01$ до $0,54 \pm 0,02$ ($p < 0,05$), и не оказал влияния на PI (см. таблицу).

Нами проведен анализ влияния препаратов на ЛСК и VD в зависимости от их исходной величины. В каждой группе пациенты с АГ имели различную исходную скорость систолического и диастолического кровотока: нормальную, сниженную или повышенную. Исследования показали, что 8-недельная терапия небивололом улучшала параметры мозгового кровотока у больных АГ: отмечалось повышение исходно сниженной ЛСК с $65,83 \pm 2,04$ до $74,33 \pm 3,55$ см/с ($p < 0,05$), а также исходно сниженной конечной диастолической скорости (зависит от сопротивления кровотоку дистальнее места измерения: чем больше сопротивление кровотоку, тем меньше скорость) с $31,68 \pm 1,09$ до $40,26 \pm 2,39$ см/с ($p = 0,002$), что сопровождалось снижением индекса периферического сопротивления с $0,55 \pm 0,22$ до $0,40 \pm 0,02$ ($p = 0,015$) у этой подгруппы пациентов. Исходно нормальные значения систолической и конечной диастолической скоростей при лечении небивололом не изменялись.

Терапия атенололом приводила к снижению исходно нормальной ЛСК с $92,08 \pm 2,42$ до $79,04 \pm 3,27$ см/с ($p = 0,003$) и исходно повышенной конечной диастолической скорости с $55,71 \pm 1,59$ до $42,94 \pm 2,08$ см/с ($p < 0,0001$). Снижение исходно нормальной ЛСК на фоне терапии атенололом является нежелательным при проведении гипотензивной терапии.

Обсуждение

По результатам исследования, небиволол и атенолол оказывали благоприятное влияние как на значения офисного АД, так и на параметры СМАД, давая сопоставимый гипотензивный эффект. Оба препарата в одинаковой степени влияли на показатели “нагрузки давлением” — индекс времени и индекс площади САД и ДАД. Монотерапия небивололом была эффективной в 84%, атенололом — в 79% случаев.

Анализ влияния препаратов на отдельные параметры СМАД показал, что небиволол достоверно уменьшал исходно повышенную и не влиял на исходно нормальную вариабельность АД, а также уменьшал величину утреннего подъема ДАД, скорость утреннего подъема САД и ДАД и увеличивал время утреннего подъема САД и ДАД, что может иметь важное клиническое и прогностическое значение. Достоверного влияния атенолола на вариабельность и показатели утреннего подъема АД не отмечено.

Роль нарушенного суточного ритма (в виде отсутствия адекватного снижения АД в ночное время) в развитии органических поражений при АГ до конца не выяснена, хотя большинство исследователей связывают нарушенный суточный ритм АД с поражением органов-мишеней. Наши исследования показали, что на фоне лечения небивололом достоверно увеличилось количество пациентов с суточным ритмом типа дипперы по САД и ДАД за счет уменьшения количе-

ства пациентов с недостаточным и чрезмерным снижением АД в ночные часы. Через 8 нед терапии атенололом достоверного влияния препарата на суточный ритм АД не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии небиволола на суточный ритм АД у пациентов с АГ 1-й и 2-й степени, так как имеются данные о том, что у лиц с недостаточным снижением АД выше риск развития мозгового инсульта и соответственно хуже прогноз.

При АГ в результате функциональной и структурной перестройки мозговых сосудов происходит сдвиг порога ауторегуляции, которая определяется как способность поддерживать адекватный уровень мозгового кровотока при изменении перфузионного давления путем развития вазодилатации или вазоконстрикции [11, 12]. Церебральный гемодинамический резерв отражает состояние резервных вазодилаторных возможностей сосудистой системы мозга. Для его оценки часто используются показатели реактивности, которые определяются по изменению мозгового кровотока при проведении проб, вызывающих вазодилатацию или вазоконстрикцию [12, 13]. Цереброваскулярную реактивность в настоящее время рассматривают в качестве интегрального показателя адаптационных возможностей системы мозгового кровообращения, способности сосудов мозга реагировать на изменяющиеся условия функционирования и оптимизировать кровоток соответственно этим условиям.

При проведении ТКДГ исходно у значительной части пациентов было выявлено снижение функционального резерва мозгового кровотока, о чем свидетельствовало снижение $ICVR$, рассчитанного до лечения: у 71% пациентов в группе небиволола и у 75% — в группе атенолола. Через 8 нед терапии оба препарата оказали благоприятное действие на мозговое кровообращение, что выражалось в увеличении $ICVR$. На фоне приема небиволола отмечалось увеличение $ICVR$ с полной нормализацией у 52% пациентов, на фоне приема атенолола — у 54% пациентов.

Таким образом, исследование с использованием метода ТКДГ показало положительное влияние гипотензивной терапии β -блокаторами небивололом и атенололом на мозговое кровообращение в виде расширения диапазона цереброваскулярной реактивности. Однако препараты оказывали разнонаправленное действие на параметры кровотока в СМА. Небиволол не изменил скоростных показателей в покое. При проведении пробы с гиповентиляцией отмечались прирост скорости кровотока в СМА и увеличение коэффициента реактивности ($Kp+$), что указывает на вазодилатирующие свойства небиволола. Небиволол улучшал также эластические свойства СМА, о чем свидетельствует увеличение PI . Атенолол уменьшил исходный мозговой кровоток, что проявилось снижением скоростных показателей в фазы систолы и диастолы, и среднюю скорость за сердечный цикл, а также повысил периферическое сопротивление в СМА, действуя как классический β -блокатор. На фоне терапии атенололом также произошло увеличение коэффициента реактивности при проведении пробы с гипервентиляцией ($Kp-$), что свидетельствует о расширении резерва вазоконстрикции.

Выводы

1. Небиволол и атенолол оказывают сопоставимый гипотензивный эффект, равнозначно снижая как офисное, так и среднесуточное систолическое и диастолическое АД и “нагрузку давлением”.

2. Небиволол в отличие от атенолола, по данным суточного мониторирования АД, достоверно снижает повышенную вариабельность АД в ночное время, уменьшает величину и скорость утреннего подъема АД,

увеличивает время утреннего подъема АД и нормализует суточный профиль АД.

3. Оба препарата оказывают положительное влияние на мозговую кровоток, что проявляется расширением диапазона цереброваскулярной реактивности, однако их действие на параметры кровотока носят разнонаправленный характер: небиволол увеличивает индекс пульсации и расширяет резерв вазодилатации, атенолол увеличивает индекс циркуляторного сопротивления и расширяет резерв вазоконстрикции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Носенко Е.М., Прелатова Ю.В. Головной мозг как орган-мишень у больных гипертонической болезнью и антигипертензивная терапия. Кардиология 2000;1:83—88.
2. Transcranial doppler sonography. Ed. R. Aaslid. Wien—New York: Springer-Verlag 1986;177.
3. Ringelstein E.B. A practical guide to transcranial doppler sonography. Noninvasive imaging of cerebrovascular disease. New York: Alan R. Liss 1989;75—121.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. и др. Влияние небиволола на суточный профиль артериального давления и морфофункциональные показатели сердца у больных с мягкой и умеренной гипертонией. Кардиология 2000;7:12—15.
5. Леонова М.В., Левичев Ф.А., Палатова Л.Ю. и др. Клиническая эффективность и переносимость небиволола у больных артериальной гипертонией. Кардиология 2000;5:24—28.
6. Larsen F.S., Olsen K.S., Hansen B.A. et al. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow regulation. Stroke 1994;25:1985—1988.
7. Lagi A., Vaccalis S., Concetti S. et al. Cerebral autoregulation in orthostatic hypotension. A transcranial Doppler study. Stroke 1994;24:1771—1775.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Клиническое значение суточного мониторирования артериального давления для выбора тактики лечения больных артериальной гипертонией. Кардиология 1997;9:98—103.
9. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Калинин А.Л. Суточное мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. Под ред. В.С. Моисеева. М 1997.
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М 1997.
11. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133—1137.
12. Денисова Г.А., Ощепкова Е.В., Балахонова Т.В. и др. Состояние кровотока в патологически измененных магистральных артериях головы у больных гипертонической болезнью. Тер арх 2000;2:49—52.
13. Казаков Я.Е., Андреев А.Н., Мякотных В.С. Функциональное состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в старших возрастных группах. Уральский кардиологический журнал 1999;3:18—22.

Поступила 15.05.05

Кафедра кардиологии и общей терапии (зав. кафедрой — профессор Б.А. Сидоренко) Учебно-научного медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации, продолжает **проведение платных учебных циклов повышения квалификации врачей — 2006 г.** По окончании циклов выдаются свидетельства о повышении квалификации.

Циклы проводятся в следующие сроки:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| 1. “Современные аспекты клинической электрокардиографии” | 9—27 января 2006 г. (3 нед) |
| 2. “Актуальные вопросы клинической кардиологии, пульмонологии, эндокринологии” (сертификационный) | 6 февраля—10 марта 2006 г. (5 нед) |
| 3. “Клиническая эхокардиография” (сертификационный) | 23 марта—21 апреля 2006 г. (4 нед) |
| 4. “Стресс-эхокардиография в клинической практике” (очно-заочный) | 24—28 апреля 2006 г. (1 нед) |
| 5. “Клинико-функциональные аспекты в кардиологии” (сертификационный) | 02 октября—03 ноября 2006 г. (5 нед) |
| 6. “Клиническая эхокардиография” (сертификационный) | 16 ноября—15 декабря 2006 г. (4 нед) |
| 7. “Стресс-эхокардиография в клинической практике” (очно-заочный) | 18—22 декабря 2006 г. (1 нед) |
| 8. “Клиническая доплерография сосудов” (индивидуальный набор) (сертификационный) | 2006 г. |

Занятия проводятся в Центральной клинической больнице по адресу: 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

Адрес УНЦ: 121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.21

Оплата по безналичному расчету : ИНН 7725082726 ОФК по ЗАО г. Москвы

(ИНН 7731048280 КПП 773101001

ФГУ УНЦ МЦ УД ПРФ л\с № 06303373300)

счет № 40503810600001009008

БИК 044583001

Отделение №1 Московского ГТУ Банка России г. Москва 705

Возможна оплата наличными в бухгалтерии УНЦ

Справки по телефону: (095) 414-0517 (кафедра кардиологии и общей терапии)

Факс: (095) 414-0807

Диагностика нарушений сократимости миокарда на основе variability ритма сердца в ходе проведения велоэргометрических проб

А.Р. КИСЕЛЕВ, В.И. ГРИДНЕВ, О.М. КОЛИЖИРИНА, Е.В. КОТЕЛЬНИКОВА,
П.Я. ДОВГАЛЕВСКИЙ, В.Ф. КИРИЧУК

Саратовский НИИ кардиологии Минздрава Российской Федерации, кафедра нормальной физиологии Саратовского государственного медицинского университета

Assessment of the State of Myocardial Contractility Based on Analysis of Heart Rate Variability During Exercise Tests

A.R. KISELEV, V.I. GRIDNEV, O.M. KOLIZHIRINA, E.V. KOTELNICOVA, P.Ya. DOVGALEVSKY, V.F. KIRICHUK

Saratov State Medical Academy, Saratov Research Institute of Cardiology

Цель. Исследование устойчивости 0,1 Гц-компоненты спектра variability ритма сердца (ВРС) у пациентов с различным состоянием сократительной функции миокарда в ходе велоэргометрических проб при управляемом дыхании с периодом 10 с. *Материал и методы.* Обследованы 45 мужчин с нарушением сократительной функции миокарда (фракция выброса меньше 50%) в возрасте $51,0 \pm 2,5$ года и 35 мужчин без нарушения сократимости миокарда (фракция выброса больше 60%) в возрасте $52,0 \pm 6,0$ года, проходивших обследование и лечение по поводу стенокардии напряжения II—III функционального класса. Всем пациентам проводилось доплер-эхокардиографическое исследование. Субмаксимальная велоэргометрическая проба выполнялась по методике ступенчато возрастающей нагрузки, по 5 мин на каждой ступени, начальная нагрузка 25 Вт. Регистрация интервалов R—R выполнялась при управляемом дыхании с периодом 10 с (0,1 Гц) в течение 5 мин в покое и при нагрузке 25 Вт. Глубина и соотношение фаз управляемого дыхания не отличались от таковых при спонтанном дыхании. Анализ спектра сердечного ритма проводился на основе авторегрессионного алгоритма. *Результаты и обсуждение.* Устойчивость 0,1 Гц-компоненты спектра ВРС к нагрузкам низкой интенсивности коррелирует с тяжестью нарушения сократимости миокарда. Динамика мощности 0,1 Гц-компоненты спектра ВРС может рассматриваться как самостоятельный индекс динамической устойчивости вегетативного управления сердцем.

Ключевые слова: сократимость миокарда, велоэргометрическая проба, variability ритма сердца, 0,1 Гц-компонента спектра.

Aim. To elucidate stability of 0.1 Hz component of heart rate variability (HRV) spectrum in patients with different state of myocardial contractile function during bicycle exercise tests under controlled breathing with 10 sec period. *Material:* Male patients with class II-III effort angina and either abnormal myocardial contractile function ($n=45$, age $51,0 \pm 2,5$ years, left ventricular ejection fraction $<50\%$), or without disturbances of myocardial contractility ($n=35$, age 52 ± 6 years, ejection fraction $> 60\%$). *Methods.* All patients underwent Doppler echocardiography and submaximal exercise tests with initial loads 25 W. Registration of series of RR-intervals was done during controlled breathing with 10 sec periods (0,1 Hz) for 5 min at rest and exercise (25 W work load). Depth and balance of phases of controlled breathing were similar to those of spontaneous breathing. Analysis of the heart rate variability was made on the basis of autoregression algorithm. *Results.* Stability of 0.1 Hz component of the heart rate variability spectrum to low-level exercise correlated with the severity of depression of myocardial contractility.

Key words: myocardial contractility, veloergometric tests, heart rate variability, 0,1 Hz component.

Kardiologija 2005;10:23—26

В диагностике ИБС часто применяются субмаксимальные пробы с динамической нагрузкой, создающие условия для повышенного функционирования сердечно-сосудистой системы.

Существует представление о том, что variability ритма сердца (ВРС) является выходным сигналом системы вегетативного управления сердцем (ВУС) [1—3]. Полагают, что система ВУС создает собственные колебания ВРС с частотой около 0,1 Гц, обусловленные свойствами управления [1, 2, 4, 5], а не модулируемые внешним гармоническим сигналом [6]. При этом, согласно модели, созданной R. De Voeg и соавт., этот колебательный процесс отражает основные свойства системы ВУС и изменчивости деятельности сердца [7].

Становится возможным использование резонансного отклика в низкочастотном диапазоне спектра

ВРС в ответ на внешнее возмущение с периодом 10 с (0,1 Гц) для изучения свойств вегетативного управления сердечным ритмом, а также в качестве индикатора вегетативной адаптации [8—10]. Для выбора источника внешнего входного возмущения в систему ВУС возможно использование выраженных взаимосвязей между дыхательной и сердечно-сосудистой системой [11, 12]. Так, например, у здоровых лиц модуляция сердечного ритма дыханием всегда дает значимый прирост мощности в спектре ВРС [13]. Применение периодического управляемого дыхания позволяет обеспечить снижение влияния дополнительных нерегистрируемых факторов на вегетативную нервную систему, что невозможно в условиях спонтанного дыхания [3, 14, 15]. Таким образом, управляемое дыхание можно использовать в качестве источника внешнего возмущения при изучении ВУС во время проведения функциональных проб.

© Коллектив авторов, 2005

© Кардиология, 2005

При больших нагрузках (порядка 50—150 Вт), которые обычно применяются в клинической практике, не удается соблюдать условие стационарности значеный интервалов $R-R$ на ЭКГ из-за появления тренда сигнала и увеличения числа помех регистрации ритмограммы. Это затрудняет использование исходного сигнала электрокардиографического исследования в спектральном анализе ВРС. Поэтому оптимально сочетать перечисленные условия можно при проведении велоэргометрических проб с нагрузками малой интенсивности (не более 50 Вт). При этом физическая нагрузка выступает в роли физиологического модулятора тонуса отделов вегетативной нервной системы [16, 17].

Целью исследования явилось изучение динамической устойчивости 0,1 Гц-компоненты спектра ВРС у пациентов с различным состоянием сократительной функции миокарда во время проведения велоэргометрических проб при управляемом дыхании с периодом 10 с.

Материал и методы

В исследование были включены 45 мужчин в возрасте $51,0 \pm 2,5$ года с нарушением сократительной функции миокарда (фракция выброса — ФВ — левого желудочка меньше 50%) и 35 мужчин в возрасте $52,0 \pm 6,0$ года без нарушения сократимости миокарда (ФВ более 60%), проходивших обследование и лечение в клинике Саратовского НИИ кардиологии Минздрава Российской Федерации по поводу стенокардии напряженной II—III функционального класса.

В группе с нарушенной сократительной функцией миокарда у 34 (75,6%) пациентов в анамнезе был перенесенный инфаркт миокарда, при этом у 30 из них повреждение миокарда носило трансмуральный характер. В группе с нормальной сократительной способностью миокарда перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе был у 10 (33,3%) пациентов, из них у 2 имелись трансмуральные изменения.

Всем пациентам проводилось доплер-эхокардиографическое исследование, при этом определялись конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка в систолу и диастолу (КСР и КДР), ФВ, скорость циркулярного сокращения волокон миокарда (V_{cf}), время изоволюмического расслабления (ВИР), состояние локальной сократимости левого желудочка в 18 сегментах.

Велоэргометрическая проба выполнялась по методике ступенчато возрастающей нагрузки, продолжительность каждой ступени составляла 5 мин, начальный уровень нагрузки — 25 Вт [18, 19]. Динамическая нагрузка продолжалась либо до достижения пациен-

том 75% от максимальной возрастной ЧСС, либо до появления критериев прекращения нагрузочной пробы. Во время велоэргометрической пробы производилось мониторирование ЭКГ в отведениях по НЭбу.

Подготовка пациентов к исследованию включала отмену антиангинальных средств: нитратов — за 1 сут, β -адреноблокаторов — за 3—7 сут.

Регистрация ритмограмм производилась при помощи аппаратно-программного цифрового 12-канального кардиокомплекса Волготех 8/12-01 (Россия), обеспечивающего идентификацию зубцов R , регистрацию интервалов $R-R$ с точностью их измерения 5,5 мс и хранение информации в памяти персонального компьютера. Запись производили в спокойном состоянии испытуемого (в положении сидя) и через 90 с после начала ступени велоэргометрической пробы с нагрузкой 25 Вт, что позволяло исключить влияние на результаты переходных процессов адаптации сердечной функции. Продолжительность записи ритмограмм составляла 5 мин. Выбор уровня нагрузки 25 Вт для изучения параметров ВРС обусловлен тем, что показана низкая информативность спектрального анализа ВРС при нагрузках высокой интенсивности [16, 17]. Регистрация интервалов $R-R$ на ЭКГ выполнялась в условиях управляемого дыхания с периодом 10 с (0,1 Гц). Глубина и соотношение фаз управляемого дыхания не отличались от таковых при спонтанном дыхании. Период дыхания задавался по команде электронного метронома. Анализируемые интервалы $R-R$ на ЭКГ не содержали помех, экстрасистол и выраженного линейного тренда.

Частотные оценки ВРС получали при помощи параметрического метода построения спектра интервалов $R-R$ на ЭКГ на основе авторегрессионной модели до 14-го порядка, что является альтернативой классическому преобразованию спектра Фурье [20]. Программа анализа спектра обеспечивала разрешение по частоте порядка 0,01 Гц в диапазоне от 0,0002 до 0,5 Гц, период квантования массива интервалов $R-R$ 0,5 с. Выделялись три частотных диапазона: высокочастотный (ВЧ: 0,15—0,4 Гц), низкочастотный (НЧ: 0,04—0,15 Гц) и сверхнизкочастотный (СНЧ: <0,04 Гц) [21], в которых вычислялась частотная мощность спектра.

Статистический анализ результатов проводился при помощи программного пакета Statistica 5 (StatSoft Inc., Tulsa, США). Данные представлены в виде $M \pm \delta$ для средних значений и в виде квартилей (медиана, 25 и 75% перцентили распределения) для выборок. Уровень значимости ошибок первого рода принимался не более 5%.

Таблица. Сравнение групп пациентов с нормальной и нарушенной сократительной способностью миокарда по данным доплер-эхокардиографии

Показатель	Группа с ФВ >60%	Группа с ФВ <50%	<i>p</i>
КСР левого желудочка	3,2 (3,0; 3,4)	4,2 (4,1; 4,4)	<0,001
КДР левого желудочка	5,0 (4,8; 5,3)	5,6 (5,5; 6,0)	<0,001
V_{cf}	1,25 (1,14; 1,3)	0,96 (0,93; 1,1)	<0,001
ВИР	75 (70; 80)	80 (60; 90)	нд
ФВ	64 (62; 67)	48 (46; 50)	<0,001

Примечание. Представлены медианы (25 и 75% перцентили распределения показателей).

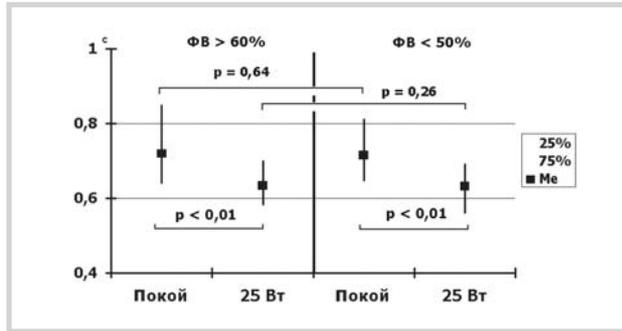


Рис. 1. Значение усредненных интервалов R—R на ЭКГ у пациентов с нарушением сократительной функции левого желудочка и без нее в покое и при нагрузке 25 Вт. Данные представлены в виде медиан (25 и 75% перцентили распределения показателей).

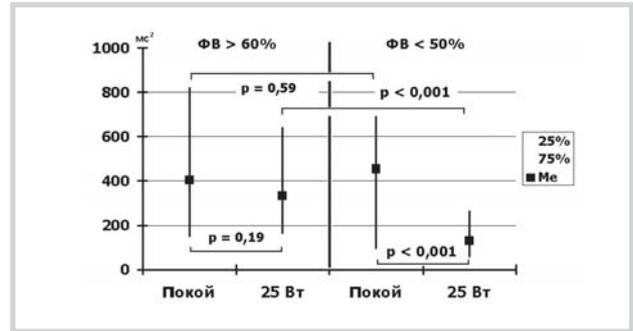


Рис. 2. Значение спектральной мощности 0,1 Гц-компоненты ВРС у пациентов с нарушением сократительной функции левого желудочка и без нее в покое и при нагрузке 25 Вт. Данные представлены в виде медиан (25 и 75% перцентили распределения показателей).

Результаты исследования

При сравнении пациентов с нарушенной и нормальной сократительной функцией миокарда по результатам доплер-эхокардиографического исследования было выявлено достоверно значимое различие между этими группами по основным показателям (см. таблицу). Группы пациентов достоверно различались также по толерантности к физической нагрузке: 100 (75; 125) Вт в группе с ФВ больше 60% и 50 (25; 100) в группе с ФВ меньше 50% ($p < 0,01$).

С целью оценки адекватности сравнения параметров спектра ВРС был произведен анализ общего уровня вегетативных влияний на сердечный ритм в обеих группах на основе сравнения величин длительности усредненных интервалов R—R на ЭКГ (величина, обратная ЧСС) на разных этапах исследования. Показано, что при одинаковых условиях функционирования сердечно-сосудистой системы (состояние покоя или нагрузка 25 Вт) достоверных различий в длительности усредненных интервалов R—R у пациентов с нарушенной и нормальной сократимостью миокарда не наблюдалось (рис.1). При изменении функционального состояния сердечно-сосудистой системы отмечалась достоверная, практически одинаковая динамика в сторону повышения ЧСС в обеих группах обследуемых (см. рис.1).

При изучении 0,1 Гц-компоненты спектра ВРС было отмечено отсутствие достоверных различий в ее спектральной мощности у пациентов с нормальной и нарушенной сократительной функцией миокарда (рис.2). Из этого следует, что мощность 0,1 Гц-компоненты ВРС адекватно не отражает сократимости миокарда у пациентов в состоянии покоя, что необходимо учитывать при интерпретации характеристик ВРС. Однако при повышении нагрузки до 25 Вт у лиц с нарушением сократимости миокарда наблюдалось выраженное снижение спектральной мощности 0,1 Гц-компоненты — в 2—3 раза по сравнению с состоянием (см. рис.2). В группе с нормальной ФВ достоверно выраженной аналогичной динамики не наблюдалось.

Обсуждение

Различия в тяжести поражения сердечной функции у испытуемых в сформированных группах досто-

верны и сомнений не вызывают. Результаты сравнения длительности усредненных интервалов R—R на разных этапах исследования свидетельствуют о том, что в данных группах пациентов баланс между симпатическим и парасимпатическим отделом вегетативной нервной системы можно считать постоянным при заданных условиях работы системы ВУС независимо от тяжести поражения миокарда. В связи с этим возникла необходимость изучения частотных составляющих спектра ВРС, которые не зависят от преобладания степени активности того или иного отдела вегетативной нервной системы, а характеризуют центральное звено управления сердечным ритмом. Согласно изложенным выше представлениям о работе системы ВУС, непосредственный интерес представляло, в частности, изучение динамики параметров 0,1 Гц-компоненты спектра ВРС у лиц с разной ФВ левого желудочка. В результате можно говорить о том, что уровень активности колебательного процесса в системе ВУС у лиц с нормальной сократительной способностью миокарда характеризуется относительной устойчивостью к нагрузкам низкой интенсивности, в то время как у пациентов с нарушением сократимости миокарда активность 0,1 Гц-колебаний в вегетативном управлении является весьма неустойчивой к низким нагрузкам. Устойчивость мощности 0,1 Гц-компоненты спектра ВРС к нагрузкам низкой интенсивности, по-видимому, может служить независимым критерием оценки динамической устойчивости вегетативного управления сердечным ритмом и может быть использована для неинвазивной оценки тяжести нарушения сократительной функции миокарда.

Выводы

1. Устойчивость 0,1 Гц-компоненты спектра вариабельности ритма сердца к нагрузкам низкой интенсивности коррелирует с тяжестью нарушения сократимости миокарда.

2. Есть основания полагать, что динамика мощности 0,1 Гц-компоненты спектра вариабельности ритма сердца может рассматриваться как самостоятельный индекс динамической устойчивости вегетативного управления сердцем.

ЛИТЕРАТУРА

1. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 1985;23:352—358.
2. De Boer R.W., Karemaker J.M., Stracker J. Relationships between short-term blood pressure fluctuations and heart variability in resting subjects. II: A simple model. *Med Biol Eng Comput* 1985;23:359—364.
3. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М: Оверлей 2001;200.
4. Pagani M., Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J Hypertens* 2000;18:1709—1719.
5. Sleight P., La Rovere M.T., Mortara A. et al. Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain? *Clin Sci* 1995;88:103—109.
6. Ringwood J.V., Malpas S.C. Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. *Am J Physiol* 2001;280:1105—1115.
7. Whittam A.M., Claytont R.H., Lord S.W. et al. Heart rate and blood pressure variability in normal subjects compared with data from beat-to-beat models developed from de Boer's model of the cardiovascular system. *Physiol Meas* 2000;21:305—318.
8. Igosheva N., Gridnev V., Kotelnicova E., Dovgalevsky P. Effects of external periodic perturbations on short-term heart rate variability in healthy subjects and ischemic heart disease patients. *Intern J Cardiol* 2003;90:91—106.
9. Гриднев В.И., Котельникова Е.В., Моржаков А.А. и др. Реакция частотных составляющих сердечного ритма на периодические возмущения. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника* 2002;1:4—12.
10. Киселев А.П., Киричук В.Ф., Колижирина О.М., Гриднев В.И. Возможность применения компонент спектра вариабельности сердечного ритма для изучения вегетативного управления сердцем. *Саратов науч-мед вестн* 2003;2:20—28.
11. Bespyatov A.B., Bodrov M.B., Gridnev V.I. et al. Experimental observation of synchronization between rhythms of cardiovascular system. *Nonlinear Phenomema in Complex Systems* 2003;6:885—893.
12. Prokhorov M.D., Ponomarenko V.I., Gridnev V.I. et al. Synchronization between main rhythmic processes in the human cardiovascular system. *Phys Rev* 2003;68:419—423.
13. Киселев А.П., Колижирина О.М. Новый подход к изучению внутренних характеристик вегетативного управления сердцем. *Саратов науч-мед вестн* 2002;1:45.
14. Patwardhan A., Evans J., Bruce E., Knapp C. Heart rate variability during sympatho-excitatory challenges: comparison between spontaneous and metronomic breathing. *Integr Physiol Behav Sci* 2001;36:109—120.
15. Radhakrishna K.K.A., Dutt D.N., Yeragani V.K. Nonlinear measures of heart rate time series: influence of posture and controlled breathing. *Autonomic Neuroscience—Basic & Clinical* 2000;83:148—158.
16. Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И., Котельникова Е.В., Моржаков А.А. Применение характеристик вегетативной регуляции сердечного ритма для повышения диагностической эффективности велоэргометрической пробы у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1999;7:21—25.
17. Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Котельникова Е.В., Скурлатова Н.Е. Анализ вариабельности сердечного ритма больных ишемической болезнью сердца при физической нагрузке. *Вестн аритмол* 1998;7:42—45.
18. Аронов Д.М. Функциональные пробы в кардиологии. Часть 1. *Кардиология* 1995;3:74—82.
19. Аронов Д.М. Функциональные пробы с физической нагрузкой. В кн.: *Болезни сердца и сосудов: руководство для врачей*. Под ред. Е.И.Чазова. М: Медицина 1992;1:292—311.
20. Kay S.M., Marple S.L. Spectrum analysis: a modern perspective. *Proc IEEE* 1981;69:1380.
21. Heart Rate Variability. Standarts of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulacion* 1996;93:1043—1065.

Поступила 02.03.04

Отклонение активированного частичного тромбопластинового времени от оптимального значения спустя 12 ч внутривенной инфузии нефракционированного гепарина — независимый предиктор рецидива и неблагоприятного 30-дневного прогноза у больных инфарктом миокарда

С.В. ШАЛАЕВ, В.П. ШАВА, Е.С. ПЕТРИК, М.А. ПУШНИКОВА, Т.Д. ЖУРАВЛЕВА

Тюменская государственная медицинская академия, Тюменский кардиологический центр — филиал НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН

Deviation of Activated Partial Thromboplastin Time From Optimal Level After 12 Hours Of Intravenous Infusion of Unfractionated Heparin — An Independent Predictor of Recurrence And Unfavorable 30-Day Prognosis In Patients With Myocardial Infarction

S.V. SHALAEV, V.P. SHAVA, E.S. PETRIK, M.A. PUSHNIKOVA, T.D. ZHURAVLEVA

Tumen State Medical Academy, Tumen Cardiology Center of RAMS Siberian Branch

Цель исследования заключалась в оценке прогностической значимости отклонений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) от оптимального (50—75 с) значения у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) в период последующей за тромболитической терапией стрептокиназой 48-часовой внутривенной инфузии нефракционированного гепарина (НФГ). Оценку прогностического значения АЧТВ проводили в отношении: 1) нефатальных рецидивов ИМ в течение 30-дневного наблюдения; 2) кумулятивного критерия, включавшего случаи сердечной смерти, нефатальных рецидивов ИМ, ранней постинфарктной стенокардии. В исследование вошли 75 больных острым ИМ с подъемом сегмента ST на ЭКГ в возрасте 34—76 лет в первые 6 ч развития ИМ. После назначения нагрузочной дозы аспирина 250 мг вводили болюс 5000 ЕД НФГ, после которого сразу приступали к введению 1500 000 ЕД стрептокиназы в течение 30—60 мин. Не позднее окончания введения стрептокиназы приступали к 48-часовой внутривенной инфузии гепарина. В первые 12 ч скорость инфузии составляла либо 1000 ЕД/ч (при массе тела 80 кг и более), либо 800 ЕД/ч (при массе тела менее 80 кг). Коррекцию скорости введения НФГ в первые 12 ч инфузии проводили, если значение АЧТВ к 6-му часу инфузии было менее 40 с либо превышало 150 с. Спустя 12 ч дозирование НФГ проводили в соответствии с номограммой по значению АЧТВ. Максимальный показатель оптимальных значений АЧТВ в течение всего периода инфузии гепарина едва достигал 50%. При этом в первые 12 ч инфузии преобладали значения АЧТВ, превышавшие 75 с, через 24 и 36 ч, напротив, — значения АЧТВ менее 50 с. Отклонение АЧТВ от оптимального значения через 12 ч от начала инфузии НФГ являлось единственным независимым предиктором развития нефатальных рецидивов ИМ в течение последующих 30 дней наблюдения (относительный риск 9,01 с отклонениями в пределах 95% доверительного интервала 1,1—77,2; $p=0,043$). Независимыми предикторами развития кумулятивного критерия были уровень риска смерти по шкале *TIMI* (1,47; 1,3—2,11; $p=0,036$), а также отклонение АЧТВ от оптимального значения через 12 ч инфузии НФГ (3,24; 1,05—10,5; $p=0,046$). Следует отметить, что не столько субоптимальная, сколько чрезмерная гипокоагуляция к 12-му часу инфузии НФГ ассоциировалась с последующим худшим прогнозом больных ИМ. Значения АЧТВ, исследованные через 6, 24 и 36 ч внутривенной инфузии НФГ, не обладали прогностической значимостью в отношении оценивавшихся событий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда; нефракционированный гепарин; активированное частичное тромбопластиновое время.

Aim of the study was to assess significance of deviations of activated partial thromboplastin time (APTT) from optimal level (50—75 sec) after 48 hours of intravenous infusion of unfractionated heparin (UFH) in streptokinase treated patients with myocardial infarction (MI) for prognosis of nonfatal reinfarction and cumulative criterion comprising cardiac death, nonfatal MI and early postinfarction angina. Infusion of streptokinase (1500 000 U in 30—60 min) was carried out after loading dose of aspirin (250 mg) and intravenous bolus (5000 U) of UFH in 75 patients (age 34—76 years) admitted within 6 hours after onset of acute ST-elevation MI. UFH infusion was started prior to termination of administration of streptokinase and continued for 48 hours. During first 12 hours infusion rate was 1000 or 800 U/hour in patients with body mass ≥ 80 and < 80 kg, respectively. During initial 12 hours infusion rate was corrected if at 6 hours APTT was less than 40 or exceeded 150 sec. After 12 hours a nomogram was used for UFH dose adjustment according to APTT. Maximal number of optimal APTT values during UFH infusion just reached 50%. During first 12 hours prevailed values above 75 sec, after 24 and 36 hours — values below 50 sec. Deviation of APTT from optimal level in 12 hours after onset of UFH infusion was the only independent predictor of nonfatal recurrent MI during following 30 days (relative risk [RR] 9.01, 95% confidence interval [CI] 1.1 to 77.2; $p=0.043$). Independent predictors of cumulative criterion were level of risk of death according to *TIMI* scale (RR 1.47, 95% CI 1.3 to 2.11; $p=0.036$) and deviation of APTT from optimal level in 12 hours after onset of UFH infusion (RR 3.24, 95% CI 1.05 to 10.5; $p=0.046$). It should be noted that rather than suboptimal excessive hypocoagulation by 12th hour of UFH infusion was associated with worse prognosis. APTT levels in 6, 24, and 36 hours of UFH infusion had no prognostic significance in relation to events assessed in the study.

Key words: myocardial infarction, prognosis; heparin, unfractionated; activated partial thromboplastin time.

Kardiologiya 2005;10:27—30

В течение длительного времени внутривенная инфузия нефракционированного гепарина (НФГ) у боль-

ных острым инфарктом миокарда (ИМ) является стандартным вмешательством, дополняющим тромболитическую терапию тканевыми активаторами плазминогена. В то же время вопрос о целесообразности применения внутривенной инфузии НФГ после

введения стрептокиназы остается открытым. Баланс потенциального риска (прежде всего геморрагических осложнений) и пользы в виде более полной реперфузии и более благоприятного дальнейшего клинического течения характеризует известные сегодня позиции НФГ в лечении больных ИМ, подвергающихся тромболитической терапии стрептокиназой.

Варьирование и индивидуальная непредсказуемость антикоагулянтного эффекта, необходимость частого лабораторного контроля, прямое стимулирующее воздействие на тромбоциты, последствия прекращения внутривенной инфузии — наиболее значимые клинические проблемы, связанные с применением НФГ. Необходимо признать, что существуют значительные затруднения в достижении и поддержании адекватной гипокоагуляции при внутривенной инфузии НФГ, особенно после введения тромболитических средств. Так, менее 50% больных ИМ имеют оптимальные показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в период инфузии НФГ; при этом в первые 12 ч его введения оптимальное значение АЧТВ достигается лишь в 25% случаев [1, 2].

Цель работы — при 30-дневном наблюдении изучить прогностическое значение отклонений АЧТВ от оптимальных значений в период внутривенной инфузии НФГ у больных ИМ, получавших тромболитическую терапию стрептокиназой.

Материал и методы

Набор материала проводили в научно-клиническом отделении неотложной кардиологии Тюменского кардиологического центра в рамках завершившегося рандомизированного открытого проспективного международного исследования *HERO-2*, цель которого заключалась в сравнительной оценке двух различных внутривенных ингибиторов тромбина — НФГ и бивалирудина (прямого ингибитора тромбина) у больных острым ИМ, получавших тромболитическое лечение стрептокиназой [3].

Настоящая работа основана на результатах наблюдения за частью больных, рандомизированных в группу лечения НФГ. При включении в исследование руководствовались следующими критериями: 1) ангинозная боль длительностью не менее 30 мин; 2) давность симптомов предполагаемого ИМ не более 6 ч; 3) подъем сегмента *ST* не менее 1 мм в двух и более последовательных стандартных отведениях или в отведениях V_4-V_6 , либо подъем сегмента *ST* не менее 2 мм в отведениях V_1-V_3 ; 4) полная блокада левой ножки пучка Гиса, которая могла быть расценена как впервые возникшая. В исследование не включали больных при наличии у них указанных ниже состояний: 1) перенесенного ранее геморрагического инсульта любой давности; 2) активного кровотечения либо известных геморрагических синдромов любой этиологии; 3) приема антикоагулянтов; 4) ишемических нарушений мозгового кровообращения в течение предыдущих 6 мес; 5) полостных хирургических вмешательств либо травм в предшествующие 6 нед; 6) АД выше 180/110 мм рт.ст. при поступлении или в период догоспитальной помощи; 7) пункции некомпрессируемых сосудов; 8) предшествующего введения стрептокиназы; 9) применения низкомолекулярных гепа-

ринов в предшествующие 12 ч; 10) уровне АЧТВ 50 с и более у больных, получавших до госпитализации НФГ.

Всего в группу лечения НФГ были рандомизированы 75 больных с предполагаемым ИМ с подъемом сегмента *ST* на ЭКГ. На догоспитальном этапе или сразу при поступлении всем больным назначали нагрузочную дозу аспирина 250 мг, затем после рандомизации вводили болюс НФГ (5000 ЕД), сразу после чего приступали к введению стрептокиназы 1 500 000 ЕД в течение 30–60 мин. Не позднее окончания введения тромболитического препарата начинали 48-часовую внутривенную инфузию НФГ. В первые 12 ч скорость инфузии составляла 1000 ЕД/ч (при массе тела 80 кг и более) или 800 ЕД/ч (при массе тела менее 80 кг). Коррекцию скорости введения НФГ в первые 12 ч инфузии проводили, если АЧТВ к 6-му часу инфузии составляло менее 40 с или более 150 с. Спустя 12 ч коррекцию дозы НФГ осуществляли в соответствии с номограммой по значению АЧТВ. Оптимальными считали значения АЧТВ от 50 до 75 с.

Проспективное наблюдение проводили в течение последующих 30 дней. При этом учитывали следующие события: смерть, рецидив ИМ, развитие ранней постинфарктной стенокардии. Оценку прогностической значимости АЧТВ в период 48-часовой инфузии НФГ проводили в отношении: 1) нефатальных рецидивов ИМ в течение 30-дневного наблюдения; 2) кумулятивного критерия, включавшего случаи сердечной смерти, нефатальных рецидивов ИМ, ранней постинфарктной стенокардии.

Диагноз ИМ основывался на традиционных критериях ВОЗ. При дифференциальной диагностике между ИМ без зубца *Q* и нестабильной стенокардии ориентировались на уровень сердечного тропонина *T*. Под сердечной смертью понимали случаи наступления смерти вследствие основного заболевания. Критерии рецидива ИМ в первые 18 ч наблюдения были следующими: возобновление ангинозных болей, продолжавшихся не менее 30 мин и сопровождавшихся повторным подъемом сегмента *ST* не менее чем на 1 мм в двух и более последовательных отведениях ЭКГ. Рецидив ИМ позднее 18 ч диагностировали в следующих случаях: 1) при повторном повышении уровня креатинфосфокиназы более двух нормальных значений либо более 50% от предшествующих значений, находившихся выше верхней границы нормы (менее 190 ЕД/л у мужчин и менее 165 ЕД/л у женщин); 2) формировании новых зубцов *Q* не менее 30 мс в сравнении с предшествующими изменениями ЭКГ. Раннюю постинфарктную стенокардию диагностировали в случаях возобновления приступов стенокардии в покое или при незначительном физическом напряжении в течение первых 14 дней от начала развития настоящего ИМ. Кровотечение считали большим, если оно сопровождалось либо гемодинамическими нарушениями, либо потребностью в трансфузионном или хирургическом вмешательстве, а также все случаи геморрагического инсульта. Все другие кровотечения считали малыми. Уровень 30-дневного риска смерти у больных ИМ оценивали по шкале *TIMI* в баллах [4].

АЧТВ определяли на коагулометрическом модуле биохимического анализатора *Humalyzer-2000* с исполь-

зованием стандартных наборов фирмы HUMAN (Германия). Нормальные значения АЧТВ находились в пределах 28–38 с.

В исследование были включены 75 больных, среди них 67 (89,3%) мужчин. Средний возраст больных составлял 55 ± 10 лет (от 34 до 76 лет). 65,3% больных курили. У 14 больных ИМ был повторным. У 40% больных имелась сопутствующая артериальная гипертензия, у 3 — сахарный диабет. Длительность симптомов ИМ колебалась от 50 мин до 5 ч (в среднем $3 \pm 1,3$ ч). У 41 (54,7%) больного был отмечен подъем сегмента ST передней локализации, у остальных — нижней локализации. Больных с сердечной недостаточностью III–IV класса тяжести по Killip не было. Уровень 30-дневного риска смерти по шкале TIMI колебался от 0 до 10 баллов (в среднем $2,1 \pm 1,8$ балла).

Анализ данных проводили с использованием статистических пакетов SPSS for Windows (версия 11.5). При создании базы данных использовали редактор электронных таблиц MS Excel 2002 (MS Office XP Professional). При сравнении двух независимых групп протяженных переменных использовался критерий U Манна—Уитни. Значения протяженных переменных представлены как $M \pm SD$ либо как медианы с указанием интерквартильного интервала (25–75-й перцентили). При сравнении дискретных переменных применялись критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность по Йетсу и двусторонний точный критерий Фишера. Для выявления предикторов неблагоприятного прогноза была использована логистическая регрессия (уни- и мультивариантный анализы). Различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Изменения АЧТВ в течение 48-часовой внутривенной инфузии НФГ. Причины досрочного прекращения введения НФГ. Максимальное число определений АЧТВ приходилось на 12, 24 и 36 ч инфузии НФГ. Удержание АЧТВ в пределах “терапевтического окна” (50–75 с) было сопряжено с существенными трудностями. В течение 48-часового периода 61 раз возникала необходимость во временном прекращении инфузии и/или уменьшении дозы НФГ; потребность в дополнительном болюсном введении и/или увеличении скорости инфузии появлялась 119 раз. К 12-му часу АЧТВ находилось вне оптимального диапазона значений у 55,4%, к 24-му часу — у 58,6% больных; к 36-му часу 50% значений АЧТВ не соответствовали оптимальному уровню. В первые 12 ч в 43,2% случаев АЧТВ превышало 75 с, в дальнейшем, через 24 и 36 ч, напротив, практически у половины больных АЧТВ было меньше 50 с. В течение всего периода внутривенного введения НФГ максимальный показатель оптимальных значений АЧТВ едва достигал 50%, что согласуется с данными указанных выше исследований [1].

48-часовая инфузия НФГ была закончена в 71 случае. У 4 (5,3%) больных она была прекращена досрочно в связи с развитием кровотечений. В 1 (1,3%) случае кровотечение соответствовало критериям “большого” и характеризовалось развитием геморрагического инсульта с фатальным исходом через 18 ч после рандомизации. В 3 случаях кровотечения соответствовали

критериям “малых”: в 2 случаях возникли эрозивные кровотечения из пищевода и желудка через 6 и 12 ч, в 1 случае — макрогематурия через 24 ч после рандомизации.

Исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в течение последующих 30 дней. В таблице отражены исходы острого коронарного синдрома в течение последующих 30 дней наблюдения. У 68 больных был диагностирован ИМ с формированием патологического зубца Q, у 4 — мелкоочаговый ИМ. В 3 случаях заключительным диагнозом была нестабильная стенокардия. Смертность от всех причин в течение 30 дней наблюдения составила 4%. Двое больных умерли вследствие фатальных осложнений рецидивирующего ИМ, при этом в обоих случаях рецидивы развились после окончания инфузии НФГ. Как отмечалось, 1 больной умер спустя 18 ч после включения в исследование вследствие геморрагического инсульта. В соответствии с изложенными выше критериями рецидив ИМ был диагностирован в 11 (14,5%) случаях. Приступы ранней постинфарктной стенокардии были отмечены у 10 (13,3%) больных. Кумулятивный оценочный критерий, включавший случаи сердечной смерти, либо нефатального рецидива ИМ, либо ранней постинфарктной стенокардии, имел место в 21 (28%) случае. Коронарная ангиография была проведена 3 больным, всем им рекомендовано аортокоронарное шунтирование, которое выполнялось спустя 30 дней с момента включения больных в исследование. Чрескожные вмешательства в период наблюдения не проводились.

Предикторы неблагоприятного 30-дневного прогноза у больных ИМ. Оценка прогностического значения величины АЧТВ в процессе 48-часовой инфузии НФГ. Как указывалось, оценку прогностической значимости включенных в анализ параметров проводили в отношении: 1) нефатальных рецидивов ИМ в течение 30-дневного наблюдения; 2) кумулятивного критерия, включавшего случаи сердечной смерти, либо нефатального

Таблица. Исходы острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST в течение последующих 30 дней наблюдения

Показатель	Количество случаев
Диагностирован ИМ:	72
с зубцом Q (передний/нижний)	68 (37/31)
без зубца Q	4
Диагностирована нестабильная стенокардия	3
Всего умерли:	3 (4%)
вследствие ИМ	2
вследствие геморрагического инсульта	1
Умерли в первые 48 ч:	1
вследствие ИМ	0
вследствие геморрагического инсульта	1
Умерли в период 48 ч — 30 дней	2
вследствие ИМ	2
Нефатальный рецидив ИМ в период 48 ч—30 дней	11 (14,7%)
Ранняя постинфарктная стенокардия	10 (13,3%)
Сердечная смерть/рецидив ИМ/стенокардия	21 (28%)
Проведено коронароангиографий	3 (4%)

рецидива ИМ, либо ранней постинфарктной стенокардии. В статистическую обработку были включены 87 различных демографических, клинических и параклинических характеристик больных острым ИМ. Среди этих параметров были отобраны показатели, ассоциировавшиеся с неблагоприятными исходами ИМ, имевшие уровень значимости $p < 0,05$. При этом, по данным однофакторного анализа, развитие нефатального рецидива ИМ ассоциировалось с большей частотой отклонений АЧТВ от оптимального уровня спустя 12 ч от начала инфузии НФГ (90,9% случаев против 49,2%; $p=0,01$), увеличением возраста больных (64 года против 54 лет; $p=0,028$), более высоким уровнем 30-дневного риска по шкале *TIMI* (3 балла против 2 баллов; $p=0,048$), а развитие кумулятивного “события” — с отклонением индекса Кетле от оптимального уровня (81% случаев против 46,3%; $p=0,007$), более высоким уровнем риска по *TIMI* (3 балла против 2 баллов; $p=0,015$), отклонением АЧТВ от оптимальных значений через 12 ч инфузии НФГ (76,2% случаев против 47,2%; $p=0,024$), увеличением возраста больных (61 год против 54 лет; $p=0,047$). Следует подчеркнуть, что существенных различий в значениях АЧТВ спустя 6, 24 и 36 ч от начала инфузии НФГ между выделенными группами больных не было выявлено.

Парадоксально, что не столько субоптимальная, сколько чрезмерная гипокоагуляция к 12-му часу инфузии НФГ ассоциировалась с последующим худшим прогнозом больных ИМ. Нелинейная зависимость между значением АЧТВ спустя 12 ч от начала инфузии НФГ и частотой нефатальных рецидивов ИМ в течение последующих 30 дней наблюдения представлена на рисунке. Видно, что частота рецидивов ИМ была наименьшей среди больных, имевших АЧТВ в пределах 50–75 с, и возрастала как в диапазоне АЧТВ 24–49 с, так и особенно в диапазоне 102–153 с. На существование подобного феномена ранее уже обращали внимание ряд исследователей [5, 6], сообщавших о возрастании риска смерти больных ИМ при чрезмерной гипокоагуляции в период внутривенной инфузии НФГ. При этом указанный риск лишь частично объяснялся увеличением частоты фатальных геморрагических осложнений и был преимущественно обусловлен развитием тромботических событий. Причины этого феномена до настоящего времени изучены недостаточно и могут быть обусловлены прямым активирующим воздействием НФГ на тромбоциты [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Granger C.B., Becker R., Tracy R.P. et al. Thrombin generation, inhibition and clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic therapy and heparin: results from the GUSTO-1 trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:497–505.
2. Antman E.M. Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. *Circulation* 1996;94:911–921.
3. The Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet* 2001;358:1855–1863.
4. Morrow D.A., Antman E.M., Charlesworth A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside,

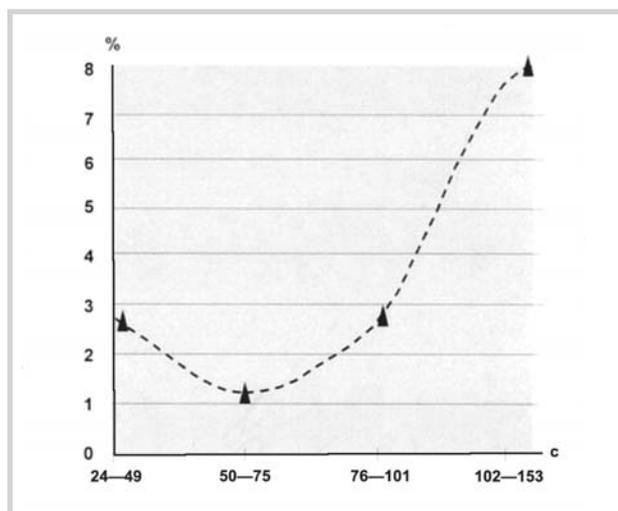


Рисунок. Частота нефатальных рецидивов ИМ в течение 30 дней в зависимости от значения АЧТВ к 12-му часу инфузии НФГ.

По оси абсцисс — диапазон значений АЧТВ к 12-му часу внутривенной инфузии НФГ. По оси ординат — частота рецидивов ИМ (в %).

Анализ с использованием алгоритма пошагового включения переменных идентифицировал лишь отклонение АЧТВ от оптимального значения спустя 12 ч от начала инфузии НФГ в качестве единственного независимого предиктора развития нефатального рецидива ИМ в течение последующих 30 дней наблюдения. При этом относительный риск нефатального рецидива ИМ возрастал в среднем в 9 раз. Независимыми предикторами развития кумулятивного “события” были: 1) уровень риска по шкале *TIMI*, 2) отклонение АЧТВ от оптимального значения через 12 ч инфузии НФГ.

Следует отметить, что в нашем исследовании участвовали больные с невысоким уровнем риска смерти (по критериям *TIMI*). Возможно, при проведении подобного исследования у больных с высоким уровнем риска можно было бы идентифицировать и другие предикторы неблагоприятных исходов ИМ. Тем не менее полученные нами данные акцентируют внимание на целесообразности более тщательного дозирования НФГ, особенно в начальном периоде его внутривенной инфузии, у больных ИМ с подъемом сегмента *ST*, получающих тромболитическую терапию.

clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000;102:2031–2037.

5. Granger C.B., Hirsch J., Califf R.M. et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-1 trial. *Circulation* 1996;93:870–878.
6. Califf R.M. State of the art: ACS treatment at the turn of the century. *Eur Heart J* 2000;34:Suppl F:F2–F6.
7. Xiao Z., Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with low-molecular-weight heparin and direct thrombin inhibitor. *Circulation* 1998;97:251–256.

Поступила 10.12.04

Мышечные механизмы снижения физической работоспособности при хронической сердечной недостаточности и влияние на них β -адреноблокаторов

А.А. СЫРКИН, М.Г. ПОЛТАВСКАЯ, И.В. МОЛЧАНОВА, Л.Ю. ЧУРГАНОВА, А.В. ЧАПЛЫГИН

Кафедра профилактической и неотложной кардиологии ФППОВ, клиника кардиологии, межклиническое отделение ультразвуковой диагностики Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова; 119881 Москва, ул. Большая Пироговская, 2/6

Muscular Mechanisms of Lowering of Physical Working Capacity in Chronic Heart Failure and Action of β -Adrenoblockers

A.L. SYRKIN, M.G. POLTAVSKAYA, I.V. MOLCHANOVA, L.YU. CHURGANOVA, A.V. CHAPLYGIN

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ul. Bolshaya Pirogovskaya, 2/6, 119881 Moscow, Russia

Изучены показатели физической работоспособности (результаты симптомлимитированного теста на тредмиле с газовым анализом, теста с 6-минутной ходьбой и повседневная активность), активность мышечного метаболизма, эффективность легочной вентиляции, вариабельность ритма сердца у 50 больных постинфарктным кардиосклерозом с хронической сердечной недостаточностью I—III функционального класса в сравнении с 30 больными без хронической сердечной недостаточности. У больных с хронической сердечной недостаточностью всех функциональных классов были снижены все параметры работоспособности, однако гиперактивация метаболизма и уменьшение эффективности вентиляции определялись только у пациентов с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности в отличие от пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка. Терапия метопрололом приводила к снижению активности метаболизма, повышению эффективности вентиляции и вариабельности сердечного ритма, улучшению результатов теста с 6-минутной ходьбой и повседневной активности без значимых изменений пикового потребления кислорода.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, физическая работоспособность, скелетные мышцы, легочная вентиляция, мышечный метаболизм, β -адреноблокаторы.

Parameters of physical working capacity (symptom limited treadmill test with gas analysis, 6 min walk test and usual everyday activity), activity of muscular metabolism, efficacy of pulmonary ventilation, and heart rate variability were studied in 50 patients with postinfarction cardioclerosis with chronic class I—III heart failure and 30 patients without heart failure. Patients with heart failure of all functional classes had lowered parameters of working capacity while metaboloreflex hyperactivation and diminished effectiveness of ventilation were found only in patients with clinical signs of chronic heart failure but not in those with symptomless left ventricular dysfunction. Therapy with metoprolol was associated with lowering of activity of metaboloreflex, augmented effectiveness of ventilation and heart rate variability, improvement of results of 6 min test and everyday activity without considerable changes of peak oxygen consumption.

Key words: chronic heart failure; physical performance; skeletal muscles; pulmonary ventilation; muscular metaboloreflex; β -adrenoblockers.

Kardiologija 2005;10:31—38

Одним из основных показателей тяжести и прогноза хронической сердечной недостаточности (ХСН) является снижение физической работоспособности (ФР) [1], однако механизмы этого явления, как и патогенез лимитирующих симптомов (одышка, слабость), до конца не ясны [2, 3]. Хотя в основе развития ХСН чаще всего лежит нарушение сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), многие данные свидетельствуют о том, что снижение ФР у больных в стабильном состоянии не обязательно напрямую обусловлено изменениями центральной гемодинамики [3, 4]. Исследования последних лет убеждают в том, что в снижении толерантности к нагрузке и прогрессировании симптоматики значительную роль играют периферические нарушения. К ним относятся изменения легочной вентиляции, микроциркуляции и поражения скелетных мышц [3, 5—7].

Во время нагрузки легочная вентиляция (VE) возрастает в соответствии с продукцией углекислого

газа. У больных с ХСН эффективность вентиляции снижена, что проявляется ненормально высоким вентиляционным эквивалентом CO_2 (VE/VCO_2) при проведении пробы с физической нагрузкой и газовым анализом, причем степень повышения VE/VCO_2 отражает тяжесть и прогноз ХСН [5, 8]. Одной из возможных причин снижения эффективности вентиляции является активация механизмов стимуляции дыхания.

В норме необходимое для выполнения динамической нагрузки повышение частоты и глубины дыхания, симпатической стимуляции, ЧСС и сократимости сердца обеспечивают два вида нервных механизмов: центральный и рефлекторный. В начале работы центральная командная система напрямую активирует локомоторные, вегетативные и дыхательные центры головного мозга. При ее продолжении в обеспечении пропорциональности между потреблением и доставкой кислорода значительную роль играет так называемый мышечный эргорефлекс. Его сущность заключается в том, что ствольные центры, получая информацию от специфических нервных окончаний (эргорецепторов), сокращающихся скелетных мышц, поддерживают адекватный уровень легочной вентиляции,

сердечного выброса и сосудистого тонуса [9]. Среди эргорецепторов различают механорецепторы, реагирующие на сокращение/растяжение мышцы, и метаборецепторы, чувствительные к метаболическим стимулам (вероятно, в основном к ацидозу), в связи с чем выделяют механо- и метаборефлекс. По данным ряда авторов, последний играет более значительную роль в регуляции дыхания и кровообращения [10, 11]. Предполагается, что наблюдаемая при ХСН чрезмерная активация мышечных метаборецепторов вызывает гиперстимуляцию циркуляторных и респираторных реакций на нагрузку, и это в свою очередь приводит к избыточной вентиляции (одышке), вазоконстрикции и утомляемости [12].

Прогностическое, диагностическое значение и корреляции различных индексов функционального состояния больных с ХСН (функциональный класс — ФК, результаты нагрузочных тестов, ответы на вопросы, максимальное потребление кислорода и другие параметры газового анализа при нагрузке) [1, 2, 13—15] были установлены до того, как в стандарт лечения вошли β -адреноблокаторы. Вместе с тем многообразные эффекты β -блокаторов могут в значительной степени изменять значимость этих показателей и их соотношения [16]. До сих пор противоречивы и оценки влияния β -блокаторов на ФР: имеются данные как о ее возрастании, так и о снижении или отсутствии изменений. Различия могут зависеть от методов определения ФР, этиологии ХСН, продолжительности лечения и типа β -блокаторов [17, 18]. Крайне мало изучено влияние β -блокаторов на регуляторные, вентиляционные и мышечные нарушения, сопутствующие ХСН.

Целью исследования были изучение связи активности мышечного метаборефлекса с эффективностью легочной вентиляции, тяжестью симптомов и показателями ФР у больных со стабильной ХСН, а также оценка изменения перечисленных параметров на фоне терапии метопрололом.

Материал и методы

Обследованы 80 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом: 70 мужчин и 10 женщин в возрасте от 50 до 76 лет (в среднем $63,5 \pm 8,3$ года). В исследование включали пациентов с ХСН I—III ФК и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 45\%$, либо без ХСН — с ФВ ЛЖ $\geq 55\%$. Другими критериями включения в исследование были: документированный инфаркт миокарда с зубцом Q на ЭКГ в анамнезе (не менее чем за 6 мес до исследования), синусовый ритм, стабильное состояние в течение 2 нед и более. Критериями исключения из исследования являлись: клинически значимая дыхательная недостаточность, клапанные пороки сердца, стенокардия, перемежающаяся хромота, сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз, имплантированный электрокардиостимулятор, атриовентрикулярная и синоатриальная блокады более чем I-й степени, наличие частой желудочковой экстрасистолии и пароксизмов желудочковой тахикардии, неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД — САД — выше 180 мм рт.ст., диастолическое АД — ДАД — выше 110 мм рт.ст.); острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, хирургическая реваскуляризация миокарда или инсульт в течение последних 3 мес, а

также патология опорно-двигательного аппарата и другие нарушения, препятствующие выполнению тестов с физической нагрузкой.

Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от наличия ХСН и ее ФК: 1-ю группу (без ХСН) составили 30 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 55\%$ без симптомов ХСН, в том числе в анамнезе. Во 2-ю группу (ХСН I ФК) вошли 16 пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$, одышкой или утомляемостью лишь при очень высоких нагрузках и/или симптомами ХСН II ФК и более в анамнезе. 3-ю и 4-ю группы (ХСН II и III ФК) составили соответственно 20 и 14 пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ и симптомами, соответствующими указанным ФК [19]. Пациенты всех групп не различались по соотношению мужчин и женщин, возрасту, индексу массы тела, наличию артериальной гипертензии, локализации перенесенных инфарктов, проводимой терапии (за исключением большего числа пациентов, принимавших диуретики и спиронолактон, в группах больных с ХСН II и III ФК). Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не менее 6 мес принимали 94% больных с ХСН и 70% — без ХСН, β -блокаторы — 52 и 53%, амиодарон — 32 и 40% больных соответственно.

Методы исследования включали: стандартное клиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания, суточное мониторирование ЭКГ (холтеровская система МТ-100, фирма “Shiller”, Швейцария), трансторакальную эхокардиографию (Acuson Sequoia 512, фирма “Siemens”), исследование вариабельности ритма сердца (ВРС). Анализ ВРС проводили по данным 5-минутных записей ЭКГ в покое и при выполнении активной ортостатической пробы (АОП), оценивали максимальную общую мощность спектра (Total power — TP), спектральные мощности высокочастотного (High Frequency — HF) и низкочастотного (Low Frequency — LF) компонентов, отношение LF/HF . Для анализа спектральные показатели ВРС подвергали логарифмической трансформации.

ФР определяли на основании: 1) теста с 6-минутной ходьбой, проводившегося по стандартной методике [20]; 2) вопросника повседневной активности университета Дьюка (DASI) [13]; 3) пробы с дозированной физической нагрузкой и газовым анализом [1, 14] с определением минутной легочной вентиляции (VE), пикового потребления кислорода (VO_{2peak}), потребления кислорода на уровне анаэробного порога (VO_{2AT}) и эффективности вентиляции (VE/VCO_2). Пробу проводили с использованием тредмила Woodway EXO 43 и диагностической станции CS-200 (фирма “Shiller”, Швейцария) по стандартному или модифицированному протоколу Брюса или модификации протокола Нотона с 2-минутной ступенью нагрузки [21] до появления лимитирующих симптомов (одышка/усталость выраженностью 17 баллов и более по 20-балльной шкале Борга). Критерием информативности пробы служило достижение анаэробного порога [1].

Для оценки влияния мышечного метаборефлекса на VE и ДАД использовалась методика, описанная М. Pierpoli и соавт. [22]. Каждый пациент дважды выполнял тест ручной динамической нагрузки (РДН) с применением кистевого динамометра (40 сжатий в минуту с усилием 50% от максимального до утомления). После остановки определяли скорость нормали-

зации VE и ДАД по отношению их уровня на 3-й минуте восстановительного периода к уровню на пике нагрузки (% max), а также по абсолютной разности между показателями на 3-й и 2-й минутах восстановления (ΔVE_{3-2} , $\Delta ДАД_{3-2}$). При проведении одного из тестов для “консервации метаболического статуса” мышц, соответствовавшего максимальной нагрузке, за 10 с до остановки на плече работающей руки раздували манжету. Это обеспечивало полную циркуляторную окклюзию предплечья, которую удерживали в течение 3 мин восстановительного периода. О влиянии метаборефлекса на VE и ДАД судили по разнице между скоростью восстановления этих параметров при двух нагрузочных тестах (в условиях окклюзии и без нее): увеличение этой разницы свидетельствовало о повышении активности рефлекса. Легочную вентиляцию при проведении пробы с РДН также определяли с помощью диагностической станции CS-200 (фирма “Shiller”, Швейцария).

После обследования больным с ХСН, не принимавшим до исследования β -адреноблокаторы, был назначен метопролол и через 4 мес оценена динамика показателей ФР и активности метаборефлекса.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2000 и Primer of Biostatistics 4.03 с использованием критериев непараметрической статистики и корреляционного анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm \sigma$.

Результаты исследования

У всех пациентов с ХСН, согласно критериям включения в исследование, была значительно снижена ФВ ЛЖ без существенных ее различий между больными с ХСН I и II ФК (табл. 1). Как и у больных с ХСН II и III ФК, при бессимптомной дисфункции ЛЖ были снижены все показатели ФР по сравнению с лицами с нормальной ФВ. Вместе с тем в отличие от пациентов с клинически выраженной сердечной недостаточностью при ХСН I ФК не было отмечено неадекватного роста легочной вентиляции при нагрузке (рис. 1).

“Консервация метаболического статуса” работающих мышц предплечья у пациентов с ХСН сопровожда-

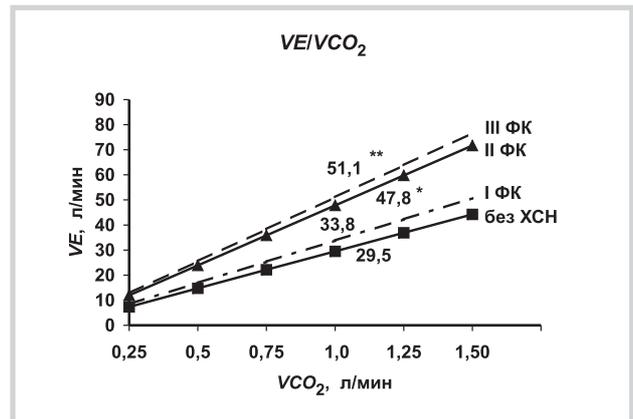


Рис. 1. Эффективность легочной вентиляции у больных постинфарктным кардиосклерозом без ХСН и с ХСН разных ФК.
* — $p < 0,004$, ** — $p < 0,002$ по сравнению с группой больных без ХСН.

лась существенным замедлением восстановления ДАД и VE после нагрузки и даже их возрастанием к 3-й минуте отдыха (рис. 2, 3), что свидетельствовало об активации мышечного афферентного звена рефлекторной регуляции дыхания и сосудистого тонуса. Это происходило за счет пациентов с ХСН II и III ФК ХСН, так как значимого повышения активности метаборефлекса у пациентов с ХСН I ФК не было выявлено (рис. 4).

Пациенты с ХСН, получавшие β -блокаторы и не получавшие их до исследования (соответственно 26 и 24 человека), были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела, ФК ХСН, показателям ФР. У пациентов, не получавших β -блокаторов, ФК ХСН, дистанция за 6 мин и индекс $DASI$ коррелировали как между собой, так и с VO_{2peak} (табл. 2). У них выявлена также корреляция вентиляционного эквивалента CO_2 с показателями активности метаборефлекса и параметрами, характеризующими ФР. У пациентов, получавших β -блокаторы, сохранялись корреляции лишь между ФК ХСН, дистанцией за 6 мин и повседневной активностью, связь же этих параметров с VO_{2peak} исчезала. Помимо этого, ослабевала связь между эффективно-

Таблица 1. ФВ ЛЖ, ФР и активность мышечного метаборефлекса у больных постинфарктным кардиосклерозом без ХСН и с ХСН разных ФК

Показатель	Без ХСН	I ФК	p_1	II ФК	p_2	III ФК	p_3
ФВ ЛЖ, %	64,4±5,5	34,6±3,2	0,04	27,1±2,9	0,01	19,1±1,4 [^]	0,01
Дистанция за 6 мин, м	599,2±30,5	521,3±29,6	0,02	442,6±17,2*	0,01	330,1±18,8 [^]	0,03
Индекс $DASI$, баллы	52,5±3,7	37,2±5,3	0,03	28,76±5,6*	0,01	16,87±4,8 [^]	0,01
Нагрузка, MET	9,4±2,3	5,9±0,9	0,04	5,5±0,62	0,02	3,8±0,6	0,002
VO_{2peak} , мл/кг/мин	26,7±4,6	18,7±2,4	0,03	14,9±1,8*	0,02	10,8±2,0 [^]	0,02
% предсказ. VO_{2max}	82,7±13,9	56,1±5,8	0,04	46,2±4,2	0,03	39,3±4,4 [^]	0,03
АП, мл/кг/мин	19,7±3,2	14,7±1,1	0,03	11,6±1,3	0,02	8,4±0,9 [^]	0,02
VE/VCO_2	29,5±4,6	33,8±1,6	нд	47,8±0,9	0,03	51,1±0,7 [^]	0,03
Активность мышечного метаборефлекса							
по VE , % max	2,3±0,1	6,0±1,8	нд	27,5±2,1*	0,03	37,6±2,5 [^]	0,01
по ДАД, мм рт.ст.	0,6±0,01	0,7±0,01	нд	3,1±0,02*	0,02	4,7±0,01 [^]	0,04

Примечание. * — $p < 0,05$ — различие между I и II ФК, [^] — $p < 0,05$ между II и III ФК; ° — $p < 0,05$ — между I и III ФК (критерий Манна—Уитни); p_1 — достоверность различий между больными с ХСН I ФК и без ХСН; p_2 — между больными с ХСН II ФК и без ХСН; p_3 — между больными с ХСН III ФК и без ХСН (критерий Манна—Уитни).

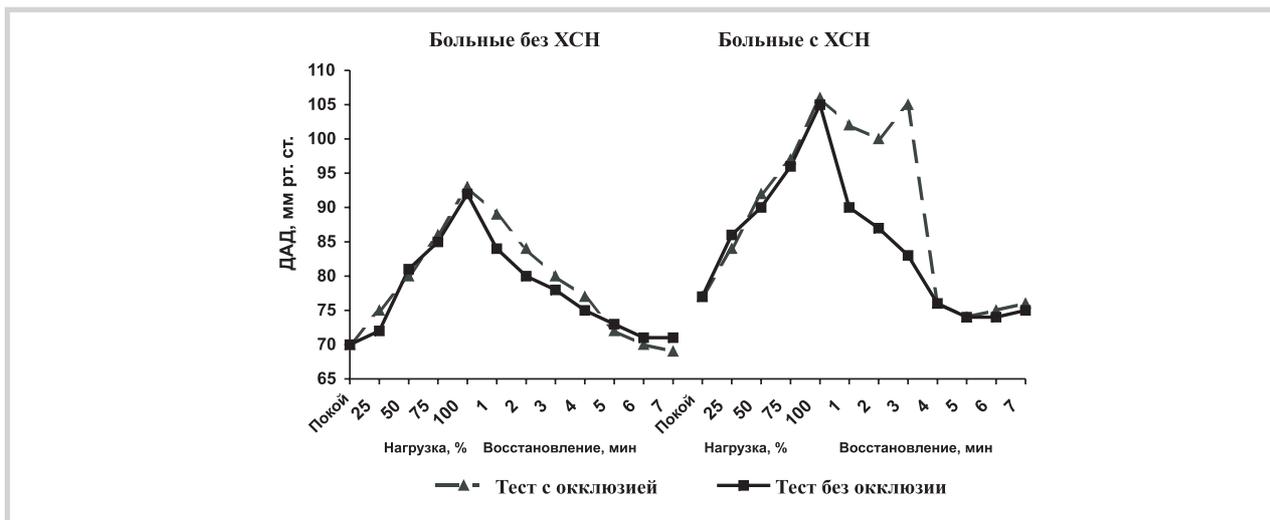


Рис. 2. Динамика ДАД при проведении теста с ручной динамической нагрузкой у больных с ХСН и без нее.

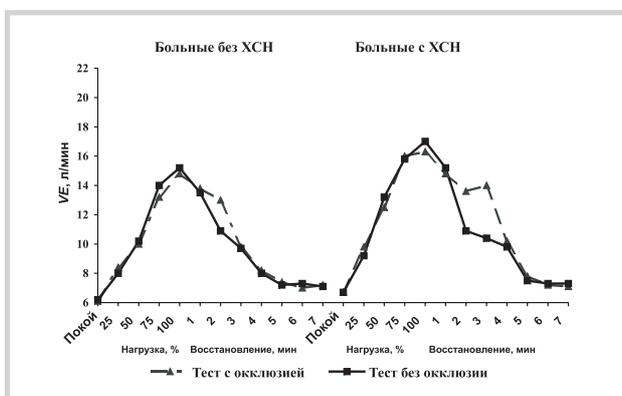


Рис. 3. Динамика легочной вентиляции при проведении теста с ручной динамической нагрузкой у больных с ХСН и без нее.

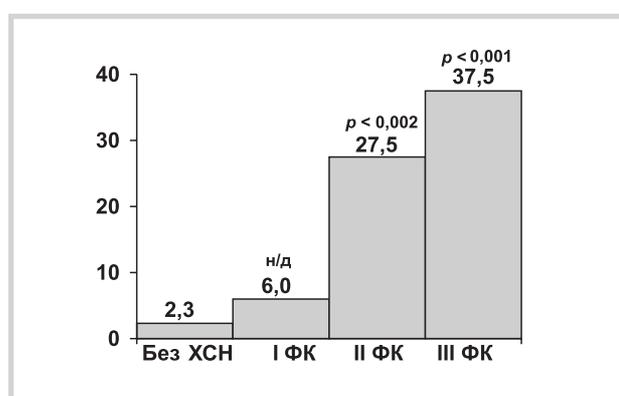


Рис. 4. Активность мышечного метабоорефлекса по вентиляции (% от максимума) у больных без ХСН и с ХСН разных ФК.

Таблица 2. Корреляции между показателями ФР, эффективности вентиляции и активностью мышечного метабоорефлекса у больных с ХСН, принимающих и не принимающих β-адреноблокаторы

Показатель 1	Показатель 2	Группа больных	
		без β-блокаторов	с β-блокаторами
		R	R
ФК ХСН	Индекс DASI	-0,54*	-0,39*
	Дистанция за 6 мин	-0,58*	-0,57*
Индекс DASI	Дистанция за 6 мин	0,82**	0,65**
	ФК ХСН	-0,41*	-0,12
VO _{2реак}	Индекс DASI	0,62*	0,31
	Дистанция за 6 мин	0,59*	0,12
VE/VCO ₂	Дистанция за 6 мин	-0,43*	0,15
	Индекс DASI	-0,74*	0,21
	VO _{2реак}	-0,50*	0,01
Активность мышечного метабоорефлекса по VE, мл/мин	Дистанция за 6 мин	-0,44*	0,06
	Индекс DASI	-0,46*	-0,57*
	VO _{2реак}	-0,64*	-0,04
	VE/VCO ₂	0,75*	0,30

Примечание. R — коэффициент корреляции Спирмана; * — p<0,05; ** — p<0,005 (значимые корреляции).

стью вентиляции и величиной метаболического рефлекса, а также между этими показателями и индексами ФР (за исключением индекса *DASI*).

После исходного обследования больным с ХСН, не принимавшим β -блокаторов, был назначен метопролол, начиная с дозы 6,25—12,5 мг/сут, с последующим ее увеличением на протяжении 6—12 нед. Поддерживающая доза составила в среднем $92,5 \pm 22,6$ мг.

Через 4 мес терапии метопрололом, судя по данным теста с 6-минутной ходьбой, вопросника *DASI* и выполненной на тредмиле работе, ФР больных возросла (табл. 3). Вместе с тем VO_{2peak} не изменилось. Наиболее очевидной причиной этого было то, что пиковая ЧСС снижалась в большей степени, чем увеличивался ударный объем (о его повышении свидетельствует рост “кислородного пульса” — $VO_2/ЧСС$). Таким образом, пиковый сердечный выброс оставался неизменным. Отмечалось достоверное снижение активности метаболического рефлекса и вентиляционного эквивалента CO_2 . На фоне терапии исчезали корреляции между показателями ФР, VE/VCO_2 и активностью метаболического рефлекса, наблюдавшиеся до назначения β -блокаторов.

Терапия метопрололом сопровождалась также благоприятными изменениями ВРС: увеличением общей мощности и высокочастотного компонента, а также снижением индекса LF/HF при отсутствии изменений низкочастотных составляющих спектра. Отмечалось уменьшение степени прироста LF/HF во время проведения АОП, что свидетельствовало о возрастании парасимпатических влияний на сердце.

Обсуждение

ХСН может быть определена как состояние, при котором сердечный выброс не соответствует метабо-

Таблица 3. Динамика ФВ ЛЖ, ФР, активности мышечного метаболического рефлекса, эффективности вентиляции и ВРС на фоне терапии метопрололом у больных с ХСН

Показатель	До приема β -блокаторов	На фоне приема β -блокаторов
ФВ ЛЖ	$34,1 \pm 7,0$	$37,6 \pm 7,1$
Дистанция за 6 мин, м	$425,5 \pm 97,9$	$485,6 \pm 104,2^*$
Индекс <i>DASI</i> , баллы	$29,7 \pm 13,5$	$35,9 \pm 13,5^*$
Мощность нагрузки, МЕТ	$6,3 \pm 1,9$	$7,1 \pm 2,7^*$
Пиковая ЧСС	$121,3 \pm 15,2$	$109,5 \pm 9,1^*$
VO_{2peak} , мл/кг/мин	$13,6 \pm 1,6$	$13,4 \pm 2,1$
АП, мл/кг/мин	$10,3 \pm 3,7$	$11,3 \pm 2,6$
$O_2/ЧСС$	$12,1 \pm 1,1$	$13,8 \pm 1,2$
VE/VCO_2	$43,1 \pm 3,0$	$36,7 \pm 4,0^*$
Активность метаболического рефлекса:		
по VE , л/мин	$1,9 \pm 0,5$	$0,9 \pm 0,3^*$
по VE , % мах	$20,5 \pm 3,4$	$14,9 \pm 2,6^*$
$Ln (TP, мс)$	$9,44 \pm 0,31$	$9,77 \pm 0,31^*$
$Ln (LF, мс^2)$	$4,90 \pm 0,81$	$4,88 \pm 0,41$
$Ln (HF, мс^2)$	$3,24 \pm 0,63$	$3,89 \pm 0,82^*$
LF/HF	$2,98 \pm 0,62$	$2,27 \pm 1,41^*$
Прирост LF/HF во время АОП, %	44	24

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием (критерий Вилкоксона).

лическим потребностям организма или поддерживается лишь за счет повышенного давления заполнения ЛЖ [1], что в первую очередь проявляется при нагрузках. Максимальный сердечный выброс коррелирует с максимальным (и пиковым) потреблением кислорода, и у больных с начальными стадиями ХСН, вероятно, именно недостаточный сократительный резерв является основной причиной снижения ФР [2, 3, 23, 24]. Вместе с тем некоторые факты позволяют предполагать, что регуляторные и периферические изменения, особенно у более тяжело больных, в большей степени определяют снижение толерантности к нагрузке. Так, сократимость ЛЖ, судя по его ФВ в покое, слабо связана с показателями ФР (правда, ФВ не отражает в достаточной степени и сократительный резерв сердца) [4, 24]. Некоторые авторы отмечают наличие корреляции между максимальным потреблением кислорода и функцией правого желудочка [25], а также между ФР и параметрами диастолической функции ЛЖ [26], однако у больных с ХСН эти корреляции являются слабыми в связи с многообразием факторов, определяющих диастолическое наполнение, транспорт и потребление кислорода при нагрузке. В отличие от пациентов с отеком легких у больных с ХСН в стабильном состоянии давление “заклинивания” легочных капилляров при нагрузке не коррелирует с появлением и тяжестью одышки и, таким образом, застой в легких не является лимитирующим фактором [3, 24, 27]. Улучшение центральной гемодинамики под влиянием лечения (положительные инотропные средства, ингибиторы АПФ) может быть быстрым, но не сопровождается одновременным повышением ФР, которое отстает на недели и месяцы [28], и, наоборот, вмешательства, воздействующие на периферический метаболизм, такие как физические тренировки, могут повысить ФР, не оказав влияния на сердечный выброс [22, 29, 30]. Таким образом, можно предполагать более сложный механизм взаимодействия легочного кровотока и ограничения толерантности к нагрузке и существование недостающего звена в патогенезе ее снижения.

Исследования последних лет продемонстрировали, что при ХСН снижение сердечного выброса является лишь первичным нарушением, которое инициирует целый ряд нейрогуморальных реакций с последующей периферической вазоконстрикцией и тахикардией. Вначале они могут быть благоприятными, так как позволяют поддерживать адекватное АД и кровоснабжение жизненно важных органов, но при длительном существовании приводят к патологическим изменениям органов и систем и формированию порочных кругов, способствующих прогрессированию болезни [31].

Убедительно показано, что у больных с ХСН повышена вентиляционная реакция на нагрузку. Повышение VE/VCO_2 коррелирует с тяжестью симптомов и субъективным восприятием одышки, снижением ФР, вегетативной дисфункцией и неблагоприятным прогнозом [5, 8]. Предполагаемые причины снижения эффективности вентиляции включают нарушение вентиляционно-перфузионных соотношений в легких в связи с патологией легочного кровотока и вазоконстрикцией малого круга, а также нарушение нервной регуляции [32].

У больных с клинически выраженной ХСН в мышцах гликолитический метаболизм преобладает над окислительным, уменьшаются количество и площадь поверхности митохондрий, нарушается соотношение мышечных волокон, снижается мышечная масса [6, 33]. В результате этих изменений во время нагрузки рано развиваются лактат-ацидоз и истощение макроэргических фосфатов, что в свою очередь провоцирует включение механизмов, которые в норме способствовали бы поддержанию мышечной работы. К этим компенсаторным механизмам относится активация центрального и периферического хеморефлексов и метаборецепторов скелетных мышц [22, 32]. Она приводит к повышению симпатического тонуса, легочной вентиляции и вазоконстрикции в неработающих конечностях и тем самым к доставке большего количества насыщенной кислородом крови к работающим мышцам. Вместе с тем при длительном существовании гиперактивация метаборефлекса может быть вредной как источник постоянной гиперсимпатикотонии, вазоконстрикции, снижения парасимпатической активности и активности барорефлекса. «Мышечная гипотеза» прогрессирования ХСН предполагает, что метаборефлекс, связывая изменения скелетных мышц с субъективными ощущениями (слабостью, одышкой), гиперпноэ, вазоконстрикцией и прочими нарушениями, обусловленными повышением симпатического тонуса, может играть ключевую роль не только в развитии симптомов, ограничивающих активность, но и в прогрессировании заболевания, поддерживая и стимулируя порочный круг компенсаторных механизмов [7, 12, 32].

Роль рефлекторного механизма убедительно продемонстрировали М. Pieroli и соавт. [22]. В их исследовании тренировка малой мышечной массы (лишь одного предплечья) у пациентов с ХСН приводила к частичной нормализации вентиляционной и сосудистой реакции на нагрузку за счет уменьшения влияния мышечной афферентации.

В нашем исследовании у пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ были снижены все исследованные параметры ФР по сравнению с пациентами с нормальной ФВ, однако оставались нормальными эффективность легочной вентиляции и активность мышечного метаборефлекса. Эти результаты подтверждают представление о том, что ведущим механизмом снижения толерантности к нагрузке при ХСН I ФК является уменьшение сократительного резерва сердца, а периферические нарушения еще не имеют существенного значения в отличие от более тяжелых стадий сердечной недостаточности. У пациентов с клинически выраженной ХСН (II и III ФК) ФВ ЛЖ могла существенно не отличаться от ФВ у пациентов с бессимптомной дисфункцией ЛЖ, но, помимо дальнейшего закономерного снижения всех показателей ФР, у них появлялись чрезмерная вентиляционная реакция на нагрузку и признаки активации метаборефлекса, что свидетельствовало о роли этих механизмов в развитии субъективной симптоматики.

Результаты корреляционного анализа соответствовали данным других авторов о связи вентиляционных нарушений и активации метаборефлекса с тяжестью функциональных нарушений, определяемых как

по субъективным критериям (ФК ХСН), так и по объективным признакам (пиковое VO_2 и другие параметры ФР). Кроме того, наличие корреляции между VE/VCO_2 и активностью метаборефлекса подтверждало гипотезу о роли мышечной афферентации в чрезмерном повышении частоты и глубины дыхания и появлении одышки.

Следует отметить, что описанные выше взаимосвязи имели место лишь у пациентов с ХСН, не леченных β -блокаторами, и исчезали у больных, получавших эти препараты. Более того, на фоне терапии β -блокаторами ФК ХСН, результаты теста с 6-минутной ходьбой и индекс *DASI* не коррелировали с «золотым стандартом» ФР — параметрами газового анализа при выполнении симптомлимитированного теста. Это могло быть связано с многообразными эффектами данного класса препаратов в отношении как гемодинамических (центральных), так и периферических и регуляторных механизмов обеспечения нагрузки, в частности β -блокаторы, с одной стороны, подавляют хронотропный ответ на нагрузку, с другой — при длительном лечении увеличивают ударный объем ЛЖ [34, 35]. Таким образом, пиковый сердечный выброс и соответственно пиковые показатели потребления кислорода могут снижаться, повышаться или не изменяться в зависимости от того, какой из указанных эффектов преобладает. Вместе с тем в разных исследованиях было показано, что при длительной терапии β -блокаторами выраженность симптомов и ФК ХСН уменьшаются, а ФР, по данным тестов с дозированной ходьбой или велосипедом, может возрастать, причем независимо от изменений ФВ ЛЖ [34, 36]. Вероятно, на выполнении нагрузок умеренной и малой интенсивности, не связанных со значительным ростом сердечного выброса, отрицательный хронотропный эффект β -блокаторов сказывается в значительно меньшей степени. Кроме того, могут играть роль регуляторные и периферические эффекты β -блокаторов, а именно снижение гиперсимпатикотонии, повышение парасимпатического тонуса [37], уменьшение симпатической стимуляции скелетных мышц и, возможно, реверсия их изменений: повышение плотности β -адренорецепторов и активация окислительного метаболизма [38]. Не исключено, что этими влияниями наряду с улучшением вентиляционно-перфузионных соотношений в легких вследствие благоприятных гемодинамических изменений объясняется исчезновение взаимосвязи между активностью мышечного метаборефлекса и вентиляционной реакцией на нагрузку.

Результаты проспективного наблюдения за группой пациентов с ХСН, которым был назначен метопролол, подтверждают высказанные предположения. Через 4 мес терапии ФР возрастала, судя по индексу повседневной активности, дистанции 6-минутной ходьбы и выполненной на тредмиле работе. Вместе с тем, несмотря на некоторое увеличение ФВ и рост ударного объема ЛЖ, пиковое потребление кислорода практически не изменилось, так как существенно снизилась пиковая ЧСС. Наблюдались благоприятные изменения ВРС, снижение активности метаборефлекса и повышение эффективности легочной вентиляции. Улучшение метаболического статуса мышц проявлялось также тенденцией к росту потребления кислорода на

уровне анаэробного порога. Таким образом, повышение ФР при отсутствии увеличения сердечного выброса могло быть объяснено благоприятным влиянием метопролола на периферические механизмы обеспечения нагрузок.

Современные представления о значении периферических и регуляторных нарушений определяют важность лечебных методов, воздействующих на эти звенья патогенеза ХСН. Так, применение дозированных физических тренировок в комплексной терапии стабильной ХСН позволяет частично нормализовать метаболизм и структуру мышц, состояние легочной вентиляции и вегетативной регуляции (снизить симпатическую и повысить парасимпатическую активность). Эти эффекты сопровождаются регрессом клинических проявлений, таких как утомляемость, одышка, мышечная слабость и нарушения сна, повышением работоспособности и качества жизни пациентов [29, 30]. Весьма возможным представляется также благоприятное влияние физических тренировок на прогноз ХСН, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. У больных с симптомами хронической сердечной недостаточности (II и III функциональные классы) влияние афферентных стимулов от работающих скелетных мышц на легочную вентиляцию и сосуди-

стый тонус существенно больше, чем при бессимптомной дисфункции или нормальной общей сократимости левого желудочка. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, не принимающих β -адреноблокаторов, степень активации мышечного метаболизма коррелирует со снижением эффективности вентиляции и физической работоспособности.

2. У больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии метопрололом возрастает толерантность к нагрузкам малой и средней интенсивности (индекс повседневной активности *DASI*, результаты теста с 6-минутной ходьбой) без существенного изменения пикового потребления кислорода. Это ассоциируется с ростом эффективности легочной вентиляции, снижением активности мышечного метаболизма и степени вегетативного дисбаланса.

3. Достоверные корреляции средней силы между функциональным классом хронической сердечной недостаточности, индексом повседневной активности *DASI* и дистанцией, проходимой за 6 мин, с одной стороны, и пиковым потреблением кислорода — с другой, определяются у больных с хронической сердечной недостаточностью, не принимающих β -адреноблокаторов, и исчезают на фоне приема этих препаратов. Взаимосвязи функционального класса хронической сердечной недостаточности, повседневной активности и результатов теста с 6-минутной ходьбой сохраняются на фоне приема β -адреноблокаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:37–45.
2. Weber K. What can we learn from exercise testing beyond the detection of myocardial ischaemia? *Clin Cardiol* 1997;20:684–696.
3. Cohen-Solal A., Logeart D., Guiti C. et al. Cardiac and peripheral responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:931–945.
4. Franciosa J.A., Park M., Levine T.B. Lack of correlation between exercise capacity and indices of resting left ventricular performance heart failure. *Am J Cardiol* 1981;47:33–39.
5. Wasserman K., Yong-Yu Zhang, Gitt A. et al. Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997;96:2221–2227.
6. Clarc A.L., Poole-Wilson P.A., Coats A. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092–1102.
7. Floras J.S. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;4:Suppl A:72A–84A.
8. Coats A.J.S. Grading heart failure and predicting survival: Slope of VE versus CO₂. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002;53–62.
9. Kaufman M.P., Foster H.V. Reflexes controlling circulatory, ventilatory and airway responses to exercise, 1996. In: *Handbook of Physiology*, section 12, chap 10, 381–447. Am Physiological Society, Bethesda, MD, USA
10. Li J., Sinoway A.N., Gao Z. et al. Muscle mechanoreflex and metaboreflex responses after myocardial infarction in rats. *Circulation* 2004;110:3049–3054.
11. Scott A.C., Francis D.P., Davies L. Contribution of skeletal muscle ergoreceptors in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol* 2000;529:3:863–870.
12. Piepoli M., Ponikowski P.P., Clark A.L. et al. A neural link to explain the “muscle hypothesis” of exercise intolerance in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;137:1050–1056.
13. Hlatky M.A., Boineau R.E., Higginbotham M.B. et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol* 1989;64:651–654.
14. Fleg J.L. et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications. An advisory from the committee on exercise, rehabilitation, and prevention, council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591–1597.
15. Myers J., Gullestad L., Vagelos R. et al. Clinical, hemodynamic and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Int Med* 1998;129:286–293.
16. Gitt A.K., Bergmeier C., Senges J. Peak VO₂, anaerobic threshold and ventilatory equivalent as predictors of survival in heart failure. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002;63–77.
17. Waagstein F., Bristow M.P., Swedberg K. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993;342:1441–1446.
18. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Effects of Carvedilol, a vasodilator-beta blocker, in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:212–218.
19. Классификация ХСН ОССН 2002 (с комментариями и приложениями). *Сердечная недостаточность* 2003;4:2.

20. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН. Сердечная недостаточность 2003;6:6:16:261—280.
21. *Gibbons R.J., Balady G.J., Beasley J.W. et al.* ACC/AHA Guidelines for exercise testing: Executive summary. *Circulation* 1997;96:345—354.
22. *Piepoli M., Clark A.L., Volterrani M. et al.* Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. *Circulation* 1996;63:940—952.
23. *Harrington D., Coats A.* Mechanisms of exercise intolerance in congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:224—232.
24. *Szlachcic J., Massie B.M., Kramer B.L. et al.* Correlates and prognostic implications of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1037—1042.
25. *Di Salvo T., Mathier M., Semigran M., Dec G.* Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1143—1153.
26. *Davies S.W., Fassel A.L., Jordan S.L. et al.* Abnormal diastolic filling patterns in chronic heart failure — relationship to exercise capacity. *Eur Heart J* 1992;13:749—757.
27. *Sullivan M.J., Cobb F.R.* Central hemodynamic response to exercise in patients with chronic heart failure. *Chest* 1992;101:340S—346S.
28. *Wilson J.R., Martin J.L., Ferraro N.* Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: Role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 1984;53:1308—1315.
29. *Belardinelli R.* Exercise training in heart failure patients. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002;209—220.
30. Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125—135.
31. *Swedberg K.* Importance of neuroendocrine activation in chronic heart failure. Impact on treatment strategies. Review. *Eur J Heart Fail* 2000;2:229—233.
32. *Ponikowski P.P., Chua T.P., Darrel P. et al.* Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001;104:2324—2330.
33. *Opasich C., Ambrosino N., Felicetty G. et al.* Heart failure related myopathy. *Eur Heart J* 1999;20:1991—2000.
34. *Guazzi M.* Exercise testing to monitor heart failure treatment. In: *Cardiopulmonary Exercise Testing and Cardiovascular Health*. Ed. K. Wasserman. Armonk (NY): Futura Publishing Company 2002;221—238.
35. *Waagstein F., Stromblad O., Andersson B. et al.* Increased exercise ejection fraction and reversed remodeling after long-term treatment with metoprolol in congestive heart failure: a randomized, stratified, double-blind, placebo-controlled trial in mild to moderate heart failure due to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2003;5:679—691.
36. *Полтавская М.Г., Арефьева А.Б., Чурганова Л.Ю., Сыркин А.Л.* Метопролол безингибиторов АПФ в сочетании с эналаприлом: сравнительное исследование влияния на ремоделирование желудочков сердца у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2004;5:4:132—136.
37. *Aronson D., Burger A.J.* Effect of beta-blockade on autonomic modulation of heart rate and neurohormonal profile in decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2001;79:1:31—39.
38. *Michel C., Chati Z., Mertes P.M. et al.* Physical activity, skeletal muscle beta-adrenoceptor changes and oxidative metabolism in experimental chronic heart failure. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:3:263—269.

Поступила 10.06.05

Окисленные липопротеины низкой плотности и их ассоциации с некоторыми факторами риска атеросклероза в популяции мужчин Новосибирска

Ю.И. РАГИНО, С.К. МАЛЮТИНА, Е.В. КАШТАНОВА, М.В. ИВАНОВА, М.И. ВОЕВОДА, Ю.П. НИКИТИН

НИИ терапии Сибирского отделения РАМН; 630003 Новосибирск, Владимирский спуск, 2а

Oxidized Low Density Lipoproteins And Their Association With Some Atherosclerosis Risk Factors in A Population of Novosibirsk Men

YU.I. RAGINO, S.K. MALYUTINA, E.V. KASHTANOVA, M.V. IVANOVA, M.I. VOEVODA, YU.P. NIKITIN

Institute of Therapy; Vladimirsky spusk, 2a, 630003 Novosibirsk, Russia

Изучены показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в липопротеинах низкой плотности (ЛНП), устойчивости ЛНП к окислению и исследованы их связи с общепризнанными факторами риска атеросклероза у мужчин. Проведено популяционное обследование 305 мужчин 30—70 лет Новосибирска, в программе которого были анкетирование, стандартизованный кардиологический опрос, антропометрия, измерение АД, запись ЭКГ. Биохимические исследования включали определение общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), уровней продуктов ПОЛ и жирорастворимых антиоксидантов в ЛНП, устойчивости ЛНП к окислению. В качестве региональных ориентиров представлены 10—90% отрезные точки процентильного распределения значений исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и показателей их устойчивости к окислению в мужской популяции Новосибирска. Выявлены взаимосвязи между уровнями продуктов ПОЛ в ЛНП, показателями их устойчивости к окислению и уровнями антиоксидантов в ЛНП, содержанием общего ХС, ТГ, ХС ЛВП, курением, АД и индексом Кетле. Установлены независимые ассоциации исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и показателя устойчивости ЛНП к окислению с уровнями ХС, ТГ, ХС ЛВП, курением и систолическим АД.

Ключевые слова: популяционное исследование, факторы риска, атеросклероз, липопротеины низкой плотности, устойчивость к окислению.

Lipid peroxidation products (LPP) and liposoluble antioxidants in low density lipoproteins (LDL), resistance of LDL to oxidation were determined in 305 male inhabitants of Novosibirsk aged 30—70 years. Other methods of examination included questionnaires, anthropometry, registration of blood pressure (BP) and ECG, measurement of total cholesterol (TCH), high density lipoprotein cholesterol (HDLCH), triglycerides (TG). Ten and 90% cut points of percentile distribution of LPP in LDL and parameters of their resistance to oxidation in male population of Novosibirsk were used as regional reference values. Interrelationships were found between LPP in LDL, parameters of LDL resistance to oxidation, levels of antioxidants in LDL, and TCH, TG, HDL CH, smoking, BP and body mass index. Associations between LPP in LDL, LDL resistance to oxidation and TCH, HDLCH, TG, smoking and systolic BP were independent.

Key words: population study; risk factors; atherosclerosis; low density lipoproteins; resistance to oxidation.

Kardiologia 2005;10:39—44

Лидирующая позиция сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза в структуре смертности населения России [1] способствует продолжению интенсивного изучения этиологии и патогенеза атеросклероза. Повышенное внимание, которое уделяют в последнее десятилетие уровню холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП), несколько не снизило интереса к другим липидным факторам риска атеросклероза. Так, известно, что ключевую роль в атерогенезе играют модифицированные ЛНП, которые имеют низкое сродство к апо-В/Е-рецепторам клеток, но активно захватываются скавенджер-рецепторами макрофагов. Постоянный эндцитоз модифицированных ЛНП, богатых ХС, макрофа-

гами приводит к избыточному накоплению в них ХС и их трансформации в пенные клетки [2, 3]. Наиболее атерогенными из модифицированных ЛНП являются окисленные ЛНП, обогащенные продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3, 4].

Уровень продуктов ПОЛ в крови при атеросклерозе и некоторых его факторах риска оценивался во многих клинических и экспериментальных исследованиях. Реже в подобных исследованиях определяли уровень продуктов ПОЛ непосредственно в ЛНП. Существует показатель для оценки “предрасположенности” ЛНП к окислению — устойчивость ЛНП к окислению. Он отражает как прооксидантную способность ЛНП (содержание в них полиненасыщенных жирных кислот — ПНЖК, гидроперекисей липидов и др.), так и их антиоксидантный потенциал (содержание α -токоферола и других антиоксидантов) [5]. Несколько исследований по оценке устойчивости ЛНП к окисле-

нию у здоровых людей, у пациентов с липидными нарушениями и у больных атеросклерозом отличались немногочисленностью обследованных групп. В настоящей работе этот показатель впервые был изучен на популяционном уровне в крупном промышленном центре Западной Сибири.

Целью исследования явилось изучение показателей ПОЛ в ЛНП и устойчивости ЛНП к окислению, а также их связи с некоторыми факторами риска атеросклероза в мужской популяции Новосибирска.

Материал и методы

Обследование популяционной выборки жителей Октябрьского района Новосибирска проводилось в ходе скрининга в рамках международного проекта *HAPIEE-1* фонда Wellcome Trust (Великобритания) “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной и Центральной Европе. Валидизирующее исследование” осенью 2000 г. Исследование было одобрено Межведомственным комитетом по этике НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, детской клинической больницы и Новосибирского государственного медицинского института.

Скрининг осуществляла бригада врачей — сотрудников НИИ терапии Сибирского отделения РАМН, прошедших подготовку по стандартизованным эпидемиологическим методам измерения АД, антропометрии и биохимических исследований. Скрининг проводился на базе НИИ терапии Сибирского отделения РАМН. В программу обследования входили: демографические и социальные данные, опрос о курении и употреблении алкоголя, диетологический опрос, анамнез хронических заболеваний и употребления медикаментов, кардиологический опрос, антропометрия, измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ.

В исследование были включены только мужчины — 305 человек в возрасте 35—70 лет. От всех обследованных было получено информированное согласие на участие в исследовании, включая проведение биохимических анализов. Пробы крови брали из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Биохимические методы исследования крови включали определение показателей липидного профиля крови, исходного и стимулированного уровней продуктов ПОЛ в ЛНП, концентрации α -токоферола и ретинола в ЛНП.

Показатели липидного профиля крови — ХС, триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) — измеряли enzymатическим методом с использованием стандартных реактивов Biosub (“Herbodiagnostika”) на химическом анализаторе FP-901 “Lab-system” (Финляндия). Определение динамики окисления ЛНП *in vitro* и концентрации жирорастворимых антиоксидантов в ЛНП (α -токоферола и ретинола) проводили разработанными ранее способами [6, 7]. ЛНП получали из сыворотки методом осаждения с буферным гепарином, промывали и перерастворяли в 1 М растворе *NaCl*. В ЛНП концентрацию белка определяли по общепринятому методу Лоури, α -токоферола и ретинола — флуориметрическим методом. Окислительную модификацию ЛНП проводили в среде Дульбекко без Ca^{2+} и Mg^{2+} , содержащей ионы Cu^{2+} , при 37°C. До и после 1 и 2 ч инкубации оценивали степень

окислительной модификации ЛНП по концентрации малонового диальдегида (МДА) флуориметрическим методом на спектрофлуориметре Hitachi F-300.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS. Непрерывные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$. Критерием статистической значимости считался уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст обследованных мужчин составил $53,6 \pm 7,6$ года. При характеристике липидного профиля обследованных в целом оказалось, что уровень общего ХС в крови у них колебался — от 2,81 до 9,95 ммоль/л (в среднем $5,86 \pm 1,16$ ммоль/л), ТГ — от 0,41 до 7,14 ммоль/л (в среднем $1,44 \pm 0,74$ ммоль/л), ХС ЛВП — от 0,76 до 2,56 ммоль/л (в среднем $1,57 \pm 0,39$ ммоль/л), ХС ЛНП — от 1,38 до 7,26 ммоль/л (в среднем $3,65 \pm 1,07$ ммоль/л), не-ЛВП ХС — от 1,78 до 8,06 ммоль/л (в среднем $4,31 \pm 1,21$ ммоль/л), коэффициент ХС ЛНП/ХС ЛВП составлял 2,32, коэффициент общий ХС — ХС ЛВП/ХС ЛВП — 2,73.

Концентрации продуктов ПОЛ в ЛНП сразу после их выделения из крови и через 1 и 2 ч инкубации *in vitro* в присутствии ионов Cu^{2+} представлены в табл. 1. Кривые процентильного распределения исходного и стимулированного катализаторами уровней продуктов ПОЛ в ЛНП для мужчин приведены на рис. 1. В качестве региональных ориентиров исходного и стимулированного катализатором окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП для мужчин 30—70 лет Новосибирска можно использовать 10—90% отрезные точки процентильного распределения показателей (3,8—11,5, 7,7—24,3 и 14,3—29,4 нмоль МДА на 1 мг белка ЛНП соответственно).

При анализе этих показателей в зависимости от возраста (см. табл. 1) статистически значимых различий между группами мужчин разного возраста не было выявлено. Однако прослеживалась тенденция к увеличению всех показателей от группы 31—40 лет к группе 51—60 лет и далее к снижению в группе 61—70 лет. При корреляционном анализе не было обнаружено связей между значениями исходного и стимулированного уровней продуктов ПОЛ в ЛНП и возрастом мужчин. При регрессионном линейном и *GLM* анализе также не выявлено каких-либо связей между показателями ПОЛ и возрастом мужчин.

Важная задача работы состояла в том, чтобы оценить, влияют ли некоторые факторы риска атеро-

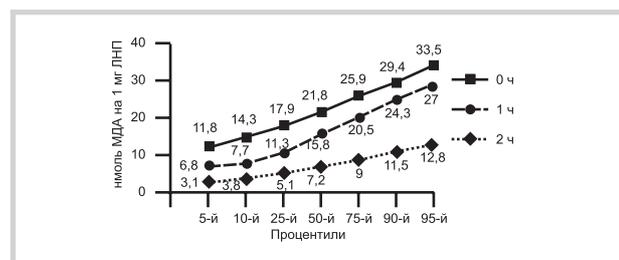


Рис. 1. Процентильное распределение исходного и индуцированного Cu^{2+} уровня продуктов ПОЛ в ЛНП в популяции мужчин Новосибирска.

Таблица 1. Средние значения уровней продуктов ПОЛ в ЛНП (в нмоль МДА на 1 мг белка ЛНП) в популяции мужчин Новосибирска

Уровень продуктов ПОЛ в ЛНП	Возраст, годы	n	M	SD	Процентиль		мин	макс
					10-й	90-й		
Исходный	31—40	18	7,02	2,15	4,08	10,57	3,39	10,59
	41—50	80	7,39	2,9	3,89	11,72	1,8	14,74
	51—60	130	7,65	2,88	3,79	11,95	1,95	16,0
	61—70	77	6,93	3,11	3,12	10,6	2,05	17,91
	Всего	305	7,36	2,91	3,77	11,46	1,8	17,91
После 1 ч инкубации	31—40	18	16,51	4,6	9,14	23,6	8,8	24,72
	41—50	80	16,95	6,63	7,82	26,41	3,25	31,79
	51—60	130	15,68	6,21	7,7	24,12	2,75	33,3
	61—70	77	15,88	5,93	7,09	23,9	4,5	26,4
	Всего	305	16,11	6,17	7,7	24,35	2,75	33,3
После 2 ч инкубации	31—40	18	19,91	5,31	11,3	26,79	10,43	28,7
	41—50	80	22,55	6,12	14,43	30,43	8,9	36,84
	51—60	130	22,19	6,11	14,39	30,21	6,74	38,92
	61—70	77	21,84	6,54	12,43	28,42	8,47	39,05
	Всего	305	22,06	6,18	14,27	29,38	6,74	39,05

склероза на выбранные нами показатели процесса ПОЛ в ЛНП. Общая популяционная выборка мужчин была разделена на подвыборки в зависимости от наличия какого-либо фактора риска (табл. 2). Оказалось, что у мужчин с повышенным уровнем общего ХС исходный и индуцированный ионами Cu^{2+} уровни продуктов ПОЛ в ЛНП были выше ($p < 0,001$), а уровень α -токоферола в ЛНП — ниже, чем у мужчин с нормальным показателем ХС. Сходные данные были получены у мужчин с повышенным уровнем ХС ЛНП и мужчин с повышенным АД в сравнении с лицами без этих нарушений. В группе со сниженным уровнем ХС ЛВП индуцированный ионами Cu^{2+} уровень продуктов ПОЛ в ЛНП оказался выше ($p < 0,05$), а уровень α -токоферола в ЛНП — ниже, чем у лиц с нормальным содержанием ХС ЛВП. У мужчин с индексом Кетле 24,0 кг/м² и более в сравнении с мужчинами с нормальной массой тела также были повышены и исходный, и индуцированный уровни продуктов ПОЛ в ЛНП ($p < 0,01$). На рис. 2 представлены уровни продуктов ПОЛ в ЛНП после 2 ч инкубации с ионами Cu^{2+} в подвыборках мужчин с наличием определенного фактора риска или без него. Для дальнейшего уточнения полученных результатов был проведен корреляционный анализ.

Для оценки связей уровней продуктов ПОЛ и антиоксидантов в ЛНП с факторами риска использовали методы параметрического (коэффициенты корреляции Пирсона) и непараметрического (коэффициенты корреляции Кендалла) корреляционного анализа (табл. 3). Значимые линейные связи продуктов ПОЛ в ЛНП как исходного их уровня, так и после 1 и 2 ч инкубации с ионами Cu^{2+} , отмечены с уровнями общего ХС ($p < 0,0001$), ТГ ($p < 0,05$), ХС ЛВП ($p < 0,01$), уровнем систолического АД ($p < 0,005$), диастолического АД ($p < 0,004$), интенсивностью курения, измеряемой по числу выкуриваемых сигарет в неделю ($p < 0,002$) и индексом Кетле ($p < 0,05$). Установлена сильная линейная обратная зависимость ($p < 0,0001$) между изучаемыми

показателями ПОЛ и концентрацией антиоксидантов в ЛНП — α -токоферола и ретинола. Непараметрические коэффициенты корреляции в целом соответствовали параметрическим, но были несколько меньше (см. табл. 3).

Достоверность связей исходного и индуцированного уровней продуктов ПОЛ в ЛНП с факторами риска атеросклероза была оценена также с помощью мультивариантного *GLM*-анализа. В качестве зависимых переменных модель включала исходный и стимулированные катализаторами окисления уровни продуктов ПОЛ в ЛНП, в качестве независимых — показатели липидного профиля крови, АД, индекс Кетле, число выкуриваемых сигарет в неделю. Были выявлены сильные, статистически значимые независимые связи показателей ПОЛ в ЛНП, особенно устойчивости ЛНП к окислению, с параметрами липидного профиля крови — общего ХС, ТГ и ХС ЛВП (стандартизованный коэффициент B равен 0,381, 0,240 и $-0,265$ соответственно; $p < 0,001$), с интенсивностью курения (стандартизованный коэффициент B равен 0,215; $p < 0,01$) и с систолическим АД (стандартизованный коэффициент B равен 0,230; $p < 0,05$). Соответственно повышение уровней ХС и ТГ в крови, снижение уровня ХС ЛВП, повышение интенсивности курения и возрастание систолического АД независимо от других показателей связаны с повышением исходного и стимулированного уровней продуктов ПОЛ в ЛНП у мужчин.

Дисперсионный анализ показал, что вариабельность исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП на 24% обусловлена суммарной вариабельностью показателей ХС ЛНП (коэффициент детерминации 9%), ретинола в ЛНП, ХС ЛВП и интенсивности курения ($p < 0,0001$). В то же время вариабельность показателя устойчивости ЛНП к окислению *in vitro* на 36% обусловлена суммарной вариабельностью уровня ретинола в ЛНП (коэффициент детерминации 12,5%), ХС ЛНП, α -токоферола в ЛНП, интенсивности курения, ХС ЛВП и систолического АД ($p < 0,0001$).

Таблица 2. Исходный уровень продуктов ПОЛ в ЛНП, показатель их устойчивости к окислению (в нмоль МДА на 1 мг ЛНП) и концентрация в них антиоксидантов у мужчин в зависимости от наличия факторов риска ($M \pm \sigma$)

Группа мужчин	n	Время инкубации ЛНП при 37°C, ч			Антиоксиданты	
		0	1	2	α -токоферол	ретинол
Общая группа	305	7,36 \pm 2,91	16,11 \pm 6,17	22,06 \pm 6,18	9,28 \pm 3,71	0,52 \pm 0,25
Общий ХС:						
$\geq 5,2$ ммоль/л	214	7,78 \pm 2,99 ^a	16,87 \pm 6,43 ^a	22,85 \pm 6,15 ^a	8,81 \pm 3,37 ^a	0,51 \pm 0,25
$< 5,2$ ммоль/л	91	6,38 \pm 2,48	14,34 \pm 5,14	20,21 \pm 5,89	9,82 \pm 3,79	0,53 \pm 0,26
ТГ:						
$\geq 1,7$ ммоль/л	88	7,94 \pm 3,39	16,56 \pm 6,4	22,99 \pm 6,61	10,1 \pm 3,55	0,52 \pm 0,25
$< 1,7$ ммоль/л	217	7,19 \pm 2,78	15,84 \pm 6,13	21,47 \pm 5,87	9,64 \pm 3,11	0,52 \pm 0,25
ХС ЛВП:						
$\leq 1,0$ ммоль/л	32	7,95 \pm 2,88	16,23 \pm 5,76	24,86 \pm 8,14 ^b	6,45 \pm 3,48 ^b	0,55 \pm 0,31
$> 1,0$ ммоль/л	273	7,32 \pm 2,96	16,0 \pm 6,23	21,58 \pm 5,82	9,8 \pm 3,6	0,52 \pm 0,24
ХС ЛНП:						
$\geq 3,0$ ммоль/л	216	7,93 \pm 3,02 ^c	17,1 \pm 6,27 ^c	22,98 \pm 6,11 ^c	9,24 \pm 3,61 ^c	0,53 \pm 0,26
$< 3,0$ ммоль/л	89	5,89 \pm 2,15	13,2 \pm 5,0	18,85 \pm 4,86	10,4 \pm 3,85	0,52 \pm 0,25
АД:						
$\geq 140/90$ мм рт.ст.	141	7,98 \pm 2,92 ^d	17,61 \pm 5,86 ^d	23,8 \pm 6,73 ^d	8,66 \pm 3,55 ^d	0,4 \pm 0,21 ^d
$< 140/90$ мм рт.ст.	164	6,86 \pm 2,82	14,9 \pm 6,18	20,65 \pm 5,2	9,76 \pm 3,41	0,57 \pm 0,25
Индекс Кетле:						
$\geq 24,0$ кг/м ²	200	7,71 \pm 3,03 ^e	16,75 \pm 6,29 ^e	22,95 \pm 6,16 ^e	9,19 \pm 3,51	0,52 \pm 0,25
$< 24,0$ кг/м ²	105	6,66 \pm 2,55	14,72 \pm 5,65	20,19 \pm 5,74	9,34 \pm 3,12	0,52 \pm 0,25
Курящие мужчины	238	7,53 \pm 2,94	16,54 \pm 6,11 [§]	22,39 \pm 6,29	8,85 \pm 3,49	0,53 \pm 0,27
Некурящие мужчины	67	6,77 \pm 2,76	14,61 \pm 6,2	20,91 \pm 5,69	9,54 \pm 3,1	0,51 \pm 0,28

Примечание. ^a — $p < 0,001$ в сравнении с общим ХС $< 5,2$ ммоль/л; ^b — $p < 0,05$ в сравнении с ХС ЛВП $> 1,0$ ммоль/л; ^c — $p < 0,0001$ в сравнении с ХС ЛНП $< 3,2$ ммоль/л; ^d — $p < 0,01$ в сравнении с АД $< 140/90$ мм рт.ст.; ^e — $p < 0,01$ в сравнении с индексом Кетле $< 24,0$ кг/м²; [§] — $p < 0,05$ в сравнении с некурящими мужчинами.

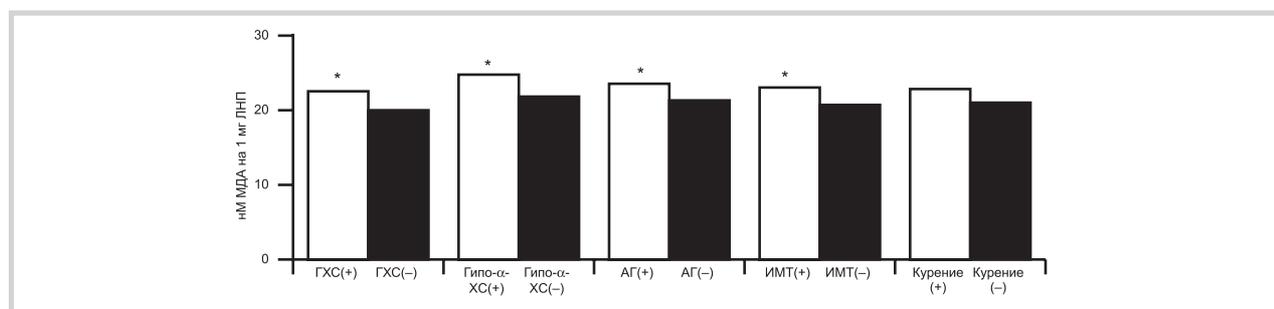


Рис. 2. Индуцированный Cu^{2+} уровень продуктов ПОЛ в ЛНП у мужчин 30—70 лет в зависимости от наличия у них факторов риска.

* — $p < 0,05$ в сравнении с отсутствием фактора риска.

Обсуждение

Уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, МДА и др.) в свежeweделенных ЛНП исследуется с целью оценки степени окислительной модификации ЛНП *in vivo*, в частности в крови. Однако в крови значительно окисленных ЛНП немного, а циркулируют так называемые “минимально окисленные” ЛНП. Основной же процесс клеточного окисления ЛНП *in vivo* происходит в сосудистой стенке артерий в присутствии высокой концентрации ионов металлов переменной валентности (Cu^{2+} и Fe^{2+}) [3]. Процесс окисления ЛНП *in vitro* также вызывается ионами меди. *In vitro* создается экспериментальная копия окисления

ЛНП *in vivo* и оценивается, насколько быстро и значительно ЛНП способны окисляться в организме. Таким образом, показатель устойчивости ЛНП к окислению позволяет судить о предрасположенности ЛНП к окислению и отражает их прооксидантно-антиоксидантный потенциал.

В настоящей работе впервые проведено популяционное исследование показателя устойчивости ЛНП к окислению у мужчин Новосибирска. Получены популяционные значения исходного и стимулированного катализатором окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП для мужчин 30—70 лет Сибирского региона.

В 2000 г. Т. Finkel и N. Holbrook опубликовали статью [8], в которой обсуждалось, что продукты ПОЛ в тече-

Таблица 3. Взаимосвязи уровней продуктов ПОЛ и витаминов в ЛНП, липидного профиля крови, АД, индекса Кетле и интенсивности курения у мужчин (коэффициенты корреляции Пирсона и Кендалла)

Показатель	Коэффициенты корреляции					
	Пирсона			Кендалла		
	продукты ПОЛ в ЛНП					
	исходно	через 1 ч	через 2 ч	исходно	через 1 ч	через 2 ч
α-Токоферол в ЛНП						
<i>r</i>	-0,116*	-0,211**	-0,372**	-0,101**	-0,139**	-0,237**
<i>p</i>	0,042	0	0	0,009	0	0
Ретинол в ЛНП						
<i>r</i>	-0,251**	-0,330**	-0,354**	-0,171**	-0,198**	-0,202**
<i>p</i>	0	0	0	0	0	0
Общий ХС						
<i>r</i>	0,307**	0,277**	0,285**	0,189**	0,183**	0,199**
<i>p</i>	0	0	0	0	0	0
ТГ						
<i>r</i>	0,118*	0,025	0,129*	0,143**	0,039	0,127**
<i>p</i>	0,047	0,671	0,030	0	0,324	0,001
ХС ЛВП						
<i>r</i>	-0,187**	-0,017	-0,159**	-0,120**	0,003	-0,097*
<i>p</i>	0,002	0,772	0,007	0,003	0,931	0,016
САД						
<i>r</i>	0,161**	0,174**	0,234**	0,120**	0,128**	0,162**
<i>p</i>	0,005	0,002	0	0,002	0,001	0
ДАД						
<i>r</i>	0,166**	0,169**	0,210**	0,138**	0,127**	0,155**
<i>p</i>	0,004	0,003	0	0	0,001	0
Индекс Кетле, кг/м²						
<i>r</i>	0,178**	0,127*	0,185*	0,136*	0,099*	0,157**
<i>p</i>	0,002	0,027	0,001	0	0,010	0
Курение, количество сигарет в неделю						
<i>r</i>	0,222**	0,203**	0,294**	0,134**	0,140**	0,121**
<i>p</i>	0,001	0,002	0	0,001	0	0,003

Примечание. САД — систолическое, ДАД — диастолическое АД. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

ние всей жизни человека постепенно накапливаются в организме и играют значительную роль в процессе его старения. Н. Tronel и соавт. [9] после обследования 175 здоровых людей заключили, что с увеличением возраста в крови и ЛНП повышаются концентрация липидных гидроперекисей и чувствительность ЛНП к окислению. Если сравнивать результаты исследования по оценке исходного и стимулированного катализатором окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП у мужчин 30—70 лет в целом с результатами, полученными в популяции мальчиков-подростков 14—17 лет, опубликованными нами ранее [10], то они значительно выше, поскольку велика разница в возрасте обследованных. Но в настоящей работе, несмотря на наличие тенденции к повышению уровней продуктов ПОЛ в ЛНП у мужчин от 30 к 60 годам, статистически значимой связи исследуемых показателей с возрастом мужчин не было выявлено.

Полученные нами данные о связи показателей процесса ПОЛ в ЛНП с некоторыми основными факторами риска атеросклероза свидетельствуют о независимых связях между этими показателями, особенно показателем устойчивости ЛНП к окислению, и ли-

пидным профилем крови, курением и уровнем систолического АД. Эти результаты не противоречат данным литературы. Так, ранее было показано, что у лиц с гиперхолестеринемией или дислипидемией устойчивость ЛНП к Cu^{2+} -зависимому окислению значительно ниже, чем у лиц с нормолипидемией [2, 11]. Авторы объяснили это тем, что ЛНП у таких пациентов обогащены линолевой и арахидоновой ПНЖК и бедны антиоксидантами. Нами также было зафиксировано, что у мужчин с гиперхолестеринемией уровень α-токоферола ниже, чем у мужчин без нее.

Обнаружено также, что у курящих мужчин устойчивость ЛНП к окислению ниже, чем у некурящих. Полученные нами данные совпадают с приведенными А. Senaidy и соавт. [12]. При обследовании 21 курящего и 38 некурящих молодых людей 18—26 лет авторы заключили, что курение сильно и положительно коррелирует с концентрацией липидных гидроперекисей. Возможным объяснением такого эффекта курения является снижение концентраций эндогенных антиоксидантов, таких как α- и γ-токоферол, β-каротин, ретинол и др., в результате истощения их запасов

при нейтрализации свободных радикалов, содержащихся в сигаретном дыме.

Известно, что при артериальной гипертензии повышена секреция ангиотензина II. Ранее S. Keidar и соавт. [13] показали, что инкубация ЛНП *in vitro* с ангиотензином II приводит к значительной окислительной модификации ЛНП. В связи с этим полученные нами данные о независимой связи исходного и стимулированного катализатором окисления уровней продуктов ПОЛ в ЛНП с уровнем систолического АД также вполне объяснимы и не противоречат данным литературы. В целом результаты мультивариантного линейного анализа свидетельствуют о независимом вкладе уровней общего ХС, ТГ, ХС ЛВП, курения и систолического АД в интенсивность процесса ПОЛ в ЛНП. Данные же, полученные в ходе дисперсионного анализа, подчеркивают значимость и отличительные особенности показателя устойчивости ЛНП к окислению от исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП. Так, вариабельность последнего в первую очередь обусловлена вариабельностью уровня ХС ЛНП. В то же время вариабельность показателя устойчивости ЛНП к окислению *in vitro* более выражена и обусловлена вариабельностью не только уровней антиоксидантов в ЛНП, но и интенсивности курения и уровня систолического АД.

Таким образом, в результате популяционного обследования мужчин 30—70 лет Новосибирска обнаружены независимые связи исходного уровня продуктов ПОЛ в ЛНП и показателя устойчивости ЛНП к окислению с некоторыми основными факторами риска атеросклероза.

Выводы

1. Определены значения уровня продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности и показателя их устойчивости к окислению в популяционной выборке мужчин Новосибирска. В качестве региональных ориентиров изученных пока-

зателей продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности представлены 10—90% отрезные точки их процентильного распределения (3,8—11,5, 7,7—24,3 и 14,3—29,4 нмоль малонового диальдегида на 1 мг белка липопротеинов низкой плотности соответственно).

2. Не отмечено связи исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности и показателя их устойчивости к окислению с возрастом мужчин.

3. Обнаружены связи исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности и показателя их устойчивости к окислению с уровнями антиоксидантов в липопротеинах низкой плотности, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, а также с курением, АД и индексом Кетле у мужчин.

4. Выявлены независимые связи исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности и показателя устойчивости липопротеинов низкой плотности к окислению с уровнями общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, курением и систолическим АД.

5. Вариабельность исходного уровня продуктов перекисного окисления липидов в липопротеинах низкой плотности на 24% обусловлена вариабельностью показателей холестерина липопротеинов низкой плотности, уровня ретинола в липопротеинах низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и интенсивности курения. Вариабельность показателя устойчивости липопротеинов низкой плотности к окислению *in vitro* на 36% обусловлена суммарной вариабельностью уровней ретинола в липопротеинах низкой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, α -токоферола в липопротеинах низкой плотности, интенсивности курения, уровня холестерина липопротеинов высокой плотности и систолического АД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в России. Кардиология 2003;1:12—15.
2. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. Nat Med 2002;8:1211—1218.
3. Osterud B., Bjorklid E. Role monocytes in atherogenesis. Physiol Rev 2003;83:1069—1113.
4. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000;7:48—62.
5. Esterbauer H., Jurgens G. Mechanistic and genetic aspects of susceptibility of LDL to oxidation. Cur Opin Lipidol 1993;4:114—124.
6. Рагино Ю.И., Душкин М.И. Простой метод исследования резистентности к окислению гепариносажденных β -липопротеинов сыворотки крови. Клинический журнал 1998;3:6—9.
7. Рагино Ю.И., Каптанова Е.В. Простой способ оценки концентрации витаминов E и A в липопротеинах низкой плотности. Клинический журнал 2002;12:11—14.
8. Finkel T., Holbrook N.J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 2000;408:239—247.
9. Tronel H., Antebi H., Felden F. et al. Low density lipoprotein ability to generate lipoperoxides in healthy subjects: variations according to age. Ann Nutr Metab 1997;41:160—165.
10. Денисова Д.В., Рагино Ю.И., Завьялова Л.Г., Никитин Ю.П. Устойчивость липопротеинов низкой плотности к окислению и ее связь с некоторыми факторами риска атеросклероза у подростков. Кардиология 2001;11:43—48.
11. Cominacini L., Pastorino A.M., Garbin U. et al. The susceptibility of low-density lipoprotein to *in vitro* oxidation is increased in hypercholesterolemic patients. Nutrition 1994;10:527—531.
12. Senaidy A.M., al Zahran Y.A., al Faqeeh M.B. Effects of smoking on serum levels of lipid peroxides and essential fat-soluble antioxidants. Nutrition and Health 1997;12:55—65.
13. Keidar S., Kaplan M., Hoffman A. et al. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated lipid peroxidation of low-density lipoprotein. Atherosclerosis 1995;115:201—215.

Поступила 03.09.04

Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования

С.А. ШАЛЬНОВА, А.Д. ДЕЕВ, Р.Г. ОГАНОВ, В.В. КОНСТАНТИНОВ, А.В. КАПУСТИНА, О.В. ВИХИРЕВА, С.С. ДАВЫДОВА, Н.Е. ГАВРИЛОВА

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава Российской Федерации; 101953 Москва, Петроверигский пер., 10

Pulse Rate and Cardiovascular Mortality of Men and Women in Russia. Results of Epidemiological Studies

S.A. SHALNOVA, A.D. DEEV, R.G. OGANOV, V.V. KONSTANTINOV, A.V. KAPUSTINA, O.V. VIKHIREVA, S.S. DAVYDOVA, N.E. GAVRILOVA

Research Center for Preventive Medicine; Petroverigsky per., 10, 101953 Moscow, Russia

Проведен анализ влияния частоты пульса на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность в выборке российских мужчин и женщин. Материалом для данной работы послужили результаты одномоментных и когортных исследований, проведенных в разные годы в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины Минздрава Российской Федерации по единому протоколу. Всего включены в анализ 10 109 мужчин и 4 668 женщин в возрасте 35 лет и старше. Наблюдение за смертностью составило в среднем 18 и 16 лет соответственно. Результаты анализа показали, что даже после коррекции на все учтенные факторы лица с ЧСС более 80 уд/мин имели достоверно более высокий риск как общей смертности (ОР 1,29, ДИ 1,17—1,41 и ОР 1,30, ДИ 1,05—1,61 соответственно для мужчин и женщин), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, ДИ 1,15—1,50 и ОР 1,63, ДИ 1,19—2,34) по сравнению с обследованными из тех, кто имел ЧСС менее 60 уд/мин. При сравнении выживаемости мужчин оказалось, что лица с ЧСС более 80 уд/мин живут на 7 лет меньше, чем с ЧСС менее 60 уд/мин. Аналогичный показатель для женщин составил 3,2 года соответственно. Связь между ЧСС и смертностью была особенно сильна при ЧСС более 80 в минуту (нижняя граница пятой квинтили). По-видимому, в настоящее время ЧСС 80—85 в минуту рассматривается как граница между нормальной и повышенной ЧСС.

Ключевые слова: частота пульса; смертность.

Aim. To assess relationship between pulse rate (PR) and cardiovascular and total mortality in samples of male and female population of Russia. *Material and methods.* Results of several cross-sectional and cohort studies carried out on different years by Research Center of Preventive Medicine of Ministry of Health of Russian Federation were pooled. Overall 10 109 men and 4668 women aged ≥ 35 years were followed for 18 and 16 years, respectively. *Results.* Even after adjustment for all registered risk factors subjects with PR exceeding 80 bpm compared with those with PR < 60 bpm had significantly higher risk of both total (relative risks 1.29 and 1.30, 95% confidence intervals 1.17—1.41 and 1.05—1.6, respectively). Survival of men and women with PR > 80 bpm was 7 and 3.2 years less than that of subjects with PR < 60 bpm, respectively. Relationship between PR and mortality was strongest at PR > 80 /min (lower boundary of the 5th quintile).

Key words: heart rate; mortality.

Kardiologia 2005;10:45—50

С давних времен врачи определяли пульс больного для оценки состояния здоровья и прогноза заболевания. Однако эта оценка полностью зависела от клинического опыта и знаний врача. Только сравнительно недавно, во второй половине прошлого столетия, были получены научные доказательства влияния этого жизненно важного показателя на прогноз жизни больного. Доказательства того, что частота сердечных сокращений (ЧСС) является фактором риска в общей

популяции, были получены в эпидемиологических наблюдательных исследованиях за последние два десятилетия. Эти исследования показали роль частоты пульса как независимого фактора риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистой смертности [1—8]. Так, в проспективном эпидемиологическом исследовании, в котором под наблюдением находились русские и американские мужчины, была выявлена достоверная связь ЧСС со смертностью от ИБС, сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин у мужчин обеих стран. После коррекции на факторы риска в обеих популяциях отмечалась ассоциация только с общей

смертностью, однако в русской популяции демонстрировались ассоциации и со смертностью от ИБС [8].

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о прогностическом значении не только частоты пульса в покое, но и variability ритма сердца и ЧСС при физической нагрузке [9].

На современном этапе рассматриваются несколько механизмов связи между ЧСС и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, в частности ЧСС может быть признаком нарушенного баланса автономной нервной системы, характеризующейся повышением симпатического тонуса и снижением вагальной активности [10, 11]. Предполагают, что влияние активности симпатической нервной системы может влиять на атерогенез [12]. В последние годы увеличивается число доказательств прямого влияния ЧСС на прогрессирование коронарного атеросклероза [13–16]. Так, A. Perski и соавт. [14, 15] наблюдали, что минимальная или средняя частота пульса при суточном мониторинговании сильно связана с общей тяжестью коронарного атеросклероза у молодых больных и что эта связь была независимой от установленных факторов риска.

В экспериментальных исследованиях на приматах было показано, что кормление обезьян насыщенными жирными кислотами приводило к повышению ЧСС и в 2 раза более высокой интенсивности развития атеросклероза по сравнению с животными, имеющими низкую ЧСС [13]. Кроме того, P. Kaplan и соавт. [16] замедляли развитие атеросклероза у обезьян путем уменьшения ЧСС, используя β -адреноблокаторы, независимо от изменения концентрации общего холестерина (ХС) или ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Таким образом, можно считать, что имеются доказательства, полученные как в популяционных исследованиях, так и в эксперименте, что ЧСС, вероятно, является детерминантой прогрессирования атеросклероза и его клинических манифестаций.

Кроме того, в эксперименте и у больных ИБС было показано, что снижение частоты пульса под влиянием β -адреноблокаторов при условии замедления частоты пульса более чем на 14 уд/мин приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности [10]. ЧСС является важным показателем, отражающим потребление кислорода миокардом: низкая ЧСС повышает порог ишемии, уменьшая клинические манифестации ИБС, поэтому ЧСС может быть как фактором риска в общей популяции, так и прогностическим фактором у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Это заставляет думать о том, что снижение ЧСС является желанной целью сердечно-сосудистой терапии.

Целью работы было изучение частоты пульса с точки зрения влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от всех причин в выборке российских мужчин и женщин.

Материал и методы

Материалом для данной работы послужили результаты одномоментных и когортных исследований, проводимых в разные годы в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины Минздрава Российской Федерации по едино-

му протоколу (исследование российских липидных клиник *MONICA*). Протокол исследования включал информацию о стандартных социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, измерении АД и частоты пульса, сердечно-сосудистом анамнезе, антропометрии и ЭКГ в покое в 12 стандартных отведениях и подробно описан ранее [17, 18]. Анализировались данные 10 109 мужчин и 4668 женщин в возрасте 35 лет и старше, принимавших участие в упомянутых выше исследованиях. Время наблюдения за смертностью составило максимально 27 лет (в среднем 18 лет) и 22 года (16 лет) для мужчин и женщин соответственно.

Статистический анализ данных проводился с помощью системы статистического анализа и извлечения информации *SAS* [19]. Использовались как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости (χ^2 , критерий *t* Стьюдента, критерий *F* Фишера). Кроме того, применялись методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры *SAS PROC GLM* (обобщенный линейный анализ) и модель выживаемости пропорционального риска (Кокса) в версии *PROC PHREG*. Анализ данных о смертности проводился в регрессионной модели пропорционального риска.

Результаты исследования

В табл. 1 представлены исходные значения факторов, характеризующих здоровье обследованных мужчин и женщин в квантилях частоты пульса. Наблюдаются достоверные положительные ассоциации между высокой ЧСС и АД, общим ХС, триглицеридами, наличием артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и ИБС как у мужчин, так и у женщин. Следует отметить, что у мужчин выявляются положительные ассоциации между высокой ЧСС и потреблением алкоголя и курением, в то время как у женщин — противоположные. В обеих половых группах частота пульса не зависела от возраста и индекса массы тела. Средние уровни ХС ЛВП не были зависимы от ЧСС в группе женщин и наблюдалась слабая U-образная зависимость в группе мужчин, однако у лиц с ЧСС больше 80 уд/мин были зарегистрированы наиболее высокие значения ХС ЛВП.

Результаты многофакторного анализа общей смертности у мужчин и женщин представлены в табл. 2. В анализ были включены возраст, курение в настоящее время и в прошлом, уровень образования, употребление алкоголя, общий ХС, триглицериды и ХС ЛВП, индекс массы тела, наличие гипертензии и ИБС. Оказалось, что при коррекции на все включенные в анализ факторы сохраняется прямая зависимость между частотой пульса и общей смертностью, т.е. чем выше ЧСС, тем выше смертность ($p < 0,0001$). Кроме того, можно заметить, что некоторое (статистически значимое) увеличение смертности от всех причин наблюдается уже при ЧСС 77–79 уд/мин. При частоте пульса больше 80 уд/мин риск умереть увеличивается на 30% для мужчин и женщин.

При анализе взаимосвязи ЧСС и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с коррекцией на

Критерии оценки данных при анализе

Образование	Высшее. Среднее. Ниже среднего
Курение	Никогда не курил. Курил в прошлом. Курит в настоящее время
Употребление алкоголя	Среднее потребление в пересчете на чистый этанол в граммах за последнюю неделю Никогда в течение последнего года Злоупотребляет — 25 г и более чистого этанола в день для мужчин и 12 г и более чистого этанола для женщин
Индекс массы тела	кг/м ² , в квинтилях распределения
Общий ХС	мг/дл: 1 — до 200; 2 — 200—250; 3 — выше 250
ХС ЛВП	мг/дл, в квинтилях распределения
Гипертония	АД \geq 140/90 мм рт.ст. или прием гипотензивных препаратов
Стенокардия напряжения	Определялась с использованием стандартного алгоритма по вопроснику [20]
Определенная ИБС	Перенесенный инфаркт миокарда. Типичная стенокардия напряжения по вопроснику. Ишемические изменения на ЭКГ покоя [20]

Таблица 1. Исходные значения факторов, характеризующих здоровье обследованных мужчин и женщин (в квинтилях частоты пульса)

Показатель	Мужчины (n=10 109)					Женщины (n=4668)				
	Частота пульса в покое, в минуту									
	<60	61—68	69—76	77—79	>80	<60	61—68	69—76	77—79	>80
Возраст, годы	48,4±0,2	48,6±0,1	48,3±0,2	48,6±0,2	48,5±0,2	50,85±0,2	51,3±0,38	51,0±0,2	51,9±0,2	51,4±0,3
САД, мм рт.ст.	133,2±0,6	134,9±0,4	137,3±0,5	137,7±0,6	146,3±0,5	137,9±0,7	139,0±0,9	140,65±0,7	142,9±0,7	146,3±0,9
ДАД, мм рт.ст.	85,7±0,3	88,1±0,2	89,9±0,3	91,0±0,34	94,1±0,3	83,3±0,4	84,9±0,5	86,2±0,4	86,7±0,4	88,9±0,5
Индекс массы тела, кг/м ²	25,8±0,1	26,1±0,1	26,2±0,1	26,0±0,1	26,0±0,1	28,0±0,1	28,4±0,2	28,4±0,1	28,6±0,1	28,7±0,2
Общий ХС, мг/дл	216,0±1,0	220,0±0,8	222,1±1,0	221,3±1,2	224,7±0,9	221,3±1,3	221,6±1,6	222,1±1,3	222,6±1,2	225,5±1,6
ТГ, мг/дл	110,7±2,1	116,9±1,6	124,7±2,1	125,4±2,4	125,8±1,8	100,9±2,8	108,8±3,3	102,2±2,7	104,6±2,5	108,0±3,3
ХС ЛВП, мг/дл	52,4±0,4	52,1±0,3	51,1±0,4	51,6±0,5	54,6±0,3	56,3±0,5	55,5±0,6	56,3±0,5	56,90±0,5	55,3±0,6
Курение, %	45,3	45,9	48,2	53,2	57,6	12,8	13,0	12,3	10,8	10,0
Алкоголь, мл/день	74,3±3,4	79,8±2,6	74,90±3,4	86,2±3,9	88,2±2,9	9,4±3,8	9,0±4,5	8,9±3,7	8,1±3,38	7,9±4,4
АГ, %	40,0	48,8	53,0	58,4	67,3	46,9	49,4	51,9	55,1	60,3
Стенокардия, %	5,4	5,4	5,6	6,5	6,4	9,4	9,5	9,1	11,6	11,5
Определенная ИБС, %	4,0	3,8	4,4	4,1	6,0	5,8	8,5	6,3	7,6	8,9

Примечание. САД, ДАД — систолическое и диастолическое АД; ТГ — триглицериды; АГ — артериальная гипертония; ХС — холестерин.

все факторы риска выявлена такая же зависимость, что и от общей смертности для мужчин (табл. 3). Вместе с тем у женщин наблюдается увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 1,5 раза уже при ЧСС больше 77 уд/мин.

Анализ выживаемости продемонстрировал, что ожидаемая продолжительность жизни мужчин 35 лет, с частотой пульса больше 80 уд/мин на 7 лет меньше, чем при ЧСС в покое, не превышающей 60 уд/мин (рис. 1 и 2). На рис. 3 и 4 представлены данные об ожидаемой продолжительности жизни и сердечно-сосудистой выживаемости для женщин 35 лет. Оказалось, что женщины с ЧСС больше 80 уд/мин живут на 3,2 года меньше, чем те, кто имеет ЧСС меньше 60 уд/мин. Таким образом, кривые выживаемости отражают тенденции, полученные при анализе относительного риска, даже после коррекции на факторы риска, влияющие на ЧСС.

Следует иметь в виду, что анализ выживаемости у женщин в зависимости от ЧСС несколько затруднителен, так как объем выборки не демонстрирует возможности полноценного анализа. Вместе с тем тенденции зависимости ЧСС и выживаемости у женщин аналогичны таковым у мужчин.

Обсуждение

Изучение частоты пульса в последние годы переживает своеобразный “ренессанс”, особенно если учитывать новые подходы, например изучение вариабельности ритма сердца [21, 22]. Более 25 лет назад J. Medalie и соавт. [23] показали, что повышенная ЧСС в покое является мощным и независимым предиктором кардиоваскулярной и общей смертности, даже принимая во внимание другие факторы риска. По данным 30-летнего проспективного Фремингемского иссле-

Таблица 2. Относительный риск смертности от всех причин для мужчин и женщин (многофакторная модель пропорционального риска Кокса)

Показатель	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин:				
61–68	1,02 (0,93–1,11)	0,7686	1,22 (0,98–1,53)	0,0719
69–76	1,01 (0,91–1,12)	0,8365	1,04 (0,85–1,28)	0,6943
77–79	1,16 (1,04–1,29)	0,0062	1,33 (1,10–1,60)	0,0029
>80	1,29 (1,17–1,41)	0,0001	1,30 (1,05–1,61)	0,0157

Таблица 3. Относительный риск смертности от сердечно-сосудистых причин для мужчин и женщин (многофакторная модель пропорционального риска Кокса)

Показатель	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
ЧСС, уд/мин:				
61–68	0,99 (0,87–1,13)	0,918	0,98 (0,65–1,34)	0,8202
69–76	1,05 (0,91–1,21)	0,5233	0,98 (0,70–1,35)	0,8831
77–79	1,19 (1,03–1,39)	0,0228	1,56 (1,17–2,80)	0,0027
>80	1,31 (1,15–1,50)	0,0001	1,63 (1,19–2,34)	0,0026

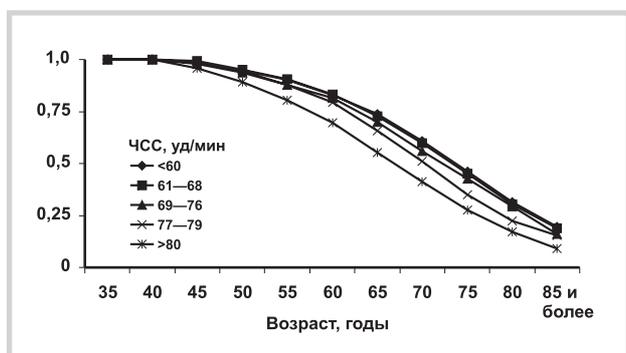


Рис. 1. Выживаемость в зависимости от частоты пульса (мужчины 35 лет).

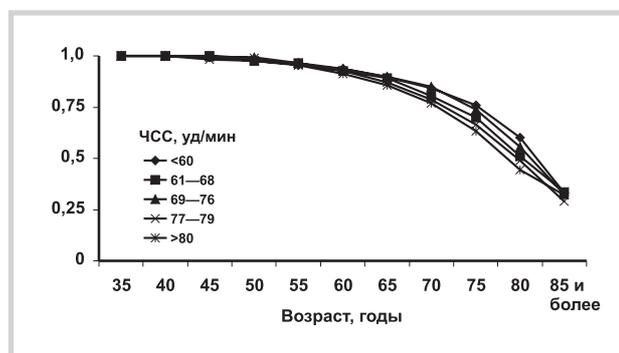


Рис. 3. Выживаемость в зависимости от частоты пульса (женщины 35 лет).

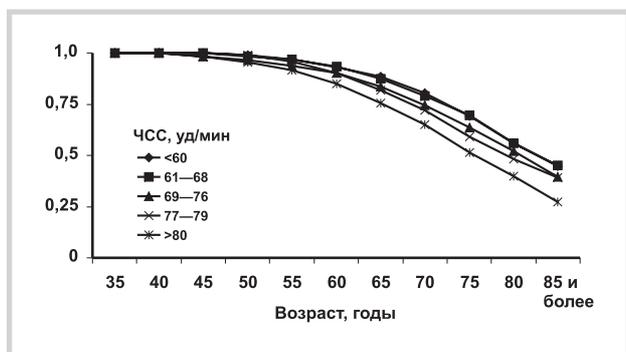


Рис. 2. Сердечно-сосудистая выживаемость в зависимости от частоты пульса (мужчины 35 лет).

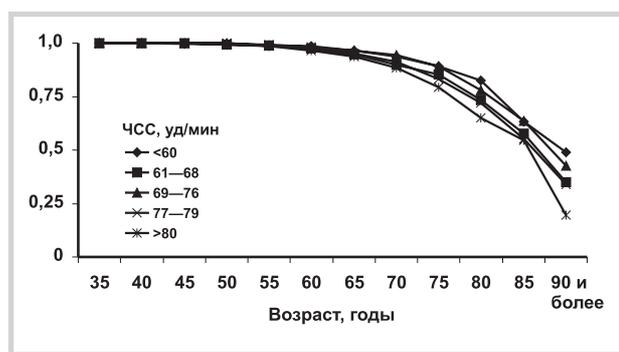


Рис. 4. Сердечно-сосудистая выживаемость в зависимости от частоты пульса (женщины 35 лет).

дования [2], ЧСС связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ИБС и общей смертностью, хотя риск был выше у мужчин, чем у женщин. Было установлено, что АД, липиды, курение, физическая активность, потребление алкоголя и другие известные факторы риска влияют на ЧСС. Вместе с тем в некоторых исследованиях [4] было показано, что ассоциации между ЧСС и смертностью от ИБС становятся незначимыми при многофакторном анализе контроля за курением, АД и массы тела.

В настоящем исследовании мы получили положительные ассоциации ЧСС с большинством факторов риска, в частности с курением, АД, общим ХС, ИБС, более выраженные у мужчин. Эти факторы способствуют прогрессированию атеросклероза, частично объясняя высокую смертность в российской популяции. Вместе с тем масса тела, ХС ЛВП и потребление алкоголя имеют U-образную зависимость со смертностью. Чтобы оценить независимый вклад ЧСС в смертность от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний в частности мы использовали многофакторную модель, в которую включались все указанные показатели. Как было показано ранее в исследовании российских липидных клиник, важным дискриминатором смертности в России является уровень образования, который также учитывался в модели [8]. Результаты нашего анализа демонстрируют, что даже после коррекции на все указанные факторы лица с максимальными значениями ЧСС (5-я квинтиль) имели достоверно более высокий риск как общей смертности (относительный риск — ОР — 1,29, доверительный интервал — ДИ — 1,17—1,41 и ОР 1,30, ДИ 1,05—1,61 соответственно для мужчин и женщин), так и сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,31, ДИ 1,15—1,50 и ОР 1,63, ДИ 1,19—2,34) по сравнению с обследованными из 1-й квинтили. При сравнении выживаемости лиц с различной ЧСС оказалось, что наименьшая продолжительность жизни отмечается у лиц с ЧСС больше 80 уд/мин. Высокая смертность в российской популяции позволила количественно оценить эти различия. Так, различия в продолжительности жизни у мужчин 35 лет составили 7 лет по сравнению с теми, кто имел ЧСС меньше 60 уд/мин, аналогичный показатель у женщин — 3,2 года соответственно. Полученные данные хорошо согласуются с результатами зарубежных исследований.

К сожалению, ЧСС в покое пока не включается в перечень факторов риска в международных рекомендациях, хотя предсказательная ценность ЧСС в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости была отмечена как в общей популяции [1, 24], так и среди лиц пожилого возраста [7, 25], в группах больных с артериальной гипертензией [25] или инфарктом миокарда [26]. Новые доказательства представлены в статье А. Diaz и соавт. [27], которые изучали прогностическую значимость ЧСС в покое в отношении общей и сердечно-сосудистой смертности в крупной когорте пациентов со стабильной ИБС в течение 15 лет наблюдения. В этом исследовании лучший прогноз у больных с низкой ЧСС не объяснялся протективным эффектом β -адреноблокаторов, поскольку прогностическая значимость ЧСС в отношении смертности отмечалась и среди участников, не принимавших β -адреноблокаторов.

Половые различия в связи ЧСС и смертности были обнаружены в ряде исследований, выполненных в общей популяции [24] и среди пациентов с инфарктом миокарда [26], в частности в большинстве исследований высокая ЧСС была слабым предиктором смерти от ИБС у женщин. Наше исследование также не лишено от этого недостатка, что объясняется недостаточной величиной изучаемой когорты женщин. Однако полученные данные четко показывают, что тахикардия является неблагоприятным признаком и у женщин и что фармакологическое снижение ЧСС целесообразно как для мужчин, так и для женщин. Потенциальным ограничением данного анализа, как и других исследований ЧСС как фактора риска сердечно-сосудистых событий, является однократное определение ЧСС в покое. Возможно, полученные результаты могут недооценивать истинную величину связи ЧСС и сердечно-сосудистого прогноза. Связь между ЧСС и смертностью была особенно сильной при ЧСС больше 80 уд/мин (нижняя граница 5-й квинтили). Хотя до сих пор нет данных о точных значениях нормальной ЧСС, в большинстве исследований, выполненных в общей популяции и в когортах больных артериальной гипертензией, ЧСС 80—85 уд/мин рассматривалась как граница между нормальной и повышенной ЧСС [28]. Граница 80 уд/мин соответствует ранее полученным в различных клинических условиях данным и подтверждает, что ЧСС в покое 80—85 уд/мин не может считаться нормой. Это означает, что лица с ЧСС, превышающей эти значения, возможно, нуждаются в фармакологическом снижении ЧСС.

β -Адреноблокаторы наиболее часто рекомендуются как препараты первого выбора при лечении ИБС. Кроме антиангинального эффекта, они способны снижать смертность и повторные инфаркты миокарда у больных, уже перенесших инфаркт [29]. ЧСС часто используют для оценки адекватной дозы β -адреноблокаторов. При этом рекомендуется снижение ЧСС до 55—60 уд/мин в покое. Однако в клинической практике эта цель часто недостижима из-за побочных эффектов препаратов. Кроме того, для применения β -адреноблокаторов имеется достаточное число противопоказаний. Влияние антагонистов кальция на ЧСС довольно трудно предсказать, при этом данные клинических исследований довольно малочисленны.

В исследованиях последних лет установлено, что ингибция ионных токов I_f играет ключевую роль в контроле ЧСС [30]. Ингибция ионных токов I_f приводит к замедлению частоты пульса, не влияя на другие показатели функции сердца. Вместе с тем брадикардический эффект имеет возможность уменьшить ишемию. В настоящее время синтезирован первый I_f ингибитор избирательного и специфического действия — ивабрадин, который, обладая урежающим пульс эффектом, в отличие от β -адреноблокаторов не оказывает негативного инотропного действия. Он не влияет также на атриовентрикулярную проводимость [31], что делает использование этого класса препаратов для лечения больных ИБС и у пациентов высокого риска весьма обещающим.

Несмотря на все изложенное выше, определение ЧСС пока что не стало неотъемлемой частью рутинной клинической практики. Врачи не хотят полагаться на этот параметр по двум причинам: во-первых, ЧСС

считается недостаточно воспроизводимым клиническим признаком; во-вторых, часто считают, что ЧСС является простым маркером симпатического тонуса, а не самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска, поэтому в комплексной стратегии оценки сердечно-сосудистого риска определению ЧСС уделяется так мало внимания. Однако представление о «транзиторной» природе тахикардии может быть ошибочным. По данным исследования [32], у лиц с гиперкинетическим типом гемодинамики, диагностированным в возрасте 32 лет, тахикардия регистрировалась в возрасте 6 и 22 лет. В

настоящее время существует множество доказательств того, что тахикардия — это не просто маркер других факторов сердечно-сосудистого риска; увеличение ЧСС вызывает дополнительное механическое повреждение сердца и сосудов. В заключение следует отметить, что в период ограничения финансовых возможностей системы здравоохранения ЧСС может и должна использоваться без дополнительных затрат для более точной стратификации пациентов по группам риска, нуждающимся в профилактических вмешательствах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Dyer A.R., Persky V., Stamler J. et al.* Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings of three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 1980;112:736–749.
2. *Kannel W.B., Kannel C., Paffenberger R.S., Cupples L.A.* Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–1494.
3. *Gillum R.F.* The epidemiology of resting heart rate in a national sample of men and women: associations with hypertension, coronary heart disease, blood pressure and other cardiovascular risk factors. *Am Heart J* 1988;116:163–174.
4. *Gillum R.F., Macus D.M., Feldman J.J.* Pulse rate, coronary heart disease and death: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am Heart J* 1991;121:172–177.
5. *Mensink G.B., Hoffmeister H.* The relationship between resting heart rate and all-cause? Cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J* 1997;18:9:1404–1410.
6. *Benetos A., Rudnichi A., Thomas F. et al.* Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52.
7. *Palatini P., Casiglia E., Julius S., Pessina A.C.* High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999;159:585–592.
8. *Shalnova S., Plavinskaya S., Williams D. et al.* The association of heart rate and mortality in Russian and US men aged 40–59. *Cardiovasc Risk Factors* 1997;7:1:36–42.
9. *Ellestade M.* Chronotropic incompetence of heart rate response to exercise (coronary parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996;93:1485–1487.
10. *Palatini P., Julius S.* Relevance of heart rate as a risk factor in Hypertension. *Cur Hyperten Rep* 1999;3:319–324.
11. *Hayano J., Sakakibara Y., Yamada M. et al.* Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation* 1990;Suppl 1:1217–1224.
12. *Alad B., Bjorkman J.A., Gustavson D. et al.* The role of sympathetic activity in atherogenesis: effect of β -blockade. *Am Heart J* 1988;116:322–327.
13. *Kaplan P.A., Manuck S.B., Clarkson T.B.* The influence of heart rate on coronary artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10:Suppl 2:S100–S102.
14. *Perski A., Hanstan A., Lindvall K., Theorell T.* Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988;116:1369–1373.
15. *Perski A., Olsson G., Landou C. et al.* Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesions in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 1992;123:609–616.
16. *Kaplan P.A., Manuck S.B., Adams M.R. et al.* Propranolol inhibits coronary atherosclerosis in behaviorally predisposed monkeys fed an atherogenic diet. *Circulation* 1987;76:1:1364–1372.
17. *Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др.* Ишемическая болезнь сердца, факторы риска и смертность среди мужского населения в связи с уровнем образования. *Кардиология* 1996;1:37–41.
18. *Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. и др.* Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1997;9:49–54.
19. *SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1, 2.* SAS Institute Inc. Cary NC USA 1990.
20. *Роуз Д., Блэкберн Г., Гиллум Р., Принеас Р.* Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. ВОЗ (Женева) 1984;223.
21. *Bigger J.T., Kleiger R.E.* Components of heart rates variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:4:208–215.
22. *Zbilut J.P., Lawson L.* Decreased heart rate variability in significant cardiac events. *Crit Care Med* 1988;16:1:64–66.
23. *Medalie J.H., Kahn H.A., Neufeld H.N. et al.* Five-year myocardial infarction incidence: Association of single variables to age and birthplace. *J Chron Dis* 1973;26:325–349.
24. *Menotti A., Mulder I., Nissinen A. et al.* Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol* 2001;54:680–686.
25. *Palatini P., Thijs L., Staessen J.A. et al.* Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Predictive value of clinic and ambulatory heart rate for mortality in elderly subjects with systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2002;162:2313–2321.
26. *Disegni E., Goldbourt U., Reicher-Reiss H. et al.* The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* 1995;48:1197–1205.
27. *Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C.* Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
28. *Palatini P.* Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs* 1999;57:713–724.
29. *The Beta-Blocker Pooling Project Research Group.* The Beta-Blocker Pooling Project (BBPP): subgroup findings from randomized trials in postinfarction patients. *Eur Heart J* 1988;9:8–16.
30. *Brown H., DiFrancesco D.* Voltage-clamp investigations of membrane currents underlying pacemaker activity rabbit sino-atrial node. *J Physiol* 1980;308:331–351.
31. *Fox K.* Selective and specific I_f channel inhibition in cardiology. SP 2004;64.
32. *Julius S., Krause L., Schork N.J. et al.* Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991;9:77–84.

Поступила 01.07.05

Современные возможности и показания к немедикаментозному лечению нарушений ритма сердца в детском возрасте

В. ВЕЙКУТИС, А. ПУОДЖЮКИНАС, Т. КАЗАКЕВИЧЮС, В. ШИЛЕЙКИС, Р. ЖАЛЮНАС, И. БЛУЖАС

Институт биомедицинских исследований Каунасского медицинского университета, клиника кардиологии Каунасской университетской больницы, Литва

Contemporary Nondrug Treatment of Heart Rhythm Disorders in Childhood: Potential and Indications

V. VEIKUTIS, A. PUODZIUKYNAS, T. KAZAKEVICIUS, V. SILEIKIS, R. ZALUNAS, I. BLUZHAS

Institute of Biomedical Investigations of Kaunas Medical University Kaunas University Cardiologist Clinic, Lithuania

В настоящее время основным методом диагностики нарушений ритма сердца (НРС) у детей является электрофизиологическое исследование (ЭФИ). Во время интракардиального ЭФИ можно точно установить механизм тахикардии, а также локализовать ее анатомо-патофизиологический субстрат. Чреспищеводное ЭФИ — менее информативный метод, зато более дешевый и простой в применении, особенно у амбулаторных пациентов, у которых требуется установить диагноз, подобрать медикаментозное лечение или оценить его эффективность. В последнее десятилетие широко применяющиеся операции транскатетерной радиочастотной абляции (РЧА) стали основным способом лечения НРС у детей и подростков, при недостаточной эффективности медикаментозной терапии. РЧА позволяет осуществить радикальную абляцию субстрата тахикардии, вводя интракардиальные электроды трансвенным или трансартериальным путем без вскрытия грудной клетки и наркоза. В Литве первые операции подобного рода начали проводить с 1991 г.

Материал и методы

Интракардиальное ЭФИ и РЧА осуществлялись во время одной процедуры по стандартной общепринятой методике. После предварительного местного обезболивания чаще всего пунктировалась левая бедренная вена, при необходимости — левая бедренная артерия. По методике Селдингера через кровеносные сосуды два—три электрода вводили в эндокардиальное пространство с рентгеноконтролем за их продвижением и местоположением. Дистальную управляемую часть электродов удавалось направить в центр аритмогенной зоны с точностью 1—2 мм. Диаметр электродов обычно составлял около 2,1 мм, но у пациентов детского возраста чаще всего использовали электроды уменьшенного (1,5 мм) диаметра. Процедура и последовательность исследования и лечения у детей и взрослых практически не различались, за исключением того, что детям до 12 лет процедура проводилась под наркозом. У детей до 4 лет иногда было трудно попасть абляционным электродом в определенные зоны сердца (левый желудочек, левое предсердие), так как у них кровеносные сосуды и пространство сердца значительно меньшего объема. Возможно ли достичь зону аритмии, можно определить только во время интракардиального ЭФИ, точно установив локализацию субстрата аритмии и оценив конкретные анатомические особенности сердца.

Результаты исследования

В клинике Каунасского медицинского университета в 1991—2003 гг. 199 пациентам детского возраста (3—16 лет) проведены 252 процедуры РЧА. Число операций РЧА пре-

вышало число пациентов, составляя по 1,27 процедуры на одного пациента. Это показывает, что не у всех больных удавалось полностью устранить причину тахикардии во время одной процедуры, в 53 случаях приходилось повторять РЧА, увеличивая зону воздействия, интенсивность РЧЭ, подбирать более подходящие электроды. Рецидивы чаще всего возникали при локализации дополнительных пучков проведения возбуждения в передне- или заднесепталной позиции и практически не отмечались при их локализации в свободной стенке левого предсердия. В 3 случаях было выявлено наличие двух пучков Кента, когда после успешной абляции первого причиной рецидива стало проявление активности второго пучка. Еще в 3 случаях была установлена сочетанная патология — атриовентрикулярная узловая тахикардия и пучок Кента. Возникновению рецидивов отчасти способствовала относительная осторожность при проведении процедуры из-за непосредственной близости узловых или проводящих структур и риска необратимого их повреждения. Полностью устранить причину НРС удалось у 172 (86,4%) из 199 пациентов. Частичный эффект был получен у 24 (12%) пациентов, в 3 случаях при локализации пучков Кента в той же передне- и заднесепталной позиции. В двух из них удалось модифицировать проведение по пучку (удлинить эффективный рефрактерный период пучка Кента более 300 мс), в третьем на ЭКГ осталась интермиттирующая Δ -волна, но тахикардия больше не возникала. В остальных случаях частичный эффект был получен при абляции тахикардии в правом и левом желудочках. Во всех случаях сохранилась более или менее выраженная экстрасистолия, но стабильная или пароксизмальная тахикардия не регистрировалась более 2 лет.

В 3 (1,5%) случаях, к сожалению, получить терапевтического эффекта не удалось. В одном случае из-за спазма бедренной артерии процедура была прекращена, во втором очаг желудочковой тахикардии находился в области трехстворчатого клапана, эффект не был получен после 3-кратной попытки и абляционное лечение было прекращено из-за риска повреждения клапана. Третий случай идентичен второму, только очаг эктопической тахикардии находился в области аортального клапана.

У детей чаще всего обнаруживались дополнительные пути проведения возбуждения, по этому поводу проведены 157 (62,3%) операций РЧА. Основные из них (62,8%) были манифестирующими, остальные — латентными. У пациентов, подвергшихся процедуре РЧА, относительно небольшое число составляли НРС по причине реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии — 46 (18,3%), что значительно отличалось от распространенности этого вида суправентрикулярной тахикардии у взрослых. По поводу эктопических желудочковых тахикардий и желудочковой экстрасистолии проведены 30 (11,9%) процедур РЧА, предсердных — 19 (7,6%).

В нашей клинике на 252 проведенные операции только в 3 (1,2%) случаях возникли осложнения: в 2 случаях — тромбоз бедренной артерии, в 1 — гемоперикард после

пунктирования межпредсердной перегородки. В экстренном порядке были проведены торакотомия и криодеструкция пучка Кента с последующим дренированием перикарда, после чего больной выздоровел.

Обсуждение

Анализ проведенных исследований показывает, что операции РЧА являются эффективным и необходимым способом лечения, радикально устраняющим причину возникновения НРС у пациентов детского возраста. Показания к применению процедуры РЧА при разного рода НРС примерно одинаковые: эпизоды клинической смерти (после реанимации), синкопальные состояния, хронические НРС, сопровождающиеся дисфункцией левого желудочка и нарушением гемодинамики, а также неэффективное или малоэффективное медикаментозное лечение. Эффективный рефрактерный период дополнительных путей проведения более 250 мс, устанавливаемый во время чреспищеводного ЭФИ, также являлся важным показанием к выполнению процедуры РЧА. Прямыми противопоказаниями или факторами риска могут быть возраст меньше 5 лет и масса тела пациента меньше 15 кг.

Эффективность медикаментозной терапии при разного рода НРС оценивается неоднозначно. Эктопическая предсердная тахикардия может устраняться антиаритмическими препаратами примерно у половины пациентов, а если терапия малоэффективна или неэффективна, чаще всего развивается дилатационная кардиомиопатия. Автоматическая атриовентрикулярная тахикардия также трудно контролируется антиаритмическими препаратами и может стать причиной возникновения кардиомиопатии или способствовать наступлению внезапной смерти. Положительный успех медикаментозного лечения предсердной тахикардии *re-entry* отмечается примерно в 40% случаев. По нашим наблюдениям, РЧА дает положительный и при этом стабильный эффект в 86% случаев. При реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии и синдроме Вольфа—

Паркинсона—Уайта РЧА эффективна соответственно в 98 и 92% случаев.

Осложнения при операциях подобного рода у детей обычно составляют около 3,2% и в основном зависят от опыта врачей и технического оснащения лечебного центра, в котором эти операции производятся. Например, в нашей клинике с 1991 по 2003 г. число осложнений уменьшилось с 4,8 до 1,4%.

В литературе описываются случаи возникновения острого дерматита, транзиторной эритемы как реакции на рентгеновское облучение, что, к сожалению, неизбежно при проведении процедуры РЧА. Риск изменения функционального состояния костного мозга, увеличения числа малигнизации легких, щитовидной железы, гематологической системы, тератогенного действия или формирования катаракты колеблется в пределах 0,0002—0,03% при более чем 1 млн наблюдений. Хотя в нашей клинике упомянутых выше осложнений не было, мы полностью согласны с мнением, что возможность их возникновения зависит от времени экспозиции флюороскопии и соответственно от опыта врачей.

Выводы

1. Операции радиочастотной абляции являются эффективным и первоочередным способом лечения, радикально устраняющим причину возникновения нарушения ритма сердца у пациентов детского возраста.

2. У части оперируемых больных по разным причинам не всегда удается получить стабильный эффект во время первой процедуры радиочастотной абляции, поэтому в некоторых случаях приходится ее повторять, увеличивая зону воздействия и интенсивность радиочастотной энергии.

3. Наиболее частой причиной нарушения ритма сердца, по которой проводится радиочастотная абляция у детей, являются дополнительные пути проведения возбуждения (пучки Кента).

Поступила 15.03.05

* * *

Эластичность и реактивность магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью

О.В. ИЛЮХИН, Е.Л. КАЛГАНОВА, Ю.М. ЛОПАТИН

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр

Elasticity and Reactivity of Large Arteries in Patients With Ischemic Heart Disease Complicated With Heart Failure

O.V. ILYUKHIN, E.L. KALGANOVA, YU.M. LOPATIN

Volgograd State Medical University; Volgograd Region Cardiology Center

Известно, что ухудшение эластических свойств магистральных артерий у больных артериальной гипертонией и атеросклерозом часто ассоциируется с высоким риском серьезных сердечно-сосудистых событий, в том числе летальных исходов. Патологические изменения эластичности магистральных артерий при хронической сердечной недостаточности (ХСН) мало изучены. В единичных исследованиях получены разноречивые данные о диагностической значимости оценки упругости артериальной стенки при

ХСН. В последние годы все большее распространение получает измерение скорости пульсовой волны (СПВ) как один из наиболее простых и достоверных методов изучения упругих свойств артерий эластического и мышечного типа. Целью нашего исследования явилось изучение изменений показателей эластичности магистральных артерий у больных ИБС, осложненной сердечной недостаточностью.

В исследование был включен 71 больной ИБС в возрасте от 36 до 80 лет (в среднем 56,2±1,9 года) со стенокардией напряжения I функционального класса (ФК) — 20, II ФК — 26, III—IV ФК (в среднем 3,2±0,2) — 25. ИБС сочеталась с ХСН I—IV ФК (NYHA). Все больные имели верифицированный диагноз ИБС (ранее перенесенный инфаркт миокарда, положительные результаты стресс-тестов и/или на-

личие доказанного коронарного атеросклероза при проведении коронароангиографии). Длительность ИБС составила в среднем $7,8 \pm 2,4$ года. В исследование включались больные артериальной гипертонией ($n=21$), но только при наличии у них нормальных значений АД (систолическое АД в среднем $122,2 \pm 2,1$ мм рт.ст., диастолическое — $78,9 \pm 1,1$ мм рт.ст.). У всех пациентов анализировали параметры систолической и диастолической функции левого желудочка, исследовали липидный спектр и электролитный состав крови, а также определяли СПВ по магистральным артериям. Полученные результаты сравнивали с показателями здоровых лиц соответствующего возраста без признаков сердечно-сосудистых заболеваний.

Исходно большинство больных ИБС находились на терапии β -адреноблокаторами (бисопролол, $n=41$, средняя доза $7,01 \pm 1,9$ мг/сут; или метопролол, $n=27$, $67,1 \pm 7,5$ мг/сут), пролонгированными нитратами ($n=44$), ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (эналаприл, $n=22$, средняя доза $11,3 \pm 1,7$ мг/сут; периндоприл, $n=24$, $3,7 \pm 0,4$ мг/сут; или лизиноприл, $n=17$, $6,8 \pm 1,1$ мг/сут). Антагонисты кальция и холестеринснижающие препараты не применялись. Дозы и распределение лекарственных средств в группах пациентов были сравнимыми, за исключением ингибиторов АПФ при I ФК стенокардии, при котором они применялись только в 3 случаях. Учитывая, что проводимое лечение могло повлиять на оцениваемые параметры, СПВ определяли на “чистом” фоне; β -адреноблокаторы и ингибиторы АПФ отменяли за 24 ч, нитраты не менее чем за 12 ч.

СПВ определяли с помощью автоматизированной компьютерной системы Colson по стандартной методике. Исследование проводили в положении испытуемого лежа при $21-22^\circ\text{C}$ на каротидно-фemorальном (эластический тип артерий — C_3) и каротидно-радиальном (мышечный тип — C_M) сегментах. По СПВ вычисляли “активный фактор” мышечного тонуса сосудистой стенки (C_3/C_M) и модуль упругости (показатель упругого сопротивления — E_M и E_3).

Реактивность магистральных артерий мышечного типа (*a. radialis*) в ответ на усиление кровотока определяли с помощью пробы с реактивной гиперемией. Манжеткой манометра для измерения АД путем увеличения давления более чем на 50 мм рт.ст. от исходного систолического АД или до исчезновения комплексов на лучевой артерии (при постоянной регистрации сфигмограммы на мониторе) на 3 мин пережималась плечевая артерия. Сразу после выпуска воздуха из манжетки манометра в течение первых 15–20 с определяли СПВ на участке *a. carotis* — *a. radialis* с последующим измерением через 3 мин.

В контрольной группе СПВ в артериях эластического типа составила $9,1 \pm 0,2$ м/с, в то время как при I ФК стенокардии — $9,6 \pm 0,3$ м/с, при II ФК — $10,2 \pm 0,3$ м/с ($p < 0,05$), при III–IV ФК — $10,8 \pm 0,2$ м/с ($p < 0,05$). Статистически достоверных изменений СПВ по артериям мышечного типа в сравнении с контрольной группой обнаружить не удалось. Следует отметить, что отношение C_3/C_M также было сопоставимым и для нормы составило $1,1 \pm 0,4$, для I и II ФК стенокардии — $1,0 \pm 0,05$, для III–IV ФК — $0,96 \pm 0,05$. Модуль упругости E_3 при I ФК стенокардии был равен $12,7 \pm 0,1$ тыс. дин, его превышение составило 17,5%, при II ФК — $12,6 \pm 0,3$ тыс. дин (+16,6%), при III–IV ФК — $16,6 \pm 1,2$ тыс. дин (+53,7%) по сравнению с контролем, который составил $10,8 \pm 0,4$ тыс. дин. Модуль упругости E_M у больных ИБС существенно не отличался от нормальных значений. При анализе эластических свойств магистраль-

ных артерий у больных ИБС в зависимости от выраженности ХСН было установлено, что СПВ в магистральных артериях эластического типа при всех ФК ХСН была достоверно выше, чем у здоровых лиц (в среднем на 14,7%; $p < 0,05$). Вместе с тем увеличения СПВ по мере нарастания ФК ХСН не было обнаружено. Так, C_3 для I ФК ХСН в среднем составила $10,5 \pm 0,4$ м/с, для II ФК — $10,9 \pm 0,6$ м/с, для III–IV ФК — $10,1 \pm 0,2$ м/с. По сравнению с контролем ($9,1 \pm 0,2$ м/с) у больных с I, II и III–IV ФК ХСН превышение показателей СПВ по артериям эластического типа составило 14, 19 и 11% соответственно. Модуль упругости E_3 оказался больше на 16% при I ФК ХСН, на 21% при II ФК и на 18% при III–IV ФК ХСН по сравнению с нормальными показателями, принятыми для этого возраста. Показатели СПВ и модуль упругости по артериям мышечного типа (C_M и E_M) были сопоставимы с их значениями в контрольной группе. Отношение C_M/C_3 достоверно различалось только у больных с III–IV ФК ХСН — $0,86 \pm 0,03$ при норме $1,01 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что, по данным корреляционного анализа, достоверных взаимосвязей между значениями СПВ в артериях эластического и мышечного типа, с одной стороны, и параметрами систолической и диастолической функции левого желудочка, липидным спектром и электролитным составом крови — с другой, не было обнаружено.

При проведении пробы с реактивной гиперемией были выявлены значительные изменения СПВ в лучевой артерии у больных ИБС по сравнению с контрольной группой. При этом данная реакция артерий мышечного типа в большей степени зависела от тяжести ХСН, чем от выраженности стенокардии. На фоне усиления кровотока в норме наблюдалось уменьшение СПВ на 19,7%, а при I ФК стенокардии напряжения СПВ снижалась только на 14,5%, при II ФК — на 9,2%, при III–IV ФК — на 11,2%. При корреляционном анализе была выявлена достоверная взаимосвязь между ФК стенокардии и относительным снижением СПВ при проведении пробы с реактивной гиперемией ($r=0,35$; $p < 0,05$). У 10 (14%) больных ИБС в ответ на усиление кровотока при выполнении пробы с реактивной гиперемией наблюдалось парадоксальное увеличение СПВ, а в контроле во всех случаях было отмечено уменьшение СПВ. Количество парадоксальных реакций возрастало по мере увеличения ФК стенокардии. При I ФК стенокардии этот феномен встретился у 2 пациентов, при II и III–IV ФК была выявлена высокая прямая корреляция между ФК ХСН и относительным снижением СПВ в лучевой артерии при проведении пробы реактивной гиперемией ($r=0,58$; $p < 0,05$), причем чем тяжелее был ФК ХСН, тем меньшим был ответ артерии на пробу с реактивной гиперемией: так, при I ФК ХСН снижение СПВ составило 13,8%, при II ФК — 10,6%, при III–IV ФК ХСН — только 3,1% (норма 19,7%). Количество парадоксальных реакций (14% случаев) также увеличивалось с утяжелением ФК ХСН: при I ФК они были отмечены у 1 пациента, при II ФК — у 4, при III–IV ФК — у 5 больных с ХСН.

Таким образом, у больных ИБС возрастание СПВ по артериям эластического типа зависело от выраженности ФК стенокардии напряжения. Показатели эластичности артерий мышечного типа могут не отличаться от нормы либо иметь незначительные изменения. Реактивность же магистральных артерий мышечного типа у больных ИБС в большей степени зависит от тяжести сердечной недостаточности, чем от выраженности стенокардии напряжения.

Поступила 12.07.04

Кардиологические аспекты периода постгоспитальной реабилитации реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом

А.Т. ПИМЕНОВ, М.В. ДУДАРЕВ, И.В. ЦЫПЛЯШОВА

Государственная медицинская академия, Республиканский диагностический центр, Ижевск

Cardiological Aspects of The Period of Posthospital Rehabilitation of Reconvalescents of Hemorrhagic Fever With Renal Syndrome

L.T. PIMENOV, M.V. DUDAREV, I.V. TSYPLYASHOVA

State Medical Academy, National Diagnostic Center, Izhevsk

Исследования последних лет показали, что у перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) наряду с разнообразными и стойкими почечными дисфункциями отмечаются изменения сердечно-сосудистой системы, некоторые важные аспекты которых пока не изучены.

Цель исследования — с помощью современных методов исследовать особенности состояния сердечно-сосудистой системы у лиц, перенесших ГЛПС, и оценить связь изучаемых параметров с уровнем АД.

Группу наблюдения составили 43 мужчины — реконвалесценты тяжелой формы ГЛПС — в возрасте 20–40 лет (в среднем $34,5 \pm 1,3$ года), не страдавших ранее артериальной гипертонией (АГ) и заболеваниями почек. В динамике диспансерного наблюдения (в течение 6 мес) пациентам проводилась эхокардиография и оценка функции эндотелия на ультразвуковом аппарате Aloka-4000. 18 реконвалесцентам ГЛПС перед выпиской из стационара проводили суточное мониторирование АД. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин (средний возраст $28,3 \pm 1,7$ года).

По данным суточного мониторирования АД, в группе пациентов, перенесших ГЛПС, были зарегистрированы более низкие, чем в контроле, значения показателя степени ночного снижения как систолического — САД ($5,47 \pm 1,58$ и $9,44 \pm 0,88\%$; $p < 0,05$), так и диастолического — ДАД — АД ($9,95 \pm 1,38$ и $15,21 \pm 1,32\%$; $p < 0,05$). Кроме того, отмечены повышенные значения показателя вариабельности САД в дневные часы по сравнению со здоровыми ($10,32 \pm 0,48$ и $8,62 \pm 0,51$ мм рт.ст.; $p < 0,01$). У перенесших ГЛПС даже через 6 мес после окончания острого периода наряду с повышенным уровнем АД (у 16% в границе “мягкой” АГ) фиксировались более низкое среднегрупповое значение фракции выброса — ФВ ($65,2 \pm 1,09$ и $69,07 \pm 1,44\%$; $p < 0,05$) на фоне увеличения конечного диастолического размера левого желудочка (КДР ЛЖ) ($51,0 \pm 0,74$ и $48,61 \pm 0,49$ мм; $p < 0,05$), а также сниженное среднегрупповое значение отношения скорости раннего трансмитрального потока к скорости потока предсердной систолы — E/A ($1,39 \pm 0,11$ и $1,93 \pm 0,13$; $p < 0,01$). Признаки бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ в этот период сохранялись у 16%, диастолической — у 12% обследованных. Недостаточная эндотелийзависимая вазодилатация — ЭЗВД (<10%) ко времени окончания госпитального этапа регистрировалась у 52%, через 2 и 6 мес — у 32 и 16% перенесших ГЛПС соответственно. По данным первого обследования, отмечена корреляция значений САД с ФВ ($r = -0,42 \pm 0,19$; $p < 0,05$), КДР ЛЖ ($r = 0,59 \pm 0,17$;

$p < 0,01$), ЭЗВД ($r = -0,52 \pm 0,18$; $p < 0,01$), ДАД с ФВ ($r = -0,71 \pm 0,15$; $p < 0,001$), КДР ЛЖ ($r = 0,58 \pm 0,17$; $p < 0,01$), E/A ($r = -0,57 \pm 0,17$; $p < 0,01$) и ЭЗВД ($r = -0,71 \pm 0,15$; $p < 0,001$); кроме того, выявлена связь значений E/A с ФВ ($r = 0,62 \pm 0,16$; $p < 0,001$) и КДР ЛЖ ($r = -0,50 \pm 0,19$; $p < 0,05$). Через 2 мес сохранялась связь между САД и ФВ ($r = -0,45 \pm 0,19$; $p < 0,05$), КДР ЛЖ ($r = 0,41 \pm 0,19$; $p < 0,05$), E/A ($r = -0,56 \pm 0,17$; $p < 0,01$) и ЭЗВД ($r = -0,52 \pm 0,18$; $p < 0,01$), а через 6 мес — корреляция САД с ФВ ($r = -0,64 \pm 0,18$; $p < 0,001$), КДР ЛЖ ($r = 0,50 \pm 0,18$; $p < 0,05$) и E/A ($r = -0,50 \pm 0,18$; $p < 0,05$); значения ЭЗВД коррелировали с ДАД ($r = -0,56 \pm 0,17$; $p < 0,01$).

Результаты суточного мониторирования АД указывают на повышенную “прессорную готовность” системы кровообращения у пациентов, перенесших ГЛПС, что может играть самостоятельную роль в формировании АГ у ряда реконвалесцентов. С одной стороны, нарушение функции сосудистого эндотелия в период поздней реконвалесценции ГЛПС также может иметь значение в развитии гипертензионного синдрома, по-видимому, за счет изменения эндотелийзависимой ауторегуляции сосудистого тонуса; с другой стороны, известно, что эндотелий сосудов наиболее рано повреждается при повышении АД, т.е. его можно рассматривать в качестве органа-мишени АГ. Результаты нашего исследования вносят дополнения в характеристику гипертензионного синдрома в период поздней реконвалесценции ГЛПС. Кроме того, нами было установлено, что период поздней реконвалесценции ГЛПС характеризуется признаками систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. Выявленные изменения могут быть обусловлены в первую очередь нарушением процессов активного расслабления, т.е. клеточного компонента релаксации; на это косвенно указывают восстановление диастолической функции миокарда у большей части перенесших заболевание к 6-му месяцу диспансерного наблюдения и корреляция параметров диастолической функции ЛЖ с уровнем АД (следует отметить, что пациенты с признаками гипертрофии ЛЖ в исследование не включались). Кроме того, выявленная при первом обследовании корреляция между параметрами систолической и диастолической функций ЛЖ согласуется с современной концепцией об их тесной функциональной сопряженности и патогенетической близости нарушений.

Таким образом, период поздней реконвалесценции ГЛПС характеризуется стойким гипертензионным синдромом, который формируется на фоне недостаточного ночного снижения АД и сочетается с нарушением ЭЗВД и признаками бессимптомной дисфункции (систолической и диастолической) ЛЖ.

Поступила 01.04.05

Сахарный диабет как проблема современной кардиологии

Т.Ш. ДЖАХАНГИРОВ

НИИ кардиологии им. Д.М. Абдуллаева, Баку, Республика Азербайджан

Diabetes Mellitus as a Problem of Modern Cardiology

T.SH. DZHAKHANGIROV

D.M. Abdullaev Research Cardiology Institute, Baku, Azerbaijan

Сахарный диабет (СД) 2-го типа — весьма распространенная болезнь, приводящая к росту сердечно-сосудистой заболеваемости. Большинство неблагоприятных эффектов СД реализуется через воздействие на сердечно-сосудистую систему. В условиях СД атеросклеротические процессы получают “ускорение”, причем это характерно для больных всех возрастных групп. Имеющиеся данные свидетельствуют о сохранении связи между риском ишемической болезни сердца и уровнем глюкозы на протяжении развития всего спектра нарушений углеводного обмена. По сравнению с целой популяцией пациенты с СД характеризуются более высоким уровнем смертности в острую фазу инфаркта миокарда, в раннем и позднем постинфарктных периодах. Первичная профилактика ишемической болезни сердца у больных СД должна предусматривать лечение артериальной гипертонии, дислипидемии, гипергликемии. К средствам профилактики повторных коронарных осложнений в постинфарктном периоде у пациентов с СД относятся использование ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, тактики жесткого контроля за гликемией.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца.

Type II diabetes is a highly prevalent condition closely related to current rise of incidence of cardiovascular diseases. Most of unfavorable effects of diabetes are realized through impact on cardiovascular system. Diabetes accelerates processes of atherogenesis in all age groups. Available data indicate that linkage between coronary risk and blood glucose level exists throughout the whole spectrum of alterations of carbohydrate metabolism: from norm through impaired glucose tolerance to diabetes. Compared with general population patients with diabetes have higher mortality in acute phase of myocardial infarction as well as in early and late postinfarction period. Primary prevention of ischemic heart disease in patients with diabetes should include abolition of hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia. Measures of primary prevention comprise the use of aspirin, β -adrenoblockers, angiotensin converting enzyme inhibitors and strict control of glycemia.

Key words: diabetes; heart failure; ischemic heart disease.

Kardiologiya 2005;10:55—61

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД), или сахарный диабет (СД) 2-го типа, — весьма распространенное заболевание. Например, среди белого населения США распространенность ИНСД достигает 8% и ожидается дальнейший рост заболеваемости. Это связано с постепенным старением популяции и увеличением числа лиц с ожирением. Так, если в 1960 г. оно выявлялось у 24% американской популяции, то к 1990 г. — уже у 35%. Ожирение в свою очередь является одним из ведущих факторов риска развития СД 2-го типа. С учетом того, что рост заболеваемости ИНСД идет параллельно увеличению доли лиц, страдающих ожирением, можно говорить о суммировании атерогенного потенциала этих двух факторов риска развития атеросклероза [1]. Важно осознавать генетическую подоплеку надвигающейся эпидемии СД: риск ИНСД у ближайших родственников больного достигает 50%, что может обеспечить распространение заболевания.

ИНСД представляет собой общее название нескольких заболеваний, обусловленных инсулинорезистентностью и относительным дефицитом инсулина. Как правило, проявления ИНСД нарастают медленно и постепенно, а осложнения развиваются позже и среди них преобладают поражения крупных сосудов, что делает СД 2-го типа значимым фактором риска развития атеросклероза [2]. Увеличение распространенности ИНСД неминуемо приведет к росту сердечно-сосудистой заболеваемости. Все это в немалой степени способствовало существенному переосмыслению проблемы СД — заболевания, которое раньше рассматрива-

лось исключительно как проблема нарушения метаболизма глюкозы. Сегодня стало очевидным, что большинство неблагоприятных эффектов СД реализуется через воздействие на сердечно-сосудистую систему и именно сердечно-сосудистая патология ответственна за большинство случаев смерти пациентов с СД [3]. Иными словами, проблема СД вышла за рамки чисто эндокринологической и стала одной из актуальнейших кардиологических проблем.

Атеросклеротические поражения оказывают наибольшее влияние на структуру заболеваемости и смертности при СД. На долю атеросклеротических событий приходится до 75% всех госпитализаций из-за диабетических осложнений и до 80% всех случаев смерти лиц, страдающих СД, при этом до $\frac{3}{4}$ смертельных исходов от сердечно-сосудистых осложнений СД приходится на ИБС, $\frac{1}{4}$ — на церебральные или периферические сосудистые заболевания. Для сравнения: в остальной популяции только 30% смертельных случаев происходят из-за атеросклеротических осложнений [4].

Заболеваемость и смертность по причине ИБС у пациентов с ИНСД. В условиях СД атеросклеротические процессы получают “ускорение”, причем это характерно для больных всех возрастных групп. Клинические проявления атеросклероза зачастую представлены уже к моменту постановки диагноза СД. Атеросклероз коронарных артерий при СД имеет ряд особенностей. Как правило, преобладает диффузный и множественный характер поражения [5], с тяжелым поражением как дистального, так и проксимального коронарного русла [6], повышенной склонностью к изъязвлению и разрыву атеросклеротических бляшек по сравнению с общей популяцией больных ИБС [7].

Клиническая взаимосвязь между СД, гипергликемией и ИБС интенсивно изучалась на протяжении многих лет. У Фремингемском исследовании было показано, что у боль-

© Т.Ш. Джахангиров, 2005

© Кардиология, 2005

ных СД отмечается 2–3-кратное повышение риска развития атеросклеротического поражения по сравнению с лицами без СД [8]. Данные этого исследования указывают также на то, что у женщин, страдающих СД, происходит утрата их “биологической защиты” от ИБС, поскольку частота смертельных случаев, связанных с ИБС, у них была сопоставима с таковой у мужчин с СД. Виспытании *MRFIT* (Multiple Risk Factor Intervention Trial) более 5000 мужчин (из около 350 тыс. скринированных) имели СД. Медиана наблюдения составила 12 лет [9]. Для каждого возрастного диапазона и количества имеющихся факторов риска больные СД имели повышение абсолютного риска смерти по причине ИБС более чем в 3 раза по сравнению с лицами без СД. В Финском исследовании (Finnish study) при 7-летнем наблюдении было показано, что риск развития инфаркта миокарда у пациентов с СД без инфаркта миокарда в анамнезе такой же, как у пациентов без СД, но уже перенесших один инфаркт миокарда [10]. Результаты этого исследования нашли отражение в последних рекомендациях Американской диабетической ассоциации, согласно которым пациентам с СД следует вести так же, как и лиц с установленным диагнозом ИБС.

Потенцирование основных факторов риска ИБС на фоне СД. Частое обнаружение у пациентов с СД известных факторов риска ИБС (артериальной гипертензии, дислипидемии, прокоагулянтного статуса, ожирения) [11] в немалой степени затрудняет эпидемиологическую оценку распространенности ИБС среди этой популяции пациентов. На момент постановки диагноза ИНСД примерно у каждого второго пациента уже имеется артериальная гипертензия, у каждого третьего — гиперхолестеринемия. Как было показано в испытании *MRFIT* (Multiple Risk Factor Intervention Trial), классические факторы риска сердечно-сосудистой смертности у лиц без СД (уровень холестерина ≥ 200 мг/дл, систолическое АД ≥ 120 мм рт.ст., курение) продолжают “действовать” и у пациентов с СД [9]. При этом максимально высокий уровень сердечно-сосудистой смертности отмечался у лиц с СД, причем это было характерно для всех обследованных групп риска. Таким образом, результаты испытания *MRFIT* подтвердили наличие синергизма между СД и другими факторами риска ИБС, когда любая комбинация указанных факторов риска в условиях СД ассоциируется с резким повышением уровня сердечно-сосудистой смертности по сравнению с лицами без СД.

Наиболее убедительные данные об усилении влияния СД на факторы риска развития ИБС были получены в испытании *UKPDS* (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [12]. В этом крупном исследовании приняли участие 3055 пациентов среднего возраста с недавно диагностированным ИНСД. Анализ полученных данных показал, что при СД риск развития ИБС зависит от исходного уровня холестерина липопротеидов низкой (ЛНП) и высокой (ЛВП) плотности, гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*), систолического АД, анамнеза курения. Уровень *HbA1c* выше 6,2% был сопряжен с ростом риска макрососудистых заболеваний, при этом на каждый 1% повышения содержания *HbA1c* риск ИБС увеличивался на 11%.

Гликемия как независимый фактор риска атеросклероза. Как было сказано выше, ИНСД в большинстве случаев ассоциируется с рядом традиционных факторов риска ИБС. Тем не менее заболеваемость и смертность по причине ИБС у пациентов с СД превышают ожидаемые уровни исходя из простого суммирования рисков. Этот “избыток” риска ИБС при СД, по-видимому, обусловлен именно непосредственным влиянием гипергликемии на атеросклеротический процесс. Убедительные данные в этом отношении были получены в испытании San Antonio Heart Study, где был показан прямолинейный характер связи между гликемией и сердечно-сосудистой смертностью [13]. В этом исследовании пациенты с СД в верхнем квартиле уровня глюкозы натощак имели риск сердечно-сосудистой смертности в 4,7

раза выше, чем пациенты из первых двух квартилей. Данное повышение риска сохранялось с учетом поправки на остальные потенциальные факторы риска. Следует отметить, что стойкая ступенчатая зависимость риска сердечно-сосудистой смертности от степени гипергликемии была установлена и для лиц с СД 1-го типа [14].

Имеющиеся данные свидетельствуют о сохранении связи между риском ИБС и уровнем глюкозы на протяжении развития всего спектра нарушений углеводного обмена — от нормы через нарушенную толерантность к глюкозе до СД [15]. Согласно данным когортного исследования Rancho Bernardo, риск развития инфарктов миокарда и инсультов находится в положительной зависимости от толерантности к глюкозе, причем это справедливо как для мужчин, так и для женщин.

Несмотря на установление в указанных исследованиях мощного влияния глюкозы на прогноз, все они не дали какой-либо информации о воздействии глюкозы непосредственно на состояние сосудистой стенки. В ряде исследований [16, 17] посредством использования ультразвука оценивалась толщина интимы—медии каротидных артерий. Было показано, что этот параметр достоверно коррелирует с факторами сердечно-сосудистого риска и вероятностью возникновения ИБС.

Резистентность к инсулину как фактор риска атеросклероза. Почти у всех больных с СД и факторами риска ИБС выявляется резистентность периферических тканей к действию инсулина. При этом гиперинсулинемия может оказаться ключевым звеном, связывающим гипергликемию и сердечно-сосудистую патологию [18]. Этот симптомокомплекс получил название “синдром инсулинорезистентности”, “метаболический синдром” или “синдром X”. Несмотря на то что генетический маркер данного синдрома не определен, тканевая резистентность к усвоению глюкозы обнаружена всеми исследователями. Значение синдрома X состоит в том, что у пациентов даже с легкой непереносимостью глюкозы повышен риск атеросклеротических заболеваний, обусловленных сопутствующими нарушениями АД и обмена липидов. Коррекцию этих нарушений следует производить на этиологическом уровне синдрома, а именно резистентности к инсулину. Инсулинорезистентность, которая может наблюдаться за 8–10 лет до развития СД, приводит к компенсаторной гиперинсулинемии, которая в свою очередь запускает целый “каскад” патологических механизмов, ведущих к развитию артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения.

В ряде исследований показано, что гиперинсулинемия сама по себе является независимым предиктором риска развития сердечно-сосудистой патологии. Например, в крупном исследовании *IRAS* (Insulin Resistance Atherosclerosis Study), в котором приняли участие 1625 пациентов с асимптомной гипергликемией и клинически выраженным СД, а также здоровые лица с нормальной толерантностью к глюкозе, было выявлено, что резистентность к инсулину коррелирует с риском развития атеросклероза [19].

Другие данные предполагают, что эндогенный инсулин сам по себе, т.е. без “привлечения” резистентности к его действию, способен воздействовать на сердечно-сосудистую систему. Так, в рамках исследования по типу случай — контроль в течение 5 лет наблюдались более 2000 мужчин, исходно не имевших СД и клинических проявлений ИБС [20]. Пациенты, у которых за время наблюдения произошло хотя бы одно неблагоприятное событие по причине ИБС, исходно имели более высокую концентрацию инсулина (на 18%), чем лица контрольной группы.

Прогноз заболевания в постинфарктном периоде. По сравнению с популяцией в целом пациенты с СД характеризуются более высоким уровнем смертности в острую фазу инфаркта миокарда, в раннем и позднем постинфарктном периоде при стертном болевом синдроме. В связи с этим особую важность приобретает раннее обследование пациен-

тов с СД для исключения ИБС. Признаки клинически выраженной ИБС выявляются у 5–15% пациентов, у которых СД протекал без сосудистых осложнений, у 20–60% пациентов с поражением сонных артерий или периферических сосудов и у большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью [21]. Как известно, вероятность смертельного исхода после инфаркта миокарда во многом определяется тяжестью дисфункции левого желудочка, основным фактором неблагоприятного прогноза является ремоделирование левого желудочка, точнее, его характер и временное течение. В условиях СД многочисленными факторами способны усугублять течение этого патологического процесса. Наличие у пациентов с СД “немой” ишемии миокарда, диабетическая кардиомиопатия, артериальная гипертензия и дисфункция вегетативной нервной системы [22] — это состояния, которые могут оказывать неблагоприятное влияние на сохранившиеся жизнеспособные участки миокарда, являющиеся основной точкой приложения ремоделирования [23]. В свою очередь эндотелиальная дисфункция может нарушать коронарную перфузию и провоцировать возникновение ишемии миокарда [24]. Помимо этого, при СД отмечается задержка развития коллатерального кровотока [25].

Метаболические изменения, наблюдаемые при СД, также могут способствовать ухудшению прогноза в постинфарктном периоде. Резистентность к инсулину приводит к нарушению утилизации кардиомиоцитами свободных жирных кислот. Обычно при ишемии на поверхности кардиомиоцитов происходит повышение экспрессии белка *GLUT-4* — зависящего от инсульта транспортера глюкозы, что в норме приводит к активизации гликолиза и выработке молекул АТФ. В условиях СД повышенный внутриклеточный уровень свободных жирных кислот тормозит активность *GLUT-4* и поступление глюкозы в клетку. Вследствие этого субстратного изменения происходит снижение эффективной продукции молекул АТФ и создаются предпосылки к образованию свободных радикалов кислорода, что в свою очередь нарушает сократимость левого желудочка [26].

Возможно, именно эти факторы ответственны за увеличение в 2 раза риска смерти у пациентов с СД, что было продемонстрировано в испытаниях по оценке эффективности ингибиторов рецепторов *Pb/IIIa* тромбоцитов у пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без патологических зубцов *Q* (*PURSUIT* и *PRISM PLUS*). Уровень 7- и 30-дневной смертности у пациентов с СД и нестабильной стенокардией был сопоставим с таковым у лиц с инфарктом миокарда с патологическими зубцами *Q*, но не имевших СД [27, 28].

Первичная профилактика ИБС у больных СД

Контроль гипергликемии. В ряде исследований определялась возможность снижения риска развития ИБС при достижении жесткого метаболического контроля. В исследовании *DCCT* (*Diabetes Control and Complications Trial*) 1441 пациент с СД 1-го типа (средний возраст 27 лет), без признаков ретинопатии был рандомизирован в группу жесткого контроля гликемии (с помощью наружного дозатора инсулина или инъекций инсулина 3 раза и более в сутки) и группу стандартной инсулинотерапии (одно- или двукратные инъекции инсулина) [29]. В течение 6,5 лет проспективного наблюдения пациенты регулярно обследовались с целью выявления у них микро- и макрососудистых осложнений. Спустя 5 лет в группе интенсивной инсулинотерапии кумулятивная частота случаев ретинопатии оказалась на 50% ниже, чем в группе стандартной инсулинотерапии ($p < 0,001$), а макрососудистых осложнений — на 41% (недостаточно). В менее крупном исследовании *VA Study* (*Veterans Affairs*) влияние гликемического контроля оценивалось у пациентов с СД 2-го типа. При этом вновь между группами с различной интенсивностью контроля за гликемией не было выявлено достоверных различий в частоте сердечно-сосудистых осложнений [30].

Тем не менее оба исследования имели ряд существенных ограничений, например недостаточную статистическую мощность, связанную с небольшим числом развившихся за время наблюдения поражений крупных сосудов, что не позволило установить достоверных различий между группами сравнения.

Наконец, в крупном испытании *UKPDS* (уже с необходимой статистической мощностью) была продемонстрирована лишь тенденция к снижению частоты инфаркта миокарда на фоне жесткого контроля гликемии [31]. В этом исследовании 3867 пациентов с недавно диагностированным ИНСД были рандомизированы в группы интенсивной (диета в сочетании с сахарснижающими препаратами для приема внутрь или инсулином) или стандартной терапии. Исходно у участников испытания регистрировались достаточно низкая распространенность ИБС, в среднем они имели минимальное количество факторов риска. Наблюдение осуществлялось на протяжении 10 лет. Как и в исследовании *DCCT*, в группе интенсивной терапии отмечалась достоверно меньшая частота развития макрососудистых осложнений. Что касается макрососудистых осложнений (в частности, инфаркта миокарда), то различия между группами сравнения максимально близко приблизились к пределу достоверности ($p = 0,052$).

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с СД.

Присоединение артериальной гипертензии к СД еще больше увеличивает и без того исходно высокий риск ИБС и способствует развитию и прогрессированию микроальбуминурии и ретинопатии у пациентов с СД. Роль антигипертензивной терапии в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с СД, как и в популяции в целом, еще недостаточно изучена.

В двух недавних исследованиях — *FACET* (*Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events randomized trial*) и *ABCD* (*Appropriate Blood Pressure Control in diabetes*) — сравнивались эффекты ингибиторов АПФ и антагонистов кальция у пациентов с ИНСД [32, 33]. В этих испытаниях было выявлено преимущество ингибиторов АПФ над антагонистами кальция дигидропиридинового ряда по влиянию на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Согласно данным этих исследований, применение антагонистов кальция у пациентов с СД не только неэффективно, но у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых событий даже может оказывать неблагоприятное действие. В настоящее время ингибиторы АПФ принято считать средствами первого ряда в лечении артериальной гипертензии у пациентов с СД. Тем не менее необходимо быть аккуратным при интерпретации результатов этих сравнительно небольших испытаний, в которых сердечно-сосудистые неблагоприятные исходы не были заявлены в качестве первичных точек.

В более тщательно спланированных исследованиях, таких как *UKPDS* и *Syst-Eur* (*Systolic Hypertension in Europe Trial*), не было получено подтверждения результатов двух указанных выше исследований. Согласно объединенным данным испытаний *UKPDS* и *Syst-Eur*, ингибиторы АПФ и антагонисты кальция при лечении артериальной гипертензии у пациентов с СД были одинаково эффективными [34]. Так, в *UKPDS* у 1148 пациентов с артериальной гипертензией и СД каптоприл и ателнолол в равной степени обеспечивали надлежащий контроль за уровнем АД и приводили к одинаковому снижению риска поражения крупных сосудов [35]. В группе более жесткого контроля АД отмечалось недостоверное снижение частоты возникновения инфарктов миокарда (на 21%) и риска фатальных и нефатальных инсультов (на 44%) по сравнению с группой менее жесткого контроля АД. Хотя в испытании *UKPDS* в подгруппе жесткого контроля АД было достигнуто снижение его уровня до 144/82 мм рт.ст., тем не менее данные испытаний *Syst-Eur* [36] и *HOT* (*Hypertension Optimal Treatment*) [37] указывают на возможность еще большего снижения риска

сердечно-сосудистых осложнений при достижении меньшего уровня АД. Недавно проведенный анализ участников испытания *ARIC* (Atherosclerosis Risk in Communities), исходно не имевших признаков СД, показал отсутствие у ингибиторов АПФ, антагонистов кальция и тиазидных диуретиков “способности” повышать риск развития в дальнейшем СД, чего не скажешь о β-блокаторах, при использовании которых повышение риска СД составило 28% [38].

Лечение дислипидемии у пациентов с СД. Ключевая роль диабетической дислипидемии в ускоренном развитии атеросклероза у пациентов с ИНСД указывает на первостепенную важность терапевтических мероприятий, направленных на коррекцию нарушений липидного обмена. Несмотря на то что поддержание нормального уровня глюкозы, по видимому, не приводит к существенному снижению риска поражения крупных сосудов, тем не менее эта мера позволяет снизить тяжесть дислипидемии и риск атеросклероза. Таким образом, пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или клиническим СД, а также лиц с отягощенным по ИНСД семейным анамнезом следует приравнивать к пациентам, уже имеющим атеросклеротические поражения или находящимся в группе высокого риска их развития и давать им четкие инструкции по модификации образа жизни. Даже несмотря на то что у пациентов с ИНСД уровень ЛНП находится в пределах нормы, применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы сопровождается снижением коронарного риска [39]. Как известно, основной эффект производимых фиброевой кислоты заключается в коррекции гипертриглицеридемии и повышении уровня ЛВП. Иными словами, препараты этой группы идеально подходят для коррекции диабетической дислипидемии. В исследовании *VA-HIT* (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial) применение препаратов этой группы в популяции пациентов, многие из которых имели липопротеиновый профиль, характерный для инсулинорезистентности, сопровождалось снижением риска развития коронарных осложнений и инсультов [40]. В испытании *DAIS* (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study) на фоне приема фенофибрат у пациентов с СД отмечалось ангиографически подтвержденное замедление прогрессирования коронарного атеросклероза [41]. Производные тиазолидиндиона уменьшают инсулинорезистентность, значительно снижают уровень триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и повышают уровень ЛВП. Будущие исследования позволят выяснить роль тиазолидиндионов в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2-го типа.

Профилактика повторных коронарных осложнений в постинфарктном периоде у пациентов с СД

Инсулин. У пациентов, у которых в анамнезе отсутствуют указания на СД, в момент развития инфаркта миокарда может отмечаться повышение уровня глюкозы в крови, пропорциональное величине инфарктной зоны и гемодинамического стресса. К выписке больных из стационара гипергликемия, как правило, исчезает. Такое повышение уровня глюкозы связано главным образом с массивным поступлением в кровоток катехоламинов, в результате чего возникает “преходящая” относительная резистентность к инсулину. Тем не менее обнаружение у больных при поступлении очень высоких значений глюкозы, не соответствующих тяжести инфаркта миокарда, может свидетельствовать о наличии не диагностированного ранее СД. К настоящему времени накоплено достаточно данных, позволяющих рассматривать уровень глюкозы в крови, определенный при поступлении больных в стационар, в качестве независимого предиктора раннего и отсроченного прогноза, причем как у пациентов с СД, так и у лиц без него [42]. Не так давно в мире завершились несколько испытаний по оценке эффективности тактики жесткого контроля за гликемией в острую

фазу инфаркта миокарда у пациентов с СД. Наиболее крупным из них было исследование *DIGAMI* (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction), в нем приняли участие 620 пациентов с СД и острым инфарктом миокарда. Участникам исследования рандомизированно назначалась интенсивная инсулинотерапия (инфузия глюкозоинсулиновой смеси в течение 24 ч, затем на протяжении 3 мес подкожные инъекции инсулина) или применялась стандартная тактика контроля за гликемией [43]. В группе интенсивного гликемического контроля уже спустя 1 ч от начала лечения, а также к моменту выписки больных из стационара удалось достичь более низких значений глюкозы в крови, чем в контрольной группе (соответственно 9,6 и 11,7; 8,2 и 9,0 ммоль/л), что сопровождалось достоверными различиями между группами в уровне смертности: в контрольной группе в течение 1-го года умерли 26% пациентов, в группе инсулинотерапии — лишь 19% ($p < 0,027$), через 3,4 года — соответственно 44 и 33% ($p = 0,011$). Предикторами смертельного исхода явились такие показатели, как возраст, предшествующая сердечная недостаточность (СН), продолжительность СД, уровень глюкозы и *HbA1c* при поступлении больных в стационар.

Результаты испытания *DIGAMI* могут быть объяснены с нескольких позиций. Так, инфузия глюкозоинсулиновой смеси может способствовать: 1) повышению биологической доступности глюкозы как субстрата для синтеза АТФ; 2) уменьшению липолиза и снижению образования свободных жирных кислот (которые, как установлено, могут подавлять сократимость миокарда и провоцировать возникновение желудочковых аритмий); 3) сдвигу метаболизма кардиомиоцитов от окисления свободных жирных кислот в сторону гликолиза. Кроме того, жесткий контроль за гликемией позволяет снизить активность тромбоцитов (обратимый процесс, зависящий от степени гипергликемии) и нормализовать уровень PAI-1, который обычно повышен у пациентов с СД. Наконец, нельзя сбрасывать со счетов и тот факт, что пациенты, находившиеся на инфузии/инъекциях глюкозоинсулиновой смеси, были “избавлены” от какого-либо, пусть даже потенциального сердечно-сосудистого риска, связанного с приемом производных сульфонилмочевины (см. ниже).

Производные сульфонилмочевины. Еще в 70-е годы прошлого столетия в проспективном испытании *UGDP* (University Group Diabetes Program), которым сравнивалась эффективность производного сульфонилмочевины толбутамида и инсулина в лечении СД 2-го типа, было показано повышение сердечно-сосудистой смертности и риска ИБС у лиц, принимавших толбутамид [44]. Тем не менее производные сульфонилмочевины стали широко применяться в качестве средств гипогликемической терапии.

В испытании *UKPDS* изучалось влияние различных режимов гликемического контроля на частоту и тяжесть сосудистых осложнений у пациентов с недавно диагностированным СД 2-го типа. За время длительного наблюдения (более 10 лет) в группе приема производных сульфонилмочевины не было отмечено возрастания частоты случаев внезапной смерти или инфаркта миокарда по сравнению с другими режимами метаболического контроля [45].

Настороженность в отношении применения производных сульфонилмочевины, особенно у больных с острым коронарным синдромом, связана с основным механизмом действия препаратов этой группы. Как известно, они блокируют АТФ-зависимые калиевые каналы, расположенные на поверхности β-клеток поджелудочной железы, что в итоге приводит к повышению секреции инсулина [46]. Однако блокада одноименных каналов в миокарде может сопровождаться нарушением коронарной вазодилатации и ослаблением так называемого ишемического прекоординирования — одного из основных механизмов эндогенного ограничения зоны миокардиального некроза [47].

Со времени опубликования результатов испытания *UGDP* был синтезирован целый ряд новых представителей этой группы, несколько отличающихся по фармакологическим свойствам от препаратов первого поколения. Так, глибенкламид в отличие от глимепирида в значительной степени подавляет вазодилатацию плечевой артерии в ответ на введение диазоксид — активатора АТФ-зависимых калиевых каналов, что предполагает разную тканевую специфичность производных сульфонилмочевины в отношении АТФ-зависимых калиевых каналов сосудов и/или миокарда. Способность препаратов этой группы блокировать калиевые каналы и тем самым влиять на продолжительность потенциала действия клеток сердца лежит в основе их как антиаритмического, так и проаритмического действия (в зависимости от наличия или отсутствия ишемии миокарда) [48]. Тем не менее следует признать, что в настоящее время вопрос о выборе того или иного производного сульфонилмочевины в зависимости от наличия или отсутствия ИБС мало изучен.

Ацетилсалициловая кислота. Во многих исследованиях было четко показано, что у пациентов с СД обоих типов отмечается повышенный агрегационный ответ тромбоцитов в ответ на ряд агонистов [49]. В исследовании *ETDRS* (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) пациенты с СД обоих типов, получавшие аспирин в дозе 650 мг/сут, имели достоверно меньший риск развития инфаркта миокарда, причем это не сопровождалось увеличением числа случаев кровотечений в стекловидное тело или сетчатку глаза (даже у лиц, исходно имевших диабетическую ретинопатию) [50]. В ходе подгруппового анализа испытания *BIPS* (Bezafibrate Infarction Prevention Study) было показано, что благоприятный эффект аспирина у пациентов с ИБС, страдающих СД, еще более выражен, чем у лиц без СД. Так, снижение риска сердечной смерти на фоне приема аспирина у больных СД составило 5%, у лиц без СД — 2,1%; общей смертности — соответственно 7,8 и 4,1% [51]. Американская диабетическая ассоциация рекомендует пациентам с СД прием аспирина в дозе до 325 мг/сут в качестве средства вторичной профилактики при наличии патологии крупных сосудов и средства первичной профилактики при наличии дополнительных факторов коронарного риска [52].

β -Адреноблокаторы. Несмотря на большой объем доказательств способности β -блокаторов уменьшать смертность и риск повторного инфаркта миокарда, лишь недавно было одобрено использование препаратов этой группы у пациентов с СД. В ряде исследований было показано, что β -блокаторы снижают раннюю и позднюю постинфарктную смертность у пациентов с СД, причем даже в большей степени, чем у лиц без СД [53]. В рамках Национального объединенного сердечно-сосудистого проекта (National Cooperative Cardiovascular Project) наблюдались более 45 тыс. пациентов, из них 26% с СД. Было показано, что прием β -блокаторов в подгруппе лиц с СД сопровождался более выраженным снижением уровня годичной смертности без сопутствующего повышения риска диабетических осложнений [54]. Более того, при ретроспективном анализе данных испытания *BIPS*, в котором приняла участие большая группа пациентов с СД 2-го типа (из них 70% в анамнезе имели инфаркт миокарда) было выявлено, что длительное использование у них β -блокаторов приводило к улучшению выживаемости [55]. Большая эффективность β -блокаторов у лиц с СД может быть объяснена с нескольких позиций. Так, прием β -блокаторов способствует восстановлению вегетативного баланса у пациентов с дисфункцией автономной нервной системы — одного из самых частых осложнений СД. Кроме того, препараты этой группы снижают утилизацию свободных жирных кислот миокардом, уменьшая тем самым потребность миокарда в кислороде.

Тем не менее общеизвестно, что у пациентов с СД β -блокаторы могут “маскировать” клиническую картину

гипергликемии, предотвращать реакцию организма в ответ на гипогликемию, препятствовать высвобождению инсулина и способствовать еще большему нарушению толерантности к глюкозе. Помимо этого, некоторые клиницисты полагают, что прием β -блокаторов может провоцировать повышение уровня триглицеридов и холестерина ЛНП плазмы и уменьшать содержание ЛВП. Тем не менее в последних исследованиях было отмечено, что современные β -блокаторы не оказывают неблагоприятного влияния на липидный профиль [56]. Мнение о неблагоприятном метаболическом профиле β -блокаторов опиралось на ранние исследования с использованием высоких доз неселективных β -блокаторов. Риск же развития гипогликемии у пациентов с СД, получающих по поводу артериальной гипертензии селективные β -блокаторы, был сопоставим с таковым в группе плацебо [57]. Кардиоселективные β -блокаторы в меньшей степени, чем неселективные, могут ухудшать контроль за гликемией; тем не менее вероятность развития СД в результате длительного приема β -блокаторов по поводу артериальной гипертензии превышает 20% [58].

Ингибиторы АПФ. Как известно, ингибиторы АПФ способны уменьшать зону инфаркта миокарда, “сдерживать” процессы ремоделирования левого желудочка, улучшать прогноз пациентов в постинфарктном периоде и могут быть особенно эффективными у пациентов с СД. Подгрупповой анализ испытания *GISSI-3* (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico-3) [59] показал, что назначение ингибитора АПФ лизиноприла в ранние сроки инфаркта миокарда приводит к более выраженному снижению уровня как 6-недельной, так и 6-месячной смертности у лиц с СД по сравнению с пациентами без СД (снижение на 30 и 5% через 6 нед и на 20 и 0% через 6 мес соответственно). В ходе ретроспективного анализа результатов другого крупного испытания — *TRACE* (Trandolapril in Patients with Reduced Left Ventricular Function after AMI) — также было продемонстрировано преимущество трандолаприла в снижении 5-летней смертности у пациентов с передним инфарктом миокарда и СД по сравнению с лицами без СД [60]. Помимо этого, в подгруппах лиц с СД трандолаприл достоверно снижал риск внезапной смерти, повторного инфаркта миокарда и прогрессирования СН (почти на 50%), в то время как у остальных пациентов была отмечена лишь тенденция к снижению частоты этих вторичных исходов.

Особенно высокую эффективность ингибиторов АПФ в постинфарктном периоде у пациентов с СД можно объяснить следующим образом. Как известно, ингибиторы АПФ способны предотвращать постинфарктное ремоделирование левого желудочка или замедлять его прогрессирование (особенно при раннем их назначении), снижать частоту повторных ишемических событий и восстанавливать вегетативный баланс [61, 62]. Помимо этого, у пациентов с СД ингибиторы АПФ улучшают эндотелиальную функцию, восстанавливают фибринолитическую активность сыворотки (путем подавления экспрессии *PAI-1*) и повышают чувствительность периферических тканей к действию инсулина [63, 64]. В недавно завершившемся испытании *HOPE* (Heart Outcomes Prevention Evaluation) назначение в течение 5 лет рамиприла сопровождалось достоверным снижением сердечно-сосудистой смертности, частоты инфарктов миокарда и инсультов у пациентов с СД (в том числе у лиц с ИБС или СН в анамнезе) по сравнению с плацебо [65]. Обнаружение эффективности ингибиторов АПФ у пациентов, не имевших артериальной гипертензии или СН (а их было большинство в исследовании *HOPE*) указывает на большую клиническую значимость перечисленных выше эффектов препаратов этой группы, не связанных с их влиянием на гемодинамику.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Wilson P., Kannel W., Silbershatz H. et al.* Clustering of metabolic factors and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104—1109.
2. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434—444.
3. *Libby P., Rabbani L., Brogi E. et al.* The challenge of diabetic vascular disease. In: *Year Book of Endocrinology*. Ed. J. Bagdade. St. Louis (Mosby) 1993.
4. *Gu K., Cowie C., Harris M.* Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291—1297.
5. *Kawate R., Yamakido M., Nishimoto Y. et al.* Diabetes mellitus and its vascular complications in Japanese migrants on the island of Hawaii. *Diabetes Care* 1979;2:161—170.
6. *Barzilay J., Kronmal R., Bittner V. et al.* Coronary artery disease and coronary artery bypass grafting in diabetic patients aged >65 years (Report from the coronary artery surgery study [CASS] registry). *Am J Cardiol* 1994;74:334—339.
7. *Davis M., Bland J., Hangarhner J. et al.* Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden ischemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203—208.
8. *Kannel W., McGee D.* Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035—2038.
9. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J. et al.* Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434—444.
10. *Haffner S., Lehto S., Ronnema T. et al.* Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229—234.
11. *Wilson P., Kannel W., Silbershatz H. et al.* Clustering of metabolic factors and coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104—1109.
12. *Turner R.* The U.K. Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998;21:Suppl 3:C35—C38.
13. *Wei M., Gaskill S., Haffner S. et al.* Effects of diabetes and level of glycemia on all-cause and cardiovascular mortality. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 1998;21:1167—1172.
14. *Klein R., Klein B., Moss S.* The Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy. XVI. The relationship of C-peptide to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1995;44:796—801.
15. *Wingard D., Barrett-Connor E., Scheidt-Nave C. et al.* Prevalence of cardiovascular and retinal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM. A population-based study. *Diabetes Care* 1993;16:1022—1025.
16. *Folsom A., Eckfeldt J., Weitzman S. et al.* Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Stroke* 1994;25:66—73.
17. *Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. et al.* Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-medial thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229—235.
18. *Deedwania P.* The deadly quartet revisited. *Am J Med* 1998;105:1S—3S.
19. *Howard G., O'Leary D., Zaccaro D. et al.* Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809—1817.
20. *Despres J., Lamarche B., Mauriege P. et al.* Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952—957.
21. *Nesto R.* Screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1393—1395.
22. *van Hoesen K., Factor S.* A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990;82:848—855.
23. *Iwasaka T., Takahashi N., Nakamura S. et al.* Residual left ventricular pump function after acute myocardial infarction in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992;15:1522—1526.
24. *Nahser P. Jr., Brown R., Oskarsson H. et al.* Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1995;91:635—640.
25. *Abaci A., Oguzhan A., Kahraman S. et al.* Effects of the diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239—2242.
26. *Depre C., Vanoverschelde J., Taegtmeyer H.* Glucose for the heart. *Circulation* 1999;99:578—588.
27. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1488—1497.
28. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998;339:436—443.
29. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977—986.
30. *Abaira C., Colwell J., Nuttall F. et al.* Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997;157:181—188.
31. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837—853.
32. *Estacio R., Schrier R.* Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: Implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998;82:9R—14R.
33. *Tatti P., Pahor M., Byington R. et al.* Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;1:597—603.
34. *Cooper M., Johnston C.* Optimizing treatment of hypertension in patients with diabetes. *JAMA* 2000;283:3177—3179.
35. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:713—720.
36. *Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W. et al.* Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:677—684.
37. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755—1762.
38. *Gress T., Nieto F., Shahar F. et al.* Hypertension and hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905—912.
39. *Goldberg R., Mellies M., Sacks F. et al.* Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: Subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The CARE Investigators. *Circulation* 1998;98:2513—2519.

40. *Rubins H., Robins S., Collins D. et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410—418.
41. *Steiner G.* Lipid intervention trials in diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:Suppl 2:B49—B53.
42. *Oswald G., Smith C., Betteridge D. et al.* Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ* 1986;293:917—922.
43. *Malmberg K., Ryden L., Efendic S. et al.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57—65.
44. A study of the effects of hypoglycaemia agents on vascular complications in patients with adults-onset diabetes. VI. Supplementary report on nonfatal events in patients treated with tolbutamide. *Diabetes* 1976;25:1129—1153.
45. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837—853.
46. *Engler R., Yellon D.* Sulphonylurea KATP blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. *Circulation* 1996;94:2297—2301.
47. *Cleveland J.Jr., Meldrum D., Cain B. et al.* Oral sulphonylurea hypoglycaemic agents prevent ischemic preconditioning in human myocardium. Two paradoxes revisited. *Circulation* 1997;96:29—32.
48. *Cole W., McPherson C., Sontag D.* ATR-regulated K⁺ channels protect the myocardium against ischemia/reperfusion damage. *Circulat Res* 1991;69:571—581.
49. *Davi G., Catalano I., Aversa M. et al.* Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769—1774.
50. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 1992;268:1292—1300.
51. *Harpaz D., Gottlieb S., Graff E. et al.* Effects of aspirin treatment on survival in non-insulin-dependent diabetic patients with coronary artery disease. Israeli Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. *Am J Med* 1998;105:494—499.
52. Aspirin therapy in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1997;20:1772—1773.
53. *Kjekshus J., Gilpin E., Cali G. et al.* Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43—50.
54. *Chen J., Marciniak T., Radford M. et al.* Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *Am Coll Cardiol* 1999;34:1388—1394.
55. *Jonas M., Reicher-Reiss H., Boyko V. et al.* Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. *Am J Cardiol* 1996;77:1273—1277.
56. *Ho K., Pinsky J., Kannel W., Levy D.* The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:Suppl A:6—13.
57. *Shorr R., Ray W., Daugherty J. et al.* Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997;278:40—43.
58. *Gress T., Nieto F., Shahar F. et al.* Hypertension and hypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905—912.
59. *Zuanetti G., Latini R., Maggiono A. et al.* Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI 3 study. *Circulation* 1997;96:4239—4245.
60. *Gustafsson I., Torp-Pedersen C., Kober L. et al.* Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:83—89.
61. *Binkley P., Haas G., Starling R. et al.* Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin-converting-enzyme inhibition in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:655—661.
62. *Rutherford J., Pfeffer M., Moye L. et al.* Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. SAVE Investigators. *Circulation* 1994;90:1731—1738.
63. *Torlone E., Britta M., Rambotti A. et al.* Improved insulin action and glycemic control after long-term angiotensin-converting-enzyme inhibition in subjects with arterial hypertension and type II diabetes. *Diabetes Care* 1993;16:1347—1355.
64. *Vaughan D., Rouleau J., Ridker P. et al.* Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation* 1997;96:442—447.
65. *Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al.* Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145—153.

Поступила 15.06.05

Ю. Браунвальд. Болезни сердца: учебник по кардиологии. 7-е издание. Saunders 2005**E. Braunwald, editor. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th Edition. Saunders 2005**

В 2005 г. вышло в свет 7-е издание книги коллектива авторов под руководством известного кардиолога Юджина Браунвальда «Болезни сердца». Прогресс в области интервенционной кардиологии, а также ряде других направлений в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний привел к необходимости выпуска нового, дополненного и переработанного варианта этой популярной за рубежом медицинской энциклопедии.

Одним из существенно новых подходов в дизайне книги стало *CD*-приложение, с помощью которого читатель может не только ознакомиться с не вошедшими в печатное издание иллюстрациями и видеоматериалами, но и получить доступ к еженедельно обновляющейся электронной версии книги. Это позволит также переносить имеющиеся на официальном сайте книги сведения и иллюстрации (рисунки и фотографии) на свой персональный компьютер с последующей возможностью использования при составлении собственных лекций в формате PowerPoint.

Новое, 7-е, издание «Болезней сердца» содержит все разделы (общее количество 51), имевшиеся в предыдущем издании 2001 г., но дополненные и переработанные в соответствии с новейшими данными. Дополнительно в книгу включены 36 новых разделов, вошедших в различные главы и касающиеся как клинических подходов к диагностике хорошо известных заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и кардиоваскулярных проявлений патологии других органов и систем. Книга великолепно иллюстрирована и содержит 569 таблиц и 1503 рисунка. Литературные ссылки обновлены, они в основном охватывают период с 1998 г. и позднее.

Книга разделена на 10 глав.

Глава 1 содержит преимущественно эпидемиологическую оценку ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в мире в целом, а также уровня заболеваемости и смертности от основных осложнений. Здесь же обсуждается вклад различных факторов риска, таких как курение, гиподинамия, избыточная масса тела, дислипидемия, в развитие и прогрессирование патологии сердечно-сосудистой системы. Приводятся сведения об экономических затратах на проведение современных диагностических и лечебных процедур, а также данные о стоимости длительного курсового приема антикоагулянтов, антиагрегантов и препаратов, необходимых для лечения хронической сердечной недостаточности. Новыми разделами в этой главе являются «Клиническое мышление в кардиологической практике», «Оценка и улучшение качества медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями», «Принципы медикаментозной терапии» и не очень часто обсуждаемые вопросы «Тактики ведения больных на терминальных стадиях различных заболеваний сердца».

Глава 2 посвящена особенностям обследования пациента с патологией сердечно-сосудистой системы. Подробно освещены аспекты написания истории болезни, объективного исследования больного, анализа данных электро- и эхокардиографии, интерпретации результатов нагрузочных тестов. В отличие от предыдущего издания с учетом все возрастающей значимости инновационных технологий в книге появились новые разделы: «Рентгенологическое исследование сердца и крупных сосудов», «Ядерно-магнитная кардиология», «Магнитно-резонансная томография». Авторами книги четко обозначены перспективы развития новейших технологий в современной кардиологии.

В главе 3, как и в предыдущем издании книги, изложены принципы лечения больных с хронической сердечной не-

достаточностью. Однако особенностью этого издания является особый акцент, сделанный авторами на оценке насосной функции сердца, а также современных возможностях оперативных вмешательств на сердце и состоянии проблемы трансплантации сердца в настоящее время.

В главе 4 подробно представлены современные сведения об основных видах аритмий, в том числе о редких формах, внезапной остановке сердца и синкопальных состояниях кардиального генеза, принципах диагностики и лечения различных нарушений сердечного ритма, возможностях использования искусственных водителей ритма и дефибрилляторов. В книгу введен также дополнительный раздел, касающийся современного состояния такого перспективного направления, как генетика аритмий сердца.

Глава 5 посвящена направлению, хорошо известному в англоязычной литературе как превентивная (профилактическая) кардиология. В ней отражены современные взгляды на возникновение и прогрессирование атеросклероза, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, артериальную гипертонию, дислипидемию, сахарный диабет, правильное питание, принципы профилактики ИБС и реабилитации кардиологических больных. В связи с современной тенденцией рассматривать сахарный диабет не только как эндокринное, но и как самостоятельное сердечно-сосудистое заболевание в настоящем издании целый раздел занимает описание клинических проявлений сахарного диабета, а также диагностики и лечения диабетической макро- и микроангиопатии.

В главе 6 подробно освещаются различные аспекты ИБС, которая стабильно занимает первое место в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в индустриально развитых странах. Как и в предыдущем издании, в книге подробно изложены вопросы патофизиологии, клинических проявлений и лечения хронических форм ИБС, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, поражений аорты и периферических сосудов. В книге выпуска 2005 г. появились совершенно новые разделы, посвященные объяснению особенностей коронарного кровотока и возникновению ишемии миокарда, дифференциальной диагностике болей в грудной клетке, оперативным вмешательствам на коронарных артериях при инфаркте миокарда, сочетанному течению ИБС и сахарного диабета, а также эндovasкулярному лечению окклюзированных периферических сосудов.

Глава 7 содержит разделы, посвященные врожденным и приобретенным порокам сердца, инфекционному эндокардиту, кардиомиопатиям, миокардитам, поражению сердца при ВИЧ-инфекции и хронических интоксикациях, опухолям с первичной локализацией в сердечной мышце, перикардиту, посттравматическим поражениям сердца, тромбоэмболии легочной артерии и легочной гипертензии, а также синдрому обструктивного апноэ во сне.

В главе 8 сердечно-сосудистые заболевания рассматриваются с позиций генетики и молекулярной биологии. В ней представлена вся необходимая практическим врачам информация о принципах наследования болезней сердца и сосудов, возможностях молекулярной медицины и новейших исследованиях по регенерации миокарда.

В главе 9 основной акцент сделан на особенностях клинических проявлений и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у особых групп пациентов, к которым относятся пожилые люди, женщины, беременные, спортсмены, больные, перенесшие оперативные вмешательства на сердце или

по поводу некардиальной патологии, а также различные этнические группы.

В главе 10 обсуждается влияние на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с патологией эндокринной системы, заболеваниями системы крови, острой ревматической лихорадкой, онкологическими заболеваниями, неврологическими расстройствами, патологией почек и автономными дисфункциями органов и систем.

В качестве чрезвычайно важного дополнения следует отметить большое количество международных рекомендаций по различным областям кардиологии: “Анализ ЭКГ”, “Проведение нагрузочных тестов”, “Применение эхокардиографии”, “Магнитно-ядерная кардиология”, “Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью”, “ЭКГ у амбулаторных больных и электрофизиологические исследования”, “Водители ритма и дефибрилляторы”, “Современное лечение артериальной гипертонии”, “Чрескожные интервенционные вмешательства на коронарных артериях при инфаркте миокарда”, “Нестабильная стенокардия”, “Стенокардия напряжения”, “Чрескожные вмешательства

на коронарных сосудах и клапанах сердца”, “Лечение больных пороками сердца”, “Инфекционный эндокардит”, “Особенности диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний у беременных”, “Уменьшение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в общехирургической практике”.

Новое издание книги Ю. Браунвальда “Болезни сердца” является уникальным энциклопедическим, его можно использовать и как практическое руководство, и как великолепный иллюстративный материал, и как источник новейших данных по всем приоритетным направлениям современной кардиологии. Интерактивная направленность книги предоставляет дополнительные возможности использования колоссального иллюстративного архива в преподавательской, научной и практической деятельности. “Болезни сердца” можно рекомендовать в качестве настольной книги для любого практикующего кардиолога.

Эта книга имеется в фондах Центральной научной медицинской библиотеки Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Для индивидуального приобретения Вы можете заказать ее в выставочном зале библиотеки.

В.А. Сулимов (Москва)

* * *

Молекулярные основы сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. К. Чина. 2-е издание. Saunders 2004

K. Chien, editor. Molecular Basis Of Cardiovascular Disease: A Companion To Braunwald's Heart Disease. 2nd Edition. Saunders 2004

В книге “Молекулярные основы сердечно-сосудистых заболеваний” Кеннета Чина (*Molecular basis of cardiovascular disease: a companion to Braunwald's heart disease, Kenneth Chien*) освещены современные взгляды на молекулярные основы заболеваний сердца и сосудов. Цель этого издания заключается в том, чтобы подготовить врачей к новой эре в медицине — молекулярной патологии и терапии. Эта центральная идея объединяет 8 разделов и 33 главы книги.

Первый раздел посвящен общим принципам молекулярной кардиологии, но по сути не только кардиологии, здесь обсуждаются те общие принципы молекулярной биологии, без которых невозможно понимание смысла современных научных исследований или обсуждение клеточной патологии. Цель этого раздела, который занимает почти $\frac{1}{3}$ книги, — более детально познакомить врача общей практики с достижениями современной молекулярной биологии, разъяснить ее принципы, возможности, ограничения и достижения применительно в основном к изучению сердечно-сосудистой системы. Биотехнология и геном человека, организмы для моделирования, генетически модифицированные животные и мышечные модели в кардиологии, терапия стволовыми клетками и сигнальные системы в сердечно-сосудистой системе, генетические подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний и генная терапия — вот спектр вопросов, которые в целых главах освещены в первом разделе. Последующие разделы посвящены отдельным группам сердечной патологии и роли в ней молекулярных механизмов развития и лечения.

Так, во втором разделе подробно обсуждаются онтогенез, развитие сердечно-сосудистой системы и связанные с этим врожденные заболевания сердца. Описываются развитие

сердечного автоматизма и водителей ритма, врожденные заболевания сердца, связанные с его эктопией и декстротопией, связь развития глоточного аппарата и патологии нервного гребня. Отдельно рассматриваются также врожденные заболевания сердца с моногенным наследованием.

В третьем разделе освещаются заболевания сердечной мышцы. Этот раздел содержит главы, посвященные молекулярным механизмам гипертрофии и прогрессированию сердечной недостаточности, молекулярной генетике врожденных кардиомиопатий, молекулярным механизмам дилатационной кардиомиопатии. Подробно анализируются современные представления о возбудимости и проводимости в сердечной мышце. Отдельно представлены наследственные молекулярные механизмы нарушений ритма сердца.

Четвертый раздел посвящен проблемам атерогенеза, который предстает как иммунно-воспалительное заболевание, чему приводится немало доказательств. Тем не менее в книге подчеркивается, что липидный обмен все же играет ключевую роль в этом процессе, которому посвящены остальные две главы — молекулярная биология липопротеинов и дислипидемии, клеточный обмен холестерина в норме и при патологии. Связь между дислипидемией и воспалением обсуждается в отдельной главе.

Пятый раздел содержит информацию об ишемических заболеваниях и процессах ангиогенеза. Подробно обсуждаются современные представления о процессах ангиогенеза при ИБС, гипертрофии миокарда, ангиогенеза в атеросклеротической бляшке. Причины и механизмы рестеноза коронарных сосудов после интервенционных вмешательств, а также существующие способы его предотвращения достаточно подробно разбираются в соответствующей главе.

Последняя глава этого раздела посвящена вопросам церебральной ишемии и инсультам. В ней обсуждается роль блокаторов *NMDA* рецепторов в лечении этих состояний с точки зрения молекулярной биологии и их патогенеза.

Шестой раздел содержит информацию о тромбозах. Здесь очень подробно и четко освещены процессы как агрегации, так и коагуляции. В разделе имеются отдельные главы, посвященные тромбоцитам и антитромбоцитарной терапии, свертывающей системе и ее роли в развитии атеротромбоза и в общем механизмах развития тромбозов, естественной фибринолитической системе, принципам и современным возможностям тромболитической терапии с точки зрения молекулярной биологии.

Седьмой раздел посвящен артериальной гипертензии, в нем содержится подробная информация о современных представлениях о молекулярных мишенях антигипертензивных лекарственных средств и молекулярных механизмах гипертензии.

Восьмой раздел содержит информацию о влиянии окружающей среды и генетических изменениях при сердечно-сосудистых заболеваниях. В этот раздел вошли главы, посвященные молекулярной биологии трансплантации и ксенотрансплантации, проблемам и достижениям в этой области медицины и кардиологии, обсуждаются также вирусные инфекции сердца с позиций молекулярных механизмов патогенеза поражения сердечной функции.

Необходимо отметить, что книга написана хорошим языком, в ней отсутствуют “жаргонизмы” и увлечение молекулярными деталями, не играющими особой роли в целостной картине. Книгу легко читать и тем врачам, которые не имеют специальной подготовки в области молекулярной и клеточной биологии, вместе с тем у такого

читателя сложится вполне целостная картина о современном состоянии молекулярной медицины вообще и кардиологии в частности.

Кеннету Чину удалось собрать для написания книги замечательный коллектив авторов, ведущих специалистов в своей области, которые описали практически все основные проблемы кардиологии с позиции клеточной и молекулярной биологии. В то же время им удалось избежать излишней детализации, специальных терминов и “конфликта интересов”, которыми часто изобилуют современные книги.

Книга отлично проиллюстрирована, единственным минусом является то, что цветные иллюстрации вынесены в виде отдельного блока перед текстом, что немного отвлекает от прочтения текста. Тем не менее все они продублированы в тексте в черно-белом исполнении.

Определенное затруднение может представлять то, что книга издана на английском языке. Однако она написана очень просто для восприятия и элементарные знания медицинского английского языка позволят читателю легко во всем разобраться.

Книга может быть рекомендована как научным сотрудникам, интересующимся проблемами молекулярной и клеточной биологии, так и кардиологам, терапевтам, кардиохирургам, рентгенохирургам, а также студентам и ординаторам в качестве замечательного дополнения к литературе, посвященной клинике сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. именно в том виде, в каком она и задумывалась, — *A Companion to Braunwald's heart disease*.

Книга имеется в фондах Центральной научной медицинской библиотеки Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. Для индивидуального приобретения Вы можете заказать ее в выставочном зале библиотеки.

В.А. Сулимов (Москва)

Уважаемые коллеги!

В сентябрьском выпуске журнала за 2004 г. был опубликован обзор под заглавием «Заместительная гормональная терапия как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: опрометчивое «нет» или взвешенное «да»?» [1]. Я думаю, что содержание этого обзора существенно расходится с научными данными о полезности этой терапии и поэтому заслуживает комментария.

Авторы обзора начинают с утверждения о том, что эффективность и безопасность любой терапии оценивается с позиций «доказательной медицины», однако тут же оговариваются, что в кардиологии существуют вопросы, порождающие споры в силу недостаточной их изученности. В качестве такого примера приводится заместительная гормональная терапия (ЗГТ) с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Этот пример был бы справедлив 5 лет назад. Тогда косвенные эпидемиологические данные и данные лабораторных исследований давали основание надеяться на профилактический эффект ЗГТ. Правда, и тогда обобщенные данные клинических испытаний указывали на вред от ЗГТ [2, 3]. Сегодня ситуация изменилась. Проведены решающие клинические испытания, которые надежно показали, что ЗГТ приводит к увеличению вероятности развития ССЗ [4, 5], а позднее были показаны и другие вредные эффекты (учащение развития деменции [6]).

Авторы обзора, безусловно, осведомлены об упомянутых изменениях в основаниях для применения ЗГТ в последние годы, однако развивают свой обзор так, как будто за последние 5 лет ничего не произошло: «Значительный рост ССЗ на фоне эстрогенового дефицита наводит на мысль о наличии защитных эффектов женских половых гормонов». Это было так, но далее они пишут, как будто эффект ЗГТ доказан: «Протективное действие эстрогенов обусловлено их положительным влиянием на липидный профиль...». Это неверно. Поскольку у эстрогенов протективного действия не доказано, никакие аргументы относительно происхождения этого «действия» не имеют силы. Равным образом можно было бы рассуждать о том, что обуславливает умение марсиан бесшумно летать.

В обзоре используется множество терминов для обозначения исследований разной структуры (дизайна). В том числе убедительным исследованием, продемонстрировавшим увеличение смертности от ССЗ, противопоставляются «эпидемиологические» исследования и другие рандомизированные контролируемые испытания (РКИ). Этим скрывается, что единственные РКИ, которые исследовали клинически важные исходы, были исследования, выявившие вред от ЗГТ — увеличение заболеваемости и смертности от ССЗ. Многочисленные двойные слепые контролируемые РКИ, цитируемые в обзоре, в которых было выявлено благоприятное изменение параметров липидного обмена, углеводного обмена, артериального давления, толщины интимы имели бы значение только в том случае, если бы был обнаружен эффект — снижение заболеваемости и смертности от ССЗ. Поскольку его нет, то единственным важным вопросом является вопрос: почему эти вторичные (суррогатные) признаки изменялись в благоприятном направлении, а заболеваемость и смертность увеличивались. Это не первый случай в истории медицины; поэтому уже давно в рамках «доказательной медицины» считается важным применять на практике именно исследования, в которых показаны изменения клинически важных (для больного, для врача) исходов, а совсем не исследования, в которых изучались признаки интересные, трудно измеряемые, патогенетически важные и т.д.

Эпидемиологические исследования, упоминаемые в обзоре, не доказывают полезности ЗГТ, они лишь обнаружили, что женщины, принимающие эстрогены, здоровее тех, кто не принимает. Здесь нет основания для ЗГТ. С таким же успехом можно было бы обосновывать терапию бедности театром на основе того, что среди посетителей Большого театра чаще встречаются обеспеченные люди. Эпидемиологические исследования такого типа в лучшем случае — лишь основание для проведения РКИ, но никак не для обоснования терапии. То, что когортные исследования — плохое обоснование терапии, было известно давно. Недавно эпидемиологические исследования ЗГТ были главным примером скандально низкого качества эпидемиологических исследований [7]. Остается только жалеть, что ЗГТ была столь агрессивно продвинута в широкую практику на основе результатов таких исследований.

Как это неоднократно было в истории последнего времени, при обнаружении в РКИ и их мета-анализах вредных эффектов, производители инициируют повторные исследования и анализы, которые должны опровергнуть неблагоприятные выводы. Так, например, было в истории с инфузией альбумина в терапии тяжелой травмы [8]. Всеми силами производителей было показано, что увеличение летальности у леченных альбумином больных является статистически недостоверным [9]. Между тем непредвзятому человеку ясно, что альбумин применяют не для того, чтобы смертность осталась такой же, а для того, чтобы снизить ее. Если нет доказательств полезности альбумина, его не следует применять.

Точно так же и в ситуации с ЗГТ. Представим себе, что действительно соображения относительно возраста пациенток, различий подгрупп и прочие справедливы и в действительности эстрогены приносят вред только некоторым пациенткам, а остальным не приносят вреда. Но даже в этом случае получается лишь, что ЗГТ приносит вред не всем. Для того чтобы применять ЗГТ нужны доказательства пользы — клинически важной пользы, а не изменения толщины интимы и пр. Их нет.

Неоднократно высказывающееся предположение о том, что протективное действие ЗГТ ограничено только женщинами относительно молодыми, еще до развития менопаузы или при вызванной операцией менопаузе, выглядит правдоподобным. Однако это предположение не проверено в РКИ, и поэтому никак не влияет на отрицательное отношение к ЗГТ как средству профилактики ССЗ. Не случайно авторы более раннего и взвешенного комментария [10] по проблеме расхождения результатов РКИ с результатами когортных исследований пришли к выводу о том, что «ЗГТ не должна назначаться или продолжаться для профилактики ССЗ. Более того, мы не верим, что длительное применение может быть рекомендовано женщинам любого возраста для профилактики хронических болезней».

Пока единственно обоснованным решением является «нет» ЗГТ в целях профилактики ССЗ. В международной медицинской практике в течение последних лет уже наблюдается отход от широкого использования ЗГТ [11]. Этот процесс необратим, если не будут получены доказательства пользы от ЗГТ в РКИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В. Заместительная гормональная терапия как средство профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: опрометчивое «нет» или взвешенное «да»? Кардиология 2004;9:67—72.
2. Potshuma W.F.M., Westendorp R.G.J., Vandenbroucke J.P. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? Br Med J 1994;308:1268—1269.

- Heminki E., McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *Br Med J* 1997;315:149–153.
- Manson J.E., Hsia J., Johnson K.C. et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;346:523–534.
- Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L. et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:3:321–333.
- Shumaker S.A., Legault C., Rapp S.R. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:20:2651–2662.
- von Elm E., Egger M. The scandal of poor epidemiological research. *Br Med J* 2004;329:868–869.
- Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J* 1998;317:235–240.
- Wilkes M.M., Navickis R.J. Patient survival after human albumin administration. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001;135:3:149–164.
- Grodstein F., Clarkson T.B., Manson J.E. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2003;348:7:645–650.
- Haas J.S., Kaplan C.P., Gerstenberger E.P., Kerlikowske K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med* 2004;140:3:184–188.

В.В. Власов (Москва)

От редколлегии

Редколлегия журнала «Кардиология» полностью разделяет точку зрения на соотношение заместительной гормональной терапии и риска сердечно-сосудистых заболеваний, изложенную в письме В.В. Власова. Журнал следит за состоянием этой проблемы и представляет своим читателям информацию об основных проведенных исследованиях и базирующихся на их результатах документах авторитетных кардиологических организаций [1–3]. «История» с ЗГТ – доказательство того, что заключение об эффективности метода терапии или профилактики могут дать только крупные рандомизированные испытания с клиническими конечными точками. Нельзя, однако, не признать, что некоторые ограничения имеют и они, в частности, результаты конкретного испытания могут быть непосредственно распространены только на людей, соответствующих критериям включения в него. Последнее соображение и явилось основанием для отраженных в обзоре В.И. Подзолкова и соавт. сомнений отдельных специалистов в безусловной правильности однозначной широкой экстраполяции данных испытаний, проведенных в рамках «инициативы «Здоровье Женщин (WHI)»».

Редколлегия подтверждает уже высказанное ранее в журнале мнение, что в настоящее время отношение к заместительной гормональной терапии как к потенциальному методу профилактики атеросклеротических заболеваний сосудов должно определяться приводимыми ниже положениями Руководства по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний у женщин Американской Ассоциации Сердца [3, 4].

«Вмешательства III класса (т.е. вмешательство не полезно, не эффективно, и может оказаться вредным) — **гормональная терапия**. У женщин в менопаузе не следует начинать комбинированную гормональную терапию эстрогеном и прогестином с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (*класс III, уровень доказанности A*). У женщин в постменопаузе не следует продолжать начатую ранее комбинированную гормональную терапию эстрогеном и прогестином для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (*класс III, уровень доказанности C*). У женщин в постменопаузе не следует начинать или продолжать другие виды заместительной гормональной терапии (т.е. неуровновешенные эстрогены) с целью профилактики сердечно-сосудистых заболева-

ний вплоть до появления результатов еще не завершенных исследований (*класс III, уровень доказанности C*) [4].

Отношение к гормональной терапии постменопаузы как методу предупреждения хронических заболеваний вообще, по мнению редколлегии, должно основываться на докладе Рабочей группы по гормональной терапии Американской коллегии акушеров и гинекологов (АКАГ) [5]. Согласно заключению этого доклада, при применении «для профилактики хронических заболеваний у женщин в постменопаузе **риск** гормональной терапии **превышает** пользу от нее» [5].

Кроме того, редколлегия считает, что при решении вопроса об использовании заместительной гормональной терапии по иным показаниям целесообразно руководствоваться рекомендациями соответствующего документа Управления (Администрации) по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США [6]. «Эстроген и комбинированные препараты (эстроген плюс прогестин) эффективны для лечения умеренных и тяжелых приливов и ночных потов, умеренной и тяжелой сухости влагалища и предупреждения обусловленного менопаузой остеопороза. Если эти средства прописываются в связи с влагалищными симптомами, следует использовать местные препараты. Если они прописываются из-за остеопороза, его риск должен быть значительным, **а лечение не эстрогенами — неподходящим**. Если врач решает, что женщине показана гормональная терапия, эту терапию следует использовать в самых низких эффективных дозах и в течение самого короткого времени, достаточного для достижения целей лечения».

Тем не менее обсуждение возможных причин расхождения сведений об экспериментальных эффектах эстрогенов, результатов исследований с суррогатными конечными точками и эпидемиологических обсервационных исследований с данными крупных рандомизированных контролируемых испытаний вполне правомерно и, безусловно, будет продолжаться. Так же как очевидно не прекратятся поиски групп женщин, у которых гормональная терапия все же может оказаться эффективной, поиски оптимальных сроков проведения этой терапии, доз препаратов и соотношения эстрогенов и прогестинов, новых методов введения гормонов в организм. Как предупреждает АКАГ «исследования продолжают, рекомендации могут измениться» [7].

ЛИТЕРАТУРА

- Гормональная заместительная терапия у женщин в менопаузе не предупреждает развития КБС и связана с увеличением риска для здоровья в целом. Окончательные результаты исследования эффективности гормональной заместительной терапии в первичной профилактике в рамках Инициативы «Здоровье женщин» и данные некоторых других исследований. *Кардиология* 2003;9:77.
- Применение только эстрогена в отличие от его комбинации с прогестином увеличивает риск не коронарной болезни сердца, а инсульта. *Кардиология* 2004;6:76.
- Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, основанные на доказанном. *Кардиология* 2004;4:28.
- AHA Scientific Statement. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation* 2004;109:672–693.
- Hormone therapy. Executive summary. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 104;4:Suppl:1S–4S.
- FDA News Release. FDA updates hormone therapy information for postmenopausal women. February 10, 2004. Available at: www.fda.gov. Accessed May 2 2004.
- Frequently asked questions about hormone therapy. New recommendations based on ACOG's Task Force Report on Hormone Therapy. Available at www.acog.org. Accessed March 1 2005.

Казанбиев Нариман Кадисламович

К 75-летию со дня рождения



14 августа 2005 г. исполнилось 75 лет со дня рождения заслуженного врача Российской Федерации, заслуженного деятеля наук Республики Дагестан, действительного члена Национальной академии наук Дагестана, заведующего кафедрой факультета терапии последипломного образования Дагестанской государственной медицинской академии доктора медицинских наук профессора Казанбиева Наримана Кадисламовича.

Н.К. Казанбиев родился в с. Хамама-турт Республики Дагестан. Окончив в 1954 г. Дагестанский медицинский институт, начал врачебную деятельность в должности заведующего отделением терапии и главного врача Бабаюртовской центральной районной больницы.

В последующие годы Н.К. Казанбиеву довелось обучаться в клиниках выдающихся ученых-медиков академиков, он успешно закончил аспирантуру под руководством академика СССР А.Л. Мясникова. Его научные исследования посвящены изучению гемодинамики большого и малого круга кровообращения у больных с легочным сердцем и сердечной недостаточностью другой этиологии, вопросам лечения этих патологических состояний. В 1964 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию в Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова.

Работы, выполненные в 1964—1972 гг., посвящены изучению легочного кровообращения с помощью зондирования легочной артерии, оценке гемодинамики большого и малого круга кровообращения методами термодилиции и параметров внешнего дыхания, газов крови, а также коррекции недостаточности кровообращения у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом легких.

В своих трудах Н.К. Казанбиев осветил механизмы формирования легочного сердца и сердечной недостаточности у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких и туберкулезом легких, разработал оптимальные методы лечения антибиотиками, бронхолитическими препаратами, оксигенотерапией, сердечными гликозидами, мочегонными, кровопусканием, периферическими вазодилататорами. Все эти исследования легли в основу его докторской диссертации, защита которой состоялась в 1972 г. в Московском медицинском институте им. И.М. Сеченова.

Педагогическая деятельность Н.К. Казанбиева началась в 1962 г. в Дагестанском медицинском институте, где он работал ассистентом кафедры факультетской терапии, а с 1967 г. — доцентом, затем профессором кафедры госпитальной терапии Ставропольского медицинского института. В 1973 г. он возглавил кафедру терапии педиатрического факультета, а в 1983 г. — кафедру терапии факультета

усовершенствования врачей Дагестанской медицинской академии.

В течение полувека как интернист широкого профиля Н.К. Казанбиев занимался лечением больных. Его отличительными качествами являются умудренность ученого и врача, доброжелательность к людям, постоянная готовность оказать помощь.

Н.К. Казанбиев много времени уделяет улучшению педагогического процесса в области терапии, клинической кардиологии, функциональной диагностики на циклах усовершенствования врачей. За долгие годы педагогической работы он подготовил целую плеяду врачей, 2 докторов наук и 6 кандидатов медицинских наук.

Нариман Кадисламович приобрел высокий авторитет среди практических врачей, пульмонологов, кардиологов и других специалистов практического здравоохранения. Он выполняет большую лечебно-консультационную работу, выступает с докладами на районных, республиканских, всероссийских, международных научных конференциях врачей.

Хорошая общая терапевтическая подготовка, научная эрудиция, инициативность и организованность позволили Н.К. Казанбиеву достичь больших успехов в изучении легочного сердца, хронических заболеваний легких, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и в области курортологии.

Хорошая общая терапевтическая подготовка, научная эрудиция, инициативность и организованность позволили Н.К. Казанбиеву достичь больших успехов в изучении легочного сердца, хронических заболеваний легких, бронхиальной астмы, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и в области курортологии.

Н.К. Казанбиев — автор более 300 работ, посвященных главным образом патологии легких и сердца. Он автор раздела «Легочная гемодинамика» в руководстве «Основы пульмонологии», 8 монографий по вопросам физиологии и патофизиологии, клиники, диагностики и лечения, клинической фармакологии в пульмонологии и кардиологии.

Для Н.К. Казанбиева характерны чувство нового, умение работать в контакте со специалистами смежных дисциплин. Научную лечебно-консультативную и педагогическую работу он совмещает с активной общественной деятельностью: он председатель регионального Общества пульмонологов, многие годы был членом редакционного совета журналов «Советская медицина» и «Российский медицинский журнал», членом правления Всесоюзного общества пульмонологов, членом пленума проблемной комиссии «Пульмонология», членом проблемной комиссии «ИБС, гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность».

Нариман Кадисламович полон творческих сил, новых идей и планов, направленных на дальнейшее развитие здравоохранения и благо Российских людей.

Редакция журнала «Кардиология», коллектив кафедры, коллеги сердечно поздравляют юбиляра и желают ему доброго здоровья и дальнейших творческих успехов.

Клопидогрель и аспирин для уменьшения риска эмболии при симптоматическом стенозе сонной артерии*

The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis. Results of the CARESS trial

Обоснование и цель исследования. Комбинированная антитромбоцитарная терапия клопидогрелем и аспирином все шире применяется для лечения больных ИБС [1, 2]. Однако эффективность такой терапии для профилактики инсульта остается недостаточно изученной [3, 4]. Недавние исследования показали, что у больных с симптоматическим стенозом сонной артерии риск развития инсульта в течение 1-й недели после транзиторной ишемической атаки (ТИА) мозга составляет 8–12% [5–7]. У этой категории больных бессимптомные сигналы микроэмболии (СМЭ), выявляемые с помощью транскраниального доплеровского исследования (ТДИ), являются маркерами инсульта или ТИА в ближайшем будущем [8–10]. Эти сигналы могут быть использованы также и для оценки эффективности антитромбоцитарной терапии. Целью исследования CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis) было изучение влияния антитромбоцитарной терапии клопидогрелем и аспирином на бессимптомную микроэмболию мозга у больных со стенозами сонных артерий [11].

Методы. В рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании CARESS участвовали 11 неврологических центров из 4 стран Европы. В исследование включали больных старше 18 лет с наличием следующих критериев: 1) стеноз сонной артерии $\geq 50\%$, по данным цветного дуплексного ультразвукового исследования; 2) ипсилатеральные ТИА (включая amaurosis fugax) или инсульт на протяжении предшествующих 3 мес; 3) СМЭ по данным транскраниального доплеровского исследования. Больные были рандомизированы на группы лечения клопидогрелем (нагрузочная доза 300 мг в первый день, далее по 75 мг/сут) или плацебо. Все больные получали также аспирин по 75 мг/сут. Повторное ТДИ проводилось на 2-й и 7-й дни лечения. Из сопутствующей терапии исключались антикоагулянты, тромболитические препараты, другие антитромбоцитарные средства, анальгетики (за исключением парацетамола и опиоидов). Первичным критерием эф-

фективности лечения было число больных с признаками микроэмболии по данным ТДИ на 7-й день лечения в сравнении с исходными данными.

Результаты. При первичном обследовании СМЭ обнаружены у 110 (47,8%) из 230 больных при анализе результатов ТДИ в режиме online, из них 107 больных были рандомизированы на комбинированную терапию клопидогрелем и аспирином или на монотерапию аспирином. При анализе результатов исследования по принципу первоначального выбора лечения выявлено значительное снижение признаков микроэмболии мозга на 7-й день лечения. В группе комбинированной терапии было 43,8% СМЭ-позитивных больных, а в группе монотерапии аспирином — 72,7%. Снижение относительного риска составило 39,8%; 95% доверительный интервал (ДИ) от 13,8 до 58,0; $p < 0,0046$. Частота выявления СМЭ на протяжении 1 ч также снизилась по сравнению с исходным уровнем на 61,4% (95% ДИ от 31,6 до 78,2; $p < 0,0013$) в группе комбинированной терапии на 7-й день и на 61,6% (95% ДИ от 34,9 до 77,4; $p < 0,0005$) на 2-й день. Наличие и частота выявления СМЭ коррелировали с частотой рецидивирующих ипсилатеральных инсультов и ТИА. Частота СМЭ среди больных с ипсилатеральными ТИА и инсультами, наблюдавшимися в ходе исследования, была значительно выше, чем в подгруппе больных без острых нарушений мозгового кровообращения ($M \pm SD$: 24,4 \pm 27,7 против 8,9 \pm 11,5 в течение часа; $p < 0,0003$). В группе монотерапии аспирином было 4 случая рецидивирующего инсульта и 7 эпизодов ТИА, тогда как в группе комбинированной терапии инсультов не наблюдалось и были 4 случая ТИА.

Выводы. У больных с недавним симптоматическим стенозом сонной артерии комбинация клопидогреля с аспирином более эффективна в снижении бессимптомной микроэмболизации мозговых артерий, чем один аспирин. Выявление бессимптомных сигналов микроэмболии с помощью транскраниального доплеровского исследования может быть использовано для оценки эффективности антитромбоцитарной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
2. Steinhubl S.R., Berger P.B., Mann J.T. III et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
3. Ringleb P., Bhatt D., Hirsch A. et al. on behalf of the CAPRIE Investigators. The benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a prior history of ischemic events. *Stroke* 2004;35:528–532.
4. Diener H.-C., Bogouslavsky J., Brass L.M. et al. on behalf of the MATCH investigator. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:331–337.
5. Payne D.A., Jones C.I., Hayes P.D. et al. Beneficial effects of clopidogrel combined with aspirin in reducing cerebral emboli in patients undergoing carotid endarterectomy. *Circulation* 2004;109:1476–1481.
6. Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of transient ischemic attack. *JAMA* 2000;284:2901–2906.
7. Lovett J.K., Coull A.J., Rothwell P.M. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569–573.
8. Molloy J., Markus H.S. Asymptomatic embolization predicts stroke and transient ischemic attack risk in patients with carotid artery stenosis. *Stroke* 1999;30:1440–1443.
9. Georgiadis D., Lindner A., Manz M. et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls. *Stroke* 1997;28:1203–1207.
10. Valton L., Larrue V., Le Traon A.P. et al. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998;29:2125–2128.
11. Markus H.S., Droste D.W., Kaps M. et al. Dual Antiplatelet Therapy With Clopidogrel and Aspirin in Symptomatic Carotid Stenosis Evaluated Using Doppler Embolic Signal Detection. The Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) Trial. *Circulation* 2005;111:2233–2240.

* Подготовил А.А. Якишев.

Еще раз о безопасности розувастатина: результаты анализа сообщений о нежелательных явлениях при использовании розувастатина в обычной клинической практике и комментарии к нему*

Once More on the Safety of Rosuvastatin. Adverse Events During Rosuvastatin Use in Common Clinical Practice: Analysis of Reports and Comments

«Ответственность врачей — знать и понимать профиль побочных эффектов каждого лекарства, которое они используют в клинической практике».

S.M. Grundy [1]

После того как выяснилось, что применение одного из ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы церивастатина связано с ощутимо повышенным (по сравнению с другими средствами этой группы) риском способного привести к смерти поражения мышц — рабдомиолиза, обострилось внимание к проблеме безопасности статинов. Среди особенностей церивастатина было то, что по своему гипوليлипидемическому действию он существенно превосходил остальные статины. Поэтому недавнее появление розувастатина, основным отличием которого от своих предшественников также является более высокая специфическая активность, было встречено с настороженностью. Наличие статинов с доказанной клинической эффективностью и более чем приемлемым профилем безопасности, документированным не только данными крупных и довольно длительных контролируемых испытаний, но и десятилетием постмаркетингового мониторинга, делало неоправданным срочное широкое внедрение нового относительно мало изученного препарата. Успокаивающие данные кратковременных клинических испытаний розувастатина не удовлетворили скептиков¹. Редактор одного из наиболее авторитетных медицинских журналов — *Lancet* — обращался к компании с призывом прекратить чрезмерно активную рекламную кампанию препарата до полного выяснения вопроса о его безопасности [2]. А общественная организация Гражданин (Public Citizen) даже призвала Управление по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США отозвать розувастатин из медицинской практики [3, 4].

Известно, что потенциальный риск возникновения связанных со статинами осложнений становится реальным при наличии некоторых отягчающих обстоятельств — таких, как сопутствующие заболевания, проводимая одновременно другая активная, в том числе и гипوليлипидемическая, лекарственная терапия, острые изменения состояния, например, хирургические операции, бесконтрольное изменение доз и др. Эти отягчающие обстоятельства менее вероятны в условиях рандомизированных контролируемых исследований, характеризующихся тщательным отбором пациентов и очень внимательным контролем за их состоянием. Напротив, в повседневной («реальной») клинической практике больные с сопутствующими заболеваниями (печени, почек, даже мышц), получающие множественную терапию — скорее правило, чем исключение. Соответственно, как ни важны данные о побочных эффектах, присущих конкретному препарату, которые выявляются при сравнении с плацебо, полностью охарактеризовать возможные при его применении осложнения позволяет только многолетняя клиническая практика и экспозиция к нему больших контингентов «реальных» больных.

Очевидно, что необходимым условием использования реальной медицинской практики для выявления возможных побочных (нежелательных) эффектов лекарственных средств является их тщательный учет. Существуют страны, в частности США, с давними традициями учета побочных явлений лекарств, где имеется прямая корреляция между

частотой развивающихся нежелательных явлений и их регистрацией специальными организациями. В США функции учета побочных явлений при применении лекарств возложены на FDA. Кроме того, наличие в этой стране системы учета выписываемых рецептов позволяет оценить частоту сообщений о побочных явлениях того или иного лекарства (число сообщений/число выписанных рецептов).

A. Alsheikh-Ali и соавт. проанализировали сообщения о нежелательных явлениях при приеме различных статинов, поступавшие в FDA. Это выполнено как для определенного промежутка времени, на протяжении которого в США были доступны все сравниваемые статины (1 октября 2003 г. — 30 сентября 2004 г.), так и для первого года после разрешения лекарства для широкого клинического применения. Последнее было сделано для уравнивания условий сопоставления нового и длительно существующих статинов. Известно, что в начальный период широкого применения существует определенная настороженность врачей в отношении появившегося лекарства, они склонны более чувствительно воспринимать возникающие у принимающих такое лекарство большие медицинские проблемы, чаще относить их на счет принимаемого нового лекарства, и чаще посылать соответствующие извещения в FDA. Именно таким периодом для розувастатина и был промежуток времени от 01.10.03 до 30.09.04. Поэтому для достижения большей сопоставимости данных о сообщениях о нежелательных эффектах были использованы сведения за первый год применения и других статинов.

Результаты анализа, выполненного A. Alsheikh-Ali и соавт., использованы в ответе FDA на обращение Public Citizen (март, 2005, [5]) и недавно опубликованы в журнале *Circulation* [6]. Ниже следует перевод резюме этой публикации.

«Предпосылки. Статины в настоящее время — основа лечения дислипидемии в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно был разрешен для широкого применения новый статин розувастатин. Премаркетинговые испытания и немногие постмаркетинговые сообщения дали основание для противоречивых суждений о его безопасности.

Методы и результаты. Мы сделали обзор сообщений в Управление по пищевым продуктам и лекарствам США о связанных с розувастатином неблагоприятных событиях на протяжении первого года его продаж (маркетинга).

На основании данных о выписываемых рецептах, полученных от IMS Health, рассчитаны частоты сообщений о неблагоприятных событиях на миллион рецептов. Частоты сообщений о событиях, связанных с применением розувастатина за первый год маркетинга (1 октября 2003 г. — 30

* Подготовил Н.А. Грацианский.

¹ Какие лекарства назвал др. Дэвид Грэхем на слушаниях в сенате США? Организация Public Citizen (США) привлекает внимание к более высокой частоте осложнений при применении розувастатина по сравнению с другими статинами. Комментарий Н.А. Грацианского к письму Московского представительства фармацевтической компании АстраЗенека «Безопасность Крестора». www.athero.ru

сентября 2004 г.), были сравнены с таковыми при применении аторвастатина, симвастатина и правастатина как за тот же промежуток времени, так и за первый год их продаж. Было также выполнено сравнение с первым годом маркетинга церивастатина. При первичном анализе изучалась составная конечная точка, включавшая сообщения о рабдомиолизе, протеинурии, нефропатии или почечной недостаточности. При сравнении в каждом из временных периодов применение розувастатина с достоверно большей вероятностью ассоциировалось с составной конечной точкой (сообщения о рабдомиолизе, протеинурии, нефропатии, или почечной недостаточности). Случаи рабдомиолиза, протеинурии или почечной недостаточности, о которых поступали сообщения, возникали рано после начала терапии и при относительно умеренных дозах розувастатина. Увеличенная по сравнению с другими широко используемыми статинами частота сообщений о нежелательных явлениях, связанных с применением розувастатина, отмечена также и при вторичном анализе, в котором учитывались другие категории таких сообщений, включающие события с серьезными исходами, токсичность для печени и токсичность для мышц без рабдомиолиза.

Заключение. Настоящий анализ поддерживает сомнения в относительной безопасности розувастатина в диапазоне доз, используемых в обычной клинической практике.

Дополнительные сведения из публикации

Результаты. Основные результаты работы представлены на рис. 1 и 2.

В период с 01.10.03 по 30.09.04 частота сообщений о неблагоприятных событиях (компонентах первичной конечной точки), возникших в связи с приемом розувастатина была выше, чем частота сообщений о событиях во время

приема симвастатина ($p < 0,001$), правастатина ($p < 0,001$) и аторвастатина ($p < 0,001$). Частота сообщений о событиях на протяжении первого года продаж для розувастатина была достоверно более высокой, чем для правастатина ($p < 0,001$) и аторвастатина ($p < 0,001$). Отличие от симвастатина, имевшее $p < 0,02$, не было расценено как достоверное. По сравнению с первым годом продаж церивастатина частота сообщений о событиях — компонентах первичной конечной точки — в первый год продаж розувастатина была меньшей ($p < 0,001$).

Из характеристик больных, о неблагоприятных событиях у которых было послано извещение в FDA, важна следующая. Доля больных, одновременно использовавших лекарства, потенциально взаимодействующие со статинами и способствующие осложнениям, среди принимавших розувастатин была такой же, как среди принимавших другие статины, или даже несколько меньшей.

Доза розувастатина, на которой возникало нежелательное событие, не была высокой — в среднем $16,7 \pm 1,2$ мг. Для симвастатина, правастатина и аторвастатина средняя доза была соответственно $53,1 \pm 2,8$, $18,8 \pm 2,0$ и $21,8 \pm 1,4$ мг. **Больше, чем у 60% больных, принимавших розувастатин, доза препарата ко времени возникновения события не превышала 10 мг.**

Из обсуждения статьи [6]

При любом виде сравнения с другими статинами ассоциация розувастатина с составной конечной точкой (сообщение о рабдомиолизе, протеинурии, нефропатии или почечной недостаточности) была более выраженной. Повышенная частота сообщений, связанных с применением розувастатина, относительно трех наиболее широко используемых в США статинов отмечена и для других категорий нежелательных явлений, включая серьезные события, токсичность для печени, и токсичность для мышц без рабдомиолиза.

Подход, примененный в настоящем анализе, использует преимущество системы сообщений о побочных эффектах FDA, которая охватывает группы пациентов, принимающих лекарство («подвергаемых экспозиции к нему») в «реальной жизни». Этот преодолевается ограниченность контролируемых исследований, в которые обычно не включаются люди, которые могут быть предрасположены к определенному побочному явлению и которые тем не менее с большой степенью вероятности будут принимать лекарство после того, как оно поступит в продажу. Премаркетинговые испытания (т.е. выполняемые до разрешения широкого применения лекарства у людей и начала его продаж) часто не имеют достаточной мощности (т.е. числа включенных пациентов и длительности наблюдения), чтобы выявить некоторые относительно редкие нежелательные события.

С другой стороны, при интерпретации представленных результатов следует учитывать ограничения анализа сообщений о нежелательных событиях. Прежде всего анализируются частоты сообщений о событиях, а не истинные частоты событий. В клинической практике имеется тенденция сообщать не о всех событиях. Причем вероятность сообщения о серьезном событии гораздо выше, чем об умеренно выраженном. Поэтому регистрируется меньше событий, чем их происходит в действительности, а среди регистрируемых относительно преобладают серьезные события.

Ретроспективный характер анализа не позволяет каким-то образом подтвердить причинную связь между событием и принимаемым лекарством и оценить действие возможных других факторов.

Важным осложняющим моментом является и то, что в разные периоды времени настороженность по отношению к некоторым, связанным с приемом лекарства, явлениям может быть разной. Например, очень низкая частота сообщений о мышечных неблагоприятных явлениях на протяжении первого года применения правастатина и симваста-

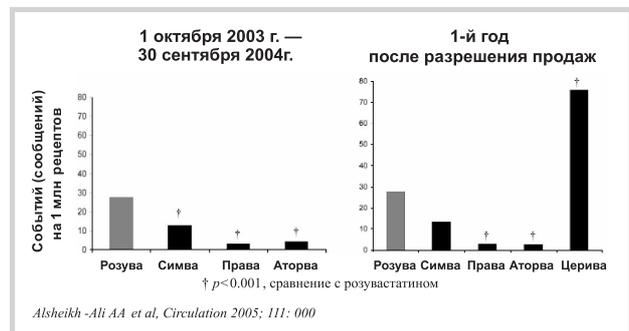


Рис. 1. Сообщение FDA о рабдомиолизе, протеинурии/нефропатии и почечной недостаточности (суммарно), связанных с применением различных статинов.

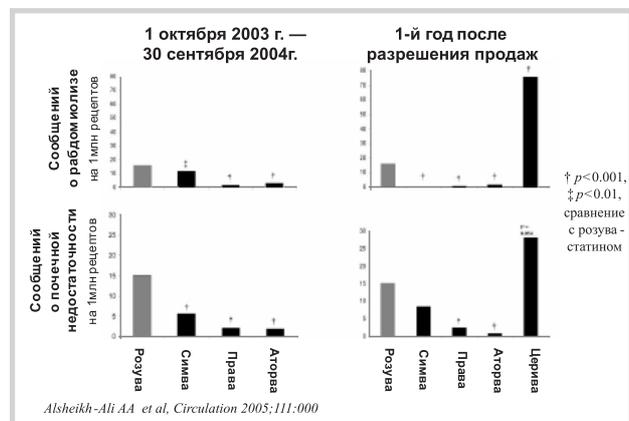


Рис. 2. Сообщение FDA о рабдомиолизе и почечной недостаточности, связанных с применением различных статинов.

Таблица. Продолжительность применения статинов до возникновения нежелательного события, о котором было послано сообщение в FDA

Статин	Розувастатин	Симвастатин	Правастатин	Аторвастатин
Число рецептов, млн	5,2	29,8	15,0	72,9
Число сообщений	145	381	52	315
Продолжительность, дни	69,8±7,8*	731,3±68,4*	744,7±228,7*	368,8±46,0*

Примечание. * $p < 0,001$ по отношению к розувастатину.

тина может объясняться нераспознаванием этих осложнений тогда, когда о них было еще очень мало известно. Низкая частота сообщений о событиях, связанных с аторвастатином в первый год его продаж могла объясняться преимущественным использованием сравнительно невысокой дозы 10 мг/сут. С другой стороны, на частоте сообщений о розувастатине могло сказаться общее настроение в обществе, созданное преданием огласке различных предостережений о возможных опасностях его применения.

Заключение статьи [6]

Проведенный анализ порождает сомнения в безопасности розувастатина в диапазоне доз, используемых в обычной клинической практике. Развитие рабдомиолиза и почечной токсичности относительно рано после начала терапии (в среднем в пределах первых 12 нед) позволяет предполагать, что длительное наблюдение в начальный период лечения, направленное на выявление нежелательных эффектов, может способствовать уменьшению риска токсичности при использовании розувастатина.

В настоящее время представляется разумным использовать другие статины как терапию первой линии, начинать лечение с низких доз, предусматривать возможность комбинированной терапии (например, комбинации статина и эзетимайба), и внимательно выявлять нежелательные (побочные) явления, если применяется розувастатин.

Комментарии к результатам анализа A. Alsheikh-Ali и соавт.

Статья A. Alsheikh-Ali и соавт. сопровождается комментарием S. Grundy «Проблема безопасности статинов. Где мы находимся?» [1]. По его мнению, сообщения о нежелательных явлениях ценны только как сигналы о возможной токсичности лекарства. Они гораздо менее полезны для количественной оценки относительного риска разных лекарств одного класса. Проблематичным считает S. Grundy и объединение в одну конечную точку таких разных по клиническому значению событий как тяжелая миопатия и явно доброкачественная форма протеинурии [1].

S. Grundy опирается на разбор проблемы, сделанный FDA в связи с обращением Public Citizen [5]. В соответствующем документе FDA (которая уже располагала данными анализа A. Alsheikh-Ali и соавт.) отмечается, что абсолютная частота сообщений об осложнениях при применении статинов очень мала. Частота таких сообщений, касающихся розувастатина, отличается от их частоты при применении других статинов на величину, очевидно не имеющую практического значения, и существенно меньшую той, которая отмечалась при использовании церивастатина [5].

Кроме того, FDA отметила, что при сравнении безопасности разных лекарств, по данным сообщений о побочных реакциях, необходимо учитывать ограничения этого подхода [5]. Эти ограничения (кстати, вполне осознаваемые A. Alsheikh-Ali и соавт. и упоминаемые в их статье) обусловлены следующим.

1. Частоты сообщений могут не отражать реальной встречаемости частоты событий. Доля общего числа осложнений, о которых сообщается, постоянно изменяется и

поддается только приблизительной оценке, соответственно и общая частота осложнений — событий может быть оценена только приблизительно. Истинное число людей, подвергаемых действию лекарства не может быть точно подсчитано, так как данные о рецептах не отражают ни общего числа принимающих лекарство больных, ни длительности лечения.

2. Качество сообщений также неодинаково, и оно существенно ограничивает возможность установить, действительно ли лекарство было причиной события.

3. На частоту сообщений влияют многие факторы. Сами эти факторы и выраженность их влияния могут быть разными в разные периоды времени. В частности, розувастатин — первый статин, разрешенный к применению в «постцеривастатиновую эру». На частоте сообщений о случаях поражения мышц при его применении не могла не сказаться общая настороженность в отношении миопатии после отзыва церивастатина.

4. При оценке частоты сообщений о нежелательных эффектах лекарств в периоде постмаркетинга следует учитывать отсутствие какой либо контрольной группы с близким риском развития подобных осложнений. Это не позволяет сделать определенное однозначное заключение о причинной роли лекарства в происхождении тех или иных явлений.

Нельзя не отметить, что несмотря на все приведенные выше ограничения, FDA всячески стимулирует сообщения о нежелательных явлениях о применении лекарств. Именно эти сообщения и были основанием для отзыва церивастатина, потенциально опасные свойства которого не были выявлены в довольно крупных и длительных рандомизированных премаркетинговых испытаниях.

Так же как и авторы статьи, эксперты FDA признают основным достоинством сообщений о побочных явлениях то, что они исходят из повседневной практики использования лекарств (их применения в «реальной жизни») [5].

В отношении розувастатина заключение FDA было следующим. «Выполненный нами обзор имеющихся данных (включая доклинические, премаркетинговые исследования, клинические испытания 4 фазы и постмаркетинговые сообщения о нежелательных явлениях) показывает, что применение крестора не связано с риском токсичности для мышц, большим, чем применение других одобренных статинов. Что касается токсичности для почек, то убедительных свидетельств того, что применение розувастатина связано с риском серьезного повреждения почек, нет» [5].

Тем не менее компании «АстраЗенека» было предложено внести в инструкцию к препарату следующие ниже положения.

Розувастатин — добавления к инструкции-вкладышу (требование FDA). В клинических испытаниях частота возникновения миопатии и рабдомиолиза возрастала при использовании розувастатина в дозах, превосходящих рекомендуемые (5—40 мг). При применении в широкой практике (период постмаркетинга) сообщалось о влиянии на скелетные мышцы, например неосложненной миалгии, миопатии и редко рабдомиолизе у больных, лечившихся ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе и розувастатином. Как и при

других ингибиторах ГМГ-КоА-редуктазы, сообщения о рабдомиолизе на розувастатине редки, но частота их возрастает при использовании наивысшей дозы (40 мг). Факторами, которые могут предрасполагать к миопатии при применении ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы являются возраст ≥ 65 лет, гипотиреозидизм и почечная недостаточность.

В заключение S. Grundy отметил, что тяжелая миопатия может быть предотвращена при соблюдении соответствующих

рекомендаций Американских Ассоциации сердца, Коллегии кардиологов и Национального института сердца, легких и крови [7], и что у людей с повышенным риском миопатии целесообразно рассмотреть возможность использования комбинации низких доз холестеринснижающих лекарств. И наконец, S. Grundy представляется «мудрым» (wise) информировать врачей о позиции FDA по розувастатину, что журнал Кардиология и делает, публикуя этот материал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grundy S.M. The Issue of Statin Safety Where do We Stand? *Circulation* 2005;111.
2. The statin wars: why AstraZeneca must retreat. *Lancet* 2003;362:1341.
3. Wolfe S.M. Dangers of rosuvastatin identified before and after FDA approval. *Lancet* 2004;363:2189—2190.
4. Rate of kidney damage in Crestor patients is 75 times higher than in patients taking other cholesterol drugs. www.citizen.org/hot_issues/issue.cfm?ID=926
5. Galson S.K. Re: Docket No. 2004P-0113/CP1. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.fda.gov/cder>. Accessed April 16, 2005.
6. Alsheikh-Ali A.A., Ambrose M.S., Kavin J.T., Karas R.H. The Safety of Rosuvastatin as Used in Common Clinical Practice. A Postmarketing Analysis. *Circulation* 2005;111.
7. Pasternak R.C., Smith S.C., Bairey-Merz C.N., Grundy S.M., Cleeman J.I., Lenfant C. American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024—1028.

* * *

Еще раз об эндоканнабиноидной системе и римонабанте . Римонабант при диабете 2-го типа¹

Once More on Endocannabinoid System and Rimonabant. The RIO-Diabetes trial

Как известно Американская ассоциация сердца среди 10 основных научных достижений 2004 г. в области заболеваний сердца и инсульта назвала результаты исследования лекарственного препарата с принципиально новым механизмом действия — блокатора рецепторов к каннабиноидам римонабанта. Журнал уже представлял данные частично опубликованного и полностью доложенного в 2005 г. испытания этого средства *RIO-Europe*². Программа клинического изучения римонабанта продолжает выполняться и появляются все новые сведения о его эффектах при различных метаболических заболеваниях, в частности при диабете.

Краткая характеристика эндоканнабиноидной системы по U. Pagotto

Здесь приводится краткое изложение характеристики эндоканнабиноидной системы, данное одним из ее активных исследователей U. Pagotto [1, 2].

Эндоканнабиноидная система состоит из рецепторов и действующих на них эндоканнабиноидов. К настоящему времени описаны 2 типа рецепторов — CB₁ и CB₂. Рецепторы CB₁ обнаружены в различных структурах мозга (гиппокампе, базальных ганглиях, коре, мозжечке, гипоталамусе, лимбических структурах, стволе мозга), в клетках жировой ткани (адипоцитах) и желудочно-кишечном тракте. Рецепторы CB₂ находятся на клетках иммунной системы.

Рецепторы к каннабиноидам были открыты во время поисков точки приложения действия (мест связывания) основного производного конопли (*cannabis*) дельтатетрагидроканнабинола. Затем выяснилось, что на эти же рецепторы действуют и некоторые эндогенные вещества, т.е. эндоканнабиноиды.

Эндоканнабиноиды — липиды. Наиболее важным признается анандамид, другим является 2-арахидоноилглицерол. Эндоканнабиноиды образуются из фосфолипидов-предшественников, находящихся в мембранах клеток, «по требованию». Они действуют локально и немедленно метаболизируются после того, как оказывают свое действие. Система очень быстро активируется и также быстро «уходит со сцены».

Эндоканнабиноидная система — общая система восстановления после стресса, обычно находящаяся в неактивном, «немом» состоянии. Она временно активируется для того, чтобы восстановить, вернуть в исходное состояние гомеостаз организма, помогая человеку: **расслабиться** (обеспечивая уменьшение боли и тревоги; модулирование температуры тела, образования гормонов, тонуса гладких мышц и артериального давления); **отдохнуть** (обеспечивая ингибирование моторного поведения и успокоение); **забыть** (обеспечивая устранение неприятных воспоминаний); **защититься** как на клеточном, так и эмоциональном уровне; **поесть** (производя эффекты, индуцирующие аппетит и усиливающие удовольствие от пищи).

Однако при некоторых патологических состояниях — ожирении, стимуляции никотином — система становится чрезмерно активной. Тогда, действуя на уровне мозга, она индуцирует увеличенное потребление пищи и потребность в табаке, действуя на уровне адипоцитов, — стимулирует отложение жира (рис. 1).

В настоящее время созданы блокаторы CB₁ рецепторов и их лекарственные препараты. Эти средства призваны устранить неблагоприятные эффекты чрезмерной активности эндоканнабиноидной системы (рис. 2). Один из блокаторов CB₁ рецепторов — римонабант — уже испытан в ряде рандомизированных контролируемых исследований у больных ожирением и диабетом [2—6].

RIO-Diabetes

Очередным сообщением о положительных эффектах римонабанта явился доклад результатов изучения его дей-

¹ Подготовил Н.А. Грацианский.

² Блокатор рецепторов к каннабиноидам римонабант в большей степени, чем плацебо, уменьшал вес и окружность талии у людей с избыточным весом, принимавших его в течение года. Результаты испытания *RIO-Europe*. *Кардиология* 2005;№9.

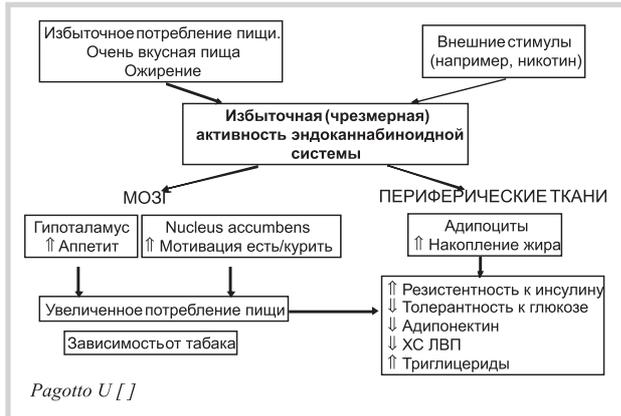


Рис. 1. Эффекты чрезмерной активности эндоканнабиноидной системы [1].

ствия при диабете 2-го типа в испытании *RIO-Diabetes*, представленный в июне на ежегодной конференции Американской Диабетической Ассоциации. Основные положения этого доклада приводятся здесь на основании информации Интернет-сайтов Diabetes.org, Theheart.org и Incirculation.net [4-6].

Испытание *RIO-Diabetes* — многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое применением плацебо исследование, в котором сравнивались эффекты римонабанта в дозах 5 и 20 мг/сут и плацебо у больных диабетом 2 типа. Продолжительность испытания — 1 год. В *RIO-Diabetes* были включены 1045 человек, 348 больных рандомизированы к приему плацебо, 358 и 339 — римонабанта, соответственно в дозах 5 и 20 мг 1 раз в сутки.

Первичной конечной точкой было абсолютное изменение веса тела от исходного за 1 год, вторичными — изменения уровней гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), уровней липидов натощак (включая холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицериды), окружности талии и доли больных с метаболическим синдромом (диагностированным в соответствии с критериями Доклада «Лечение взрослых» III Национальной образовательной программы по холестерину США).

Включенные больные получали фоновую антидиабетическую терапию — метформин или один из препаратов сульфанилмочевины (соответственно $\frac{2}{3}$ и $\frac{1}{3}$ больных), которую они должны были начать не менее чем за 6 мес до начала испытания, и гипокалорийную диету, содержащую примерно 600 ккал в сутки.

Результаты. Через 1 год наблюдались достоверное уменьшение веса тела и окружности талии. Средняя потеря веса была 1,4 кг в группе плацебо, 2,3 кг в группе римонабанта 5 мг/сут и 5,3 кг — римонабанта 20 мг/сут (по отношению к плацебо $p < 0,001$). Среднее уменьшение окружности талии было равным соответственно 1,9, 2,9 и 5,2 см (последнее по отношению к плацебо $p < 0,001$; табл. 1). Потеря веса составила 5% и более от исходного соответственно у 14,5%, 21,7 ($p = 0,019$) и 49,4% ($p < 0,001$).

В группе римонабанта 5 мг/сут уровень гликированного гемоглобина снизился на 0,2% ($p = 0,034$ по отношению к плацебо). У принимавших римонабант в дозе 20 мг/сут, снижение HbA_{1c} было более выраженным (на 0,7%, $p < 0,001$ по сравнению с принимавшими плацебо). Важно отметить, что это снижение произошло у людей, уже получавших антидиабетические средства HbA_{1c} со среднего уже неплохого исходного уровня 7,3%. В целом у принимавших римонабант у 43% больных HbA_{1c} стал ниже 6,5%. В группе плацебо этот целевой (согласно рекомендациям Международной федерации диабета) уровень HbA_{1c} был достигнут у 21% ($p < 0,001$) больных. Авторы считают, что снижение

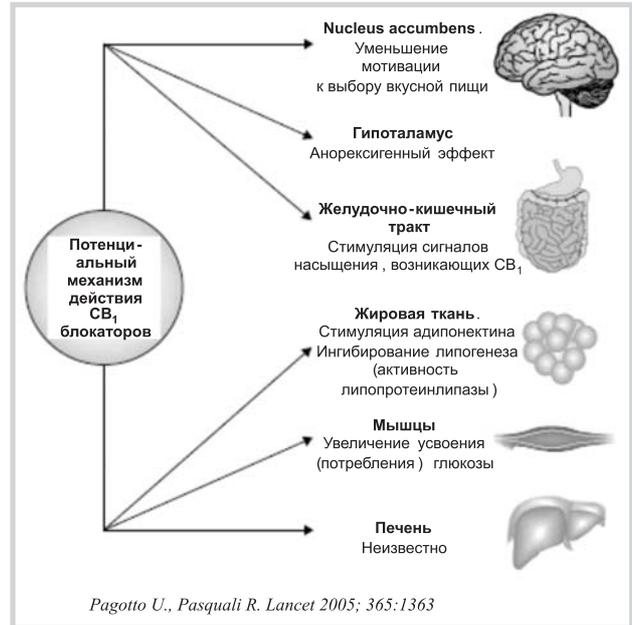


Рис. 2. Потенциальные места приложения и механизмы действия блокаторов рецепторов к каннабиоидам (тип 1) [2].

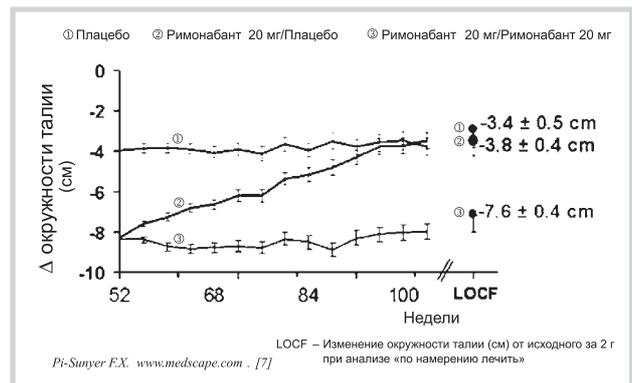


Рис. 3. *RIO-America*. Поддержание окружности талии на протяжении 2-го года у больных, рандомизированных к приему плацебо после приема в течение первого года 20 мг/сут римонабанта.

уровней HbA_{1c} не могло быть объяснено только уменьшением веса тела. Согласно проведенному ими статистическому анализу, снижение HbA_{1c} примерно на 0,4% было обусловлено специфическим прямым действием римонабанта, а не опосредовано уменьшением веса тела.

Холестерин липопротеинов ХС ЛВП повысился в группе римонабанта 20 мг/сут на 15,4%, в группе плацебо — на 7,1%, разница составила 8,3% в пользу римонабанта ($p < 0,001$). Триглицериды снизились в группе римонабанта 20 мг/сут на 9,1%, тогда как в группе плацебо они повысились на 7,3%, разница составила 16,4% в пользу римонабанта ($p < 0,001$; табл. 2). Согласно статистическим расчетам, 50% повышения ХС ЛВП не могли быть обусловлены только уменьшением веса.

Доля пациентов, соответствовавших критериям метаболического синдрома, уменьшилась в группе римонабанта на 18,9% в группе плацебо — на 7,6%, $p = 0,007$.

Еще одним положительным эффектом римонабанта, который упомянул докладчик, было снижение систолического артериального давления. Однако конкретных данных

Таблица 1. Изменения веса и окружности талии в группах

Конечная точка	Римонабант 20 мг (n=339)	Плацебо (n=348)	p
Вес, кг	-5,3	-1,4	<0,001
Окружность талии, см	-5,2	-1,9	<0,001

Таблица 2. Изменения ХС ЛВП и триглицеридов (theheart.org)

Конечная точка	Римонабант 20 мг (n=339)	Плацебо (n=348)	Различие в процентах (сравнение с плацебо)	p
Изменение ХС ЛВП, мг/дл (%)	6,6 (+15,4%)	2,7 (+7,1%)	8,3	<0,001
Изменение триглицеридов, мг/дл (%)	-31,2 (-9,1%)	3,6 (+7,3%)	16,4	<0,001

об изменениях АД в доступных источниках информации не приведено.

Побочные эффекты. Побочные эффекты, как правило, были умеренно выраженными и преходящими. У принимавших 20 мг/сут римонабанта наиболее частыми были тошнота (12,1%) и головокружение (9,1%), которые появлялись преимущественно в первые несколько недель. В этой группе больных тошнота и рвота явились причиной прекращения приема римонабанта у 1,5% больных.

Комментарии. Следует учитывать, что многие подробности испытания еще не известны. В частности, неясно, какая доля больных принимала исследуемый препарат в течение всего периода исследования. Пока в испытаниях эффективности римонабанта «отсев» был очень большим, хотя и практически одинаковым в группах плацебо и вмешательства. Так к концу первого года в в *RIO-Europe* вышло 41,6, 37,3 и 39,4%, в *RIO-America* — 49, 49 и 45%, пациентов, соответственно в группах плацебо и римонабанта 5 и 20 мг/сут [3, 7], что делает их яркие результаты менее убедительными. Однако эти испытания относились к пациентам с ожирением и высокий процент преждевременно выбывших — типичная характеристика исследований различных вмешательств у этого контингента больных.

По мнению докладывавшего результаты *RIO-Diabetes A. Scheen*, римонабант оказывает благоприятное влияние на течение диабета, благодаря действию как в мозге, так и в жировой ткани, желудочно-кишечном тракте, печени и мышцах. Однако он подчеркнул, что механизмы действия римонабанта еще изучаются. Данные *RIO-Diabetes* относятся к больным, одновременно принимавшим метформин или препараты сульфаниламочевинины. Так как диабет 2-го типа — хроническое заболевание, римонабант должен использоваться в течение длительного времени. В этом отношении *A. Scheen* сравнил его со статинами, потребность в которых у больных с гиперхолестеринемией практически никогда не исчезает.

У больных с ожирением также требуется длительное применение римонабанта, так как в испытании *RIO-America* было показано, что после прекращения приема этого лекарства его эффект на вес тела и окружность талии постепенно (за срок чуть менее года) исчезает [7] (рис. 3).

В *RIO-North America* больные (n=3,040; 81,4% женщины, индекс массы тела 30 кг/м² и более или 27 кг/м² и более при наличии по крайней мере одного сердечно-сосудистого фактора риска) были рандомизированы к приему одной из двух доз римонабанта (5, 20 мг) или плацебо [7, 8]. Одновременно они должны были соблюдать диету, потребляя на 600 ккал меньше, чем до включения в исследование. Через 1 год пациенты, получавшие римонабант, были вновь рандомизированы (рерандомизированы) к продолжению приема препарата в прежней дозе или к приему плацебо. Так же как и в других испытаниях римонабанта, его применение в дозе 20 мг/сут в *RIO-North America* сопровождалось достоверно большим снижением веса тела, чем применение плацебо. Одновременно отмечались и благоприятные метаболические сдвиги, в частности повышение уровня ХС ЛВП было достоверно большим, чем в группе плацебо [7, 8].

Проведенная в рерандомизация позволила оценить стойкость эффекта римонабанта. Как видно из рис. 3, к концу года после прекращения приема препарата результаты сравнялись с результатами в группе пациентов, принимавших плацебо на протяжении всего исследования [7].

Заключение. Сообщив результаты *RIO-Diabetes, A. Scheen* заключил, что римонабант при диабете 2-го типа способствует достижению достоверного и клинически значимого улучшения как контроля гликемии (согласно изменениям *HbA1c*), так и липидного профиля при одновременном существенном снижении веса тела. По его мнению, применение римонабанта предоставляет возможность нового подхода к лечению диабета, заключающегося в воздействии на множественные «кардиометаболические» факторы риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pagotto U. The Endocannabinoid System. In: The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors. www.medscape.com.
2. Pagotto U., Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. Lancet 2005;365:1363—1364.
3. Van Gaal L.F., Rissanen A.M., Scheen A.J., Ziegler O., Rossner S. for the RIO-Europe Study Group. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. Lancet 2005;365:1389—1397.
4. The RIO-Diabetes trial. Presented by A.Scheen. www.scientificsessions.diabetes.org.
5. RIO-Diabetes trial results announced. www.incirculation.net.
6. O’Riordan M. RIO-Diabetes: Rimonabant effective in patients with type 2 diabetes. www.theheart.org.
7. Pi-Sunyer F.X. Effect of Rimonabant on Weight Reduction and Metabolic Risk Factors. RIO-North America Trial. In: The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors. www.medscape.com.
8. Peck P. Rimonabant Maintains Both Weight and Waist Reductions at 2 Years. AHA 2004 Scientific Sessions: Late-breaking clinical trials. Presented by F.X.Pi-Sunyer, Nov. 9, 2004. www.medscape.com.

ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ **10**

-  *Место блокаторов альдостероновых рецепторов в лечении ХСН*
-  *Нитраты при ОКС*
-  *Синдром гипергликемии*
-  *Мелкие плотные частицы ЛНП: механизмы действия*
-  *Поражение венозных аортокоронарных шунтов*
-  *Дисфункция эндотелия при гипертонии*

Место блокаторов альдостероновых рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

Б.А. СИДОРЕНКО, Д.В. ПРЕОБРАЖЕНСКИЙ, И.А. ШАРОШИНА, Т.А. БАТЫРАЛИЕВ, И.В. ПЕРШУКОВ

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации; 121356 Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15; Медицинский центр имени Сани Конукоглы, Газиантеп (Турция)

The Place of Aldosterone Receptor Blockers in the Treatment of Chronic Heart Failure.

B.A. SIDORENKO, D.V. PREOBRAZHENSKY, I.A. SHAROSHINA, T.A. BATYRALIEV, I.V. PERSHUKOV

Presidential Medical Center of Russia; ul. Marshala Timoshenko, 15, 121356 Moscow, Russia; Sany Konukogly Medical Center, Gaziantep (Turkey)

Рассматриваются основы клинической фармакологии блокаторов альдостероновых рецепторов, в частности спиронолактона и эплеренона. Обсуждаются результаты двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых установлено, что длительное применение блокаторов альдостероновых рецепторов позволяет значительно улучшить прогноз жизни у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью и постинфарктной систолической дисфункцией левого желудочка, а также уменьшить потребность в повторной госпитализации.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, альдостерон, спиронолактон, эплеренон, смертность, госпитализация.

The paper contains presentation of basics of clinical pharmacology of aldosterone receptor blockers specifically that of spironolactone and eplerenone, and discussion of results of 2 large randomized placebo controlled trials which showed that long term use of aldosterone receptor blockers allowed to improve prognosis of patients with severe chronic heart failure and postinfarction systolic left ventricular dysfunction, and to reduce requirements in repetitive hospitalizations.

Key words: heart failure; left ventricular dysfunction; aldosterone; spironolactone; eplerenone; mortality; hospitalization.

Kardiologia 2005;10:76—81

Спиронолактон и другие калийсберегающие диуретики (спироренон, эплеренон), действующие в качестве конкурентных антагонистов альдостерона, в последние годы рассматриваются как особый класс сердечно-сосудистых средств, которые в литературе описываются под названием *блокаторы минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов*.

1. Клиническая фармакология блокаторов альдостероновых рецепторов

В литературе упоминаются по меньшей мере четыре блокатора альдостероновых рецепторов — спиронолактон, спироренон, эплеренон (эпоксимексренон), а также калия канреноат. Лишь спиронолактон и эплеренон изучались у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) или постинфарктной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Спироренон является более сильным, чем спиронолактон, блокатором альдостероновых рецепторов. В опытах на крысах спироренон вызывал более чем в 5 раз выраженную экскрецию натрия с мочой, чем спиронолактон.

Калия канреноат (патентованные названия: “сольдактон”, “спироктан-М”) выпускается в форме для инъекций по 200 мг в 10 мл. Калия канреноат предназначен для лечения выраженных отеков сердечного или печеночного происхождения.

В организме калия канреноат метаболизируется в канренон, который является активным метаболитом спиронолактона. Канреноат имеет меньшее сродство к

альдостероновым рецепторам и обладает меньшей антиминералокортикоидной активностью, чем спиронолактон. В то же время он, по-видимому, более селективен, чем спиронолактон, в отношении альдостероновых рецепторов, а поэтому не вызывает (или редко вызывает) побочных эффектов, связанных с блокадой рецепторов для андрогенов и эстрогенов (гинекомастия и импотенция у мужчин и дисменорея у женщин).

По некоторым наблюдениям, канренон не является основным активным метаболитом спиронолактона. Другой метаболит спиронолактона — 7- α -тиометилспиронолактон — обладает большим сродством к альдостероновым рецепторам и большей антиминералокортикоидной активностью, чем канренон, поэтому предполагают, что внутривенное введение калия канреноат не имеет особых преимуществ перед кратковременным пероральным приемом спиронолактона внутрь.

До недавнего времени спиронолактон (альдактон, верошпирон, спирон, спиронол) применялся при ХСН лишь в качестве калийсберегающего средства для коррекции гипокалиемии, вызываемой петлевыми и тиазидными диуретиками. В 90-е годы при лечении ХСН стали широко использоваться ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые способны эффективно предотвращать развитие гипокалиемии у больных, получающих петлевые и тиазидные диуретики. В результате этого у больных с ХСН гиперкалиемия теперь встречается гораздо чаще, чем гипокалиемия. По данным исследования *RALES* (Randomized Aldactone Evaluation Study, 1996), у больных с ХСН, получающих ингибиторы АПФ, частота гиперкалиемии (уровни калия в сыворотке крови $\geq 5,5$ ммоль/л) находится в

прямой зависимости от суточной дозы спиронолактона. Так, гиперкалиемия встречалась у 2,4—8,9% больных с ХСН II—IV функционального класса (ФК), получавших 12,5—25 мг спиронолактона в день, и у 15,2—19,5% больных, получавших 50—75 мг препарата в день. Лишь у больных с тяжелой сердечной недостаточностью, получающих высокие дозы петлевых диуретиков (≥ 80 мг фуросемида в сутки), во время лечения ингибиторами АПФ может развиваться гипокалиемия ($< 3,5$ ммоль/л).

Следовательно, в большинстве случаев у больных с ХСН, получающих ингибиторы АПФ, нет оснований опасаться развития гипокалиемии, а значит, и назначать калийсберегающие диуретики.

Для ХСН характерны повышенные концентрации альдостерона в плазме крови. По некоторым наблюдениям, при ХСН гиперальдостеронемия является прогностически неблагоприятным признаком. Неблагоприятное прогностическое значение гиперальдостеронемии у больных с ХСН объясняется тем, что альдостерон в больших количествах оказывает многообразное неблагоприятное влияние на почки, головной мозг, сердце и сосуды.

Основные эффекты альдостерона

1. Задержка натрия (и воды)
2. Выведение калия и магния с мочой, потом и слюной
3. Выведение калия из кардиомиоцитов и накопление в них натрия
4. Аритмогенное действие
5. Накопление натрия в гладкомышечных клетках сосудов
6. Повышение чувствительности артерий к вазоконстрикторному действию эндогенных факторов (норадреналина, ангиотензина II и др.)
7. Повышение активности AT_1 -ангиотензиновых рецепторов, а значит, потенцирование эффектов ангиотензина II
8. Центральное гипертензивное действие
9. Пролиферация фибробластов, повышенный синтез и отложение коллагена в сердце и стенке артерий (интерстициальный, сосудистый и периваскулярный фиброз)
10. Гипертрофия эпителия почечных канальцев, которая обуславливает рефрактерность к петлевым и тиазидным диуретикам при длительном их применении
11. Гипертрофия кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки
12. Усиление активности симпатической нервной системы
13. Нарушение функции эндотелия, которое проявляется снижением синтеза и высвобождения оксида азота и простагландина (простагландина I_2)
14. Нарушение барорефлекторной регуляции кровообращения
15. Высвобождение ингибитора активатора плазминогена I-го типа, который является физиологическим ингибитором тканевого активатора плазминогена и матриксных металлопротеаз
16. Образование свободных радикалов.

Гиперальдостеронемия у больных с ХСН связана не только с повышенной секрецией альдостерона в

результате гиперактивности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), но и с уменьшением его инактивации в печени. В свою очередь нарушение инактивации альдостерона может быть следствием как снижения печеночного кровотока, так и нарушенного его захвата гепатоцитами. Известно, что нарушение деградации альдостерона в печени само по себе может служить причиной 3—4-кратного повышения его концентраций в плазме крови за счет значительного удлинения периода полужизни альдостерона в плазме крови с 30—35 до 70—100 мин.

В патогенезе ХСН альдостерон играет более важную роль, чем считалось ранее. Альдостерон не только регулирует водно-электролитный гомеостаз, способствуя задержке натрия и усиливая выведение калия и магния почками. Длительный гиперальдостеронизм, как оказалось, вызывает структурные изменения в сердечно-сосудистой системе, в частности он способствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов и повышенному синтезу коллагена в сердце и стенке артерий. Предполагают, что повышенные концентрации альдостерона в плазме крови являются одной из причин развития гипертрофии и диффузного интерстициального фиброза миокарда, а также утолщения средней оболочки артерий и периваскулярного фиброза у больных с ХСН.

Двойным механизмом гиперальдостеронемии у больных с ХСН объясняется, почему подавление чрезмерной активности РАС с помощью ингибиторов АПФ не приводит к нормализации концентрации альдостерона в плазме крови. Для ослабления нежелательных эффектов гиперальдостеронемии требуется применение специфических антагонистов альдостерона, среди которых наиболее известным является спиронолактон.

Среди блокаторов альдостероновых рецепторов при ХСН и артериальной гипертензии наиболее хорошо изучены фармакологические эффекты спиронолактона.

Спиронолактон (альдактон, верошпирон, спирон, спиронол) является специфическим блокатором минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов, которые, помимо почечных канальцев и надпочечников, обнаружены в головном мозге, сердце и стенке артерий. Поэтому спиронолактон не только противодействует калийуретическому действию альдостерона на уровне почечных канальцев, но также предотвращает структурно-функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе, вызываемые альдостероном, т.е. вызывает «обратное ремоделирование» сердечно-сосудистой системы.

Спиронолактон может также тормозить активность альдостеронсинтазы и таким образом уменьшать синтез альдостерона. Кроме того, он тормозит активность 5α -редуктазы. В результате этого уменьшается образование α -изомера альдостерона, который обладает большей минералокортикоидной активностью, чем его β -изомер.

Спиронолактон оказывает калийсберегающее (антикалийуретическое) действие, которое обычно проявляется на 3-й день после начала терапии и сохраняется в течение 3—5 дней после отмены препарата. При назначении спиронолактона в низких дозах (25—50 мг/сут) уровень АД существенно не изменяется.

В умеренных дозах (>100 мг/сут) спиронолактон оказывает значительное антигипертензивное действие, снижая АД в среднем на 18/10 мм рт.ст. Тем не менее он не используется в качестве монотерапии гипертонической болезни из-за частого развития побочных эффектов, связанных с гормональной активностью спиронолактона.

Дело в том, что минералокортикоидные (альдостероновые) рецепторы, на которые действует спиронолактон, весьма сходны с рецепторами для других стероидных гормонов — глюкокортикоидов, андрогенов и прогестерона. Спинонолактон не является селективным блокатором минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов, он может связываться также с рецепторами для других стероидных.

Клиническое значение имеет связывание спиронолактона с рецепторами для андрогенов и прогестерона, в частности он может блокировать андрогеновые рецепторы и в то же время стимулировать прогестероновые рецепторы. Нежелательными антиандрогеновыми и прогестационными эффектами спиронолактона объясняется развитие таких его характерных побочных эффектов, как гинекомастия и импотенция у мужчин и боли в молочных железах и нарушения менструального цикла у женщин. Гинекомастия — наиболее частый побочный эффект спиронолактона. По данным литературы, при лечении спиронолактоном (25—50 мг/сут) гинекомастия развивается примерно у 7% мужчин, страдающих гипертонической болезнью, и у 10% мужчин с ХСН.

Из-за гормональных побочных эффектов до недавнего времени единственным показанием к назначению спиронолактона в кардиологической практике являлось лечение так называемого “идиопатического, или псевдопервичного, гиперальдостеронизма”, при котором гиперсекреция альдостерона связана с двусторонней гиперплазией коркового слоя надпочечников. Спинонолактон используется также для лечения неоперабельных больных с аденомой (аденокарциномой) коркового слоя надпочечников.

Во всех остальных случаях артериальной гипертензии как спиронолактон, так и амилорид и триамтерен назначаются в комбинации с тиазидным или петлевым диуретиком в качестве калийсберегающего (антикалийуретического) препарата. При этом совершенно очевидно, что амилорид и триамтерен, не обладающие гормональной активностью, более предпочтительны, чем спиронолактон, для длительного лечения артериальной гипертензии.

Эплеренон (инспра) является более селективным блокатором альдостероновых рецепторов, чем спиронолактон. Как и спиронолактон, он, блокируя минералокортикоидные рецепторы в почках, головном мозге, сердце и сосудах, ослабляет все неблагоприятные эффекты альдостерона при ХСН и гипертонической болезни. В то же время в отличие от спиронолактона эплеренон практически не связывается с рецепторами для глюкокортикоидов, андрогенов (0,1%) и прогестерона (<1%).

Благодаря высокой селективности в отношении альдостероновых рецепторов эплеренон крайне редко вызывает такие побочные эффекты, как гинекомастия и импотенция у мужчин и нарушения менстру-

ального цикла у женщин. При гипертонической болезни гинекомастия встречается менее чем у 1% мужчин, получавших эплеренон. При ХСН гинекомастия с одинаковой частотой (около 0,5%) обнаруживалась у больных, леченных эплеренонем, и у получавших плацебо. Частота импотенции при лечении эплеренонем и назначении плацебо была одинаковой. Нарушения менструального цикла встречались у 1—2% женщин, леченных эплеренонем.

2. Блокаторы альдостероновых рецепторов при лечении больных с ХСН и постинфарктной дисфункцией ЛЖ

Учитывая антагонизм спиронолактона в отношении неблагоприятных эффектов альдостерона у больных с ХСН, было предпринято рандомизированное плацебо-контролируемое исследование *RALES Mortality Trial* (1999).

Целью этого исследования была оценка влияния низких доз спиронолактона на смертность больных с ХСН III—IV ФК и фракцией выброса ЛЖ менее 35%, которые получали стандартную терапию, включавшую ингибиторы АПФ, петлевые диуретики и сердечные гликозиды. Средние дозы ингибиторов АПФ были значительно меньше, чем рекомендуемые “целевые”: каптоприл — 63 мг/сут, эналаприл — 15 мг/сут, лизиноприл — 14 мг/сут. После рандомизации 822 больных дополнительно получали спиронолактон (25 мг/сут), 841 больной — плацебо. В августе 1998 г. исследование *RALES Mortality Trial* было досрочно приостановлено после того, как была обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой.

Основные результаты исследования *RALES Mortality Trial* приведены в табл. 1 и 2.

Как видно, смертность от любых причин в группе больных, леченных спиронолактоном, была на 30% ниже, чем среди больных, получавших плацебо (95% доверительный интервал от 18 до 40%; $p=0,0001$). Смертность от сердечных причин снизилась на 40%. Число госпитализаций уменьшилось примерно на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН — примерно на 35%. Общее число случаев смерти и госпитализаций при добавлении спиронолактона уменьшилось примерно на 32% ($p<0,0002$).

Таким образом, в исследовании *RALES Mortality Trial* было показано, что добавление блокатора альдостероновых рецепторов спиронолактона к “тройной” комбинированной терапии позволяет значительно улучшить выживаемость больных с тяжелой ХСН.

При рандомизации у 70% больных была ХСН III ФК. Среди этих больных ФК улучшился (до I—II ФК) у 39% получавших спиронолактон, но лишь у 32% получавших плацебо. ФК ухудшился или наступила смерть у 35% больных, получавших спиронолактон, и у 44% больных, получавших плацебо. Такие же изменения функционального статуса при лечении наблюдались у больных с ХСН IV ФК при рандомизации.

При анализе результатов исследования *RALES Mortality Trial* по подгруппам было обнаружено, что у больных с тяжелой ХСН благоприятное влияние спиронолактона на смертность больных с тяжелой ХСН не зависит от возраста и пола больных, этиологии и тяжести ХСН, а также от совместного использования ингибиторов АПФ. В то же время обращала на себя внимание значительно, хотя и

Таблица 1. Относительный риск смерти и госпитализации больных с тяжелой ХСН, леченных спиронолактоном

Показатель	Плацебо (n=841)	Спиронолактон (n=822)	Относительный риск (95% ДИ)
Причины смерти			
Сердечные причины	314	226	0,60 (0,58—0,82)
Прогрессирование сердечной недостаточности	189	127	0,64 (0,51—0,80)
Внезапная смерть	110	82	0,71 (0,58—0,82)
Инфаркт миокарда	15	17	
Другие сердечно-сосудистые причины	13	12	
Инсульт	11	8	
Несердечно-сосудистые причины	41	29	
Неизвестные причины	7	9	
Всего	386	284	0,70 (0,60—0,82)
Число больных/число событий			
Причины госпитализации			
Сердечные причины	336/753	260/515	0,70 (0,59—0,82)
Декомпенсация сердечной недостаточности	300/663	215/413	0,65 (0,54—0,77)
Стенокардия	35/44	43/66	
Желудочковые аритмии	24/31	23/25	
Инфаркт миокарда	14/15	10/11	
Другие сердечно-сосудистые причины	112/163	117/169	
Инсульт	20/24	14/15	
Несердечно-сосудистые причины	232/377		

Таблица 2. Относительный риск общего числа всех случаев смерти или госпитализации больных с тяжелой ХСН, леченных спиронолактоном

Конечные точки	Относительный риск при лечении спиронолактоном (95% ДИ)
Смерть от сердечных причин или госпитализация в связи с сердечными причинами	0,68 (0,59—0,78)
Смерть от любой причины или госпитализация в связи с любой причиной	0,77 (0,68—0,86)
Смерть от любой причины или госпитализация в связи с сердечными причинами	0,68 (0,60—0,77)

недостаточно большая эффективность спиронолактона в подгруппах больных, которые получали β-адреноблокатор или дигоксин, по сравнению с больными, не получавшими этих препаратов. Это свидетельствует о том, что при лечении тяжелой ХСН лучше всего использовать комбинацию ингибитора АПФ и спиронолактона с β-адреноблокатором и дигоксином. Синергизм спиронолактона и β-адреноблокаторов объясняют тем, что в комбинации эти препараты более эффективно подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, действуя на различных уровнях этой системы.

Высказывалось предположение, что спиронолактон будет бесполезным у больных с ХСН, которые получают максимальные рекомендованные дозы ингибиторов АПФ. Однако ретроспективный анализ результатов исследования *RALES Mortality Trial* показал, что спиронолактон был одинаково эффективным у больных, которые получали более низкие и более высокие дозы ингибиторов АПФ.

Спиронолактон в низких дозах хорошо переносился больными. Общая частота побочных эффектов у больных основной и контрольной групп не различалась. Из-за побочных эффектов изучавшиеся препараты были отменены у 62 (8%) больных, получавших спиронолактон, и у 40 (5%) больных, получавших плацебо. Единственным существенным побочным эффектом была гинекомастия (или боль в грудных железах), которая встречалась у 10% мужчин, получавших спиронолактон, и лишь у 1% мужчин, получавших плацебо ($p < 0,001$).

Не было значительных различий между группами в средних уровнях калия или частоте выраженной ги-

перкалиемии. Лишь у 15% больных, леченных спиронолактоном, отмечались признаки гиперкалиемии, в связи с чем потребовалось снижение дозы препарата.

Предполагают, что эплеренон, который является более селективным, чем спиронолактон, блокатором минералокортикоидных (альдостероновых) рецепторов, будет лучше переноситься при длительном применении и, в частности, реже вызывать развитие гинекомастии. Это предположение подтверждается результатами крупного рандомизированного исследования *EPHESUS* (2003).

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *EPHESUS* (Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study, 2003) оценивались эффективность и безопасность эплеренона у 6632 больных с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса $< 40\%$). Рандомизация проводилась на 3–14-й день острого инфаркта миокарда. Эплеренон назначали в дозе 25 мг/сут в течение 4 нед, затем в дозе до 50 мг/сут под контролем концентраций калия в сыворотке крови. Содержание калия в сыворотке крови определяли в течение 48 ч после рандомизации, через 1, 4 и 5 нед, а также в течение 1 нед после любого изменения дозы изучавшихся препаратов.

При рандомизации больные получали стандартную терапию, включавшую ингибиторы АПФ или блокаторы AT_1 -ангиотензиновых рецепторов (87%), β-адреноблокаторы (75%) и диуретики (61%).

В исследовании планировалось включить 6200 больных, которые должны были наблюдаться до тех пор, пока не умрут 1012 больных.

Исследование *EPHESUS* продолжалось в среднем 16 мес (от 0 до 33 мес). В обеих группах после рандомизации АД повысилось — в среднем на 5/3 мм рт.ст. у получавших эплеренон и на 8/4 мм рт.ст. — плацебо.

По сравнению с плацебо применение эплеренона сопровождалось достоверным уменьшением общей смертности (в среднем на 15%), общего числа случаев смерти от сердечно-сосудистой причины и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми событиями (на 13%) и вероятности внезапной сердечной смерти (на 21%). Эплеренон предупреждал развитие сердечной недостаточности.

Основные результаты исследования *EPHESUS* приведены в табл. 3.

Благоприятное влияние эплеренона на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистой причины, а также на риск внезапной сердечной смерти и развитие сердечной недостаточности (или ее декомпенсации), сравнимое с влиянием спиронолактона, обнаружено в исследовании *RALES Mortality Trial* (см. табл. 1 и табл. 2). Это дает основание предполагать, что эплеренон и спиронолактон могут использоваться по одинаковому показанию — для лечения тяжелой ХСН и постинфарктной систолической дисфункции ЛЖ с клиническими проявлениями или без них.

Анализ результатов исследования *EPHESUS* по подгруппам показал, что благоприятное влияние эплеренона на общую смертность не зависит от возраста и пола больных, а также от наличия или отсутствия сахарного диабета в анамнезе. Влияние эплеренона на общую смертность было наиболее выраженным в подгруппах больных с артериальной гипертензией в анамнезе и у больных, получавших комбинацию ингибитора АПФ (или АТ₁-блокатора) и β-адреноблокатора.

Синергизм к действию эплеренона, ингибиторов АПФ (или АТ₁-блокаторов) и β-адреноблокаторов можно объяснить тем, что эти лекарственные препараты более эффективно подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, действуя на различных уровнях этой системы. Эплеренон, блокируя действие альдостерона и увеличивая экскрецию натрия, может вызывать реактивную активацию ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая может ослабляться при совместном применении с ингибиторами АПФ (или АТ₁-блокаторами) и β-адреноблокаторами.

В то же время эплеренон практически не улучшал выживаемости в подгруппах больных без артериальной гипертензии в анамнезе и у больных, которые не получали ни ингибитора АПФ (или АТ₁-блокатора), ни β-адреноблокатора.

Влияние эплеренона на общее число случаев смерти от сердечно-сосудистой причины и госпитализации в связи с сердечно-сосудистыми событиями не зависело от возраста и пола больных, использования ингибиторов АПФ (или АТ₁-блокаторов) и β-адреноблокатора, а также от наличия или отсутствия артериальной гипертензии и сахарного диабета в анамнезе.

Следует отметить, что по сравнению с плацебо эплеренон недостоверно снижал смертность от повторного инфаркта миокарда и не оказывал существенного влияния на риск развития инсульта (см. табл. 3). Это свидетельствует о том, что эплеренон (как, впрочем, и спиронолактон) не обладает кардио- и цереброваскулярными эффектами, независимыми от его антигипертензивного действия.

Сравнение результатов исследований *RALES Mortality Trial* и *EPHESUS* позволяет заключить, что у

Таблица 3. Относительный риск смерти и госпитализации больных с постинфарктной систолической дисфункцией ЛЖ, леченных эплеренонем

Показатель	Плацебо (n=3313)	Эплеренон (n=3319)	Относительный риск (95% ДИ)
Первичные исходы			
Смертность от любой причины (число больных)	554	478	0,85 (0,60–0,82)
Смертность от сердечно-сосудистой причины или госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми событиями (число больных)	993	885	0,87 (0,79–0,95)
Вторичные исходы			
Смерть от любой причины или любая госпитализация (число больных)	1829	1730	0,92 (0,86–0,98)
Смерть от сердечно-сосудистой причины (число больных)	483	407	0,83 (0,72–0,94)
Случаи внезапной смерти	201	162	0,79 (0,64–0,97)
Острый инфаркт миокарда	94	78	0,82 (0,61–1,10)
Сердечная недостаточность	127	104	0,80 (0,62–1,04)
Инсульт	28	26	0,91 (0,53–1,55)
Другие	33	37	1,00 (0,60–1,66)
Любая госпитализация (число больных)	1526	1493	0,95 (0,89–1,02)
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми событиями (число больных)	649	606	0,91 (0,81–1,01)
Острый инфаркт миокарда	229	224	0,97 (0,80–1,16)
Сердечная недостаточность	391	345	0,85 (0,74–0,99)
Инсульт	51	70	1,34 (0,94–1,93)
Желудочковая аритмия	54	52	0,95 (0,65–1,39)
Любая госпитализация (число эпизодов)	2984	2815	0,94 (p=0,12)
Госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми событиями (число эпизодов)	1004	876	0,87 (p=0,03)
Острый инфаркт миокарда	269	268	0,99 (p=0,96)
Сердечная недостаточность	618	477	0,77 (p=0,002)
Инсульт	54	73	1,35 (p=0,11)
Желудочковая аритмия	63	58	0,92 (p=0,69)

больных с систолической дисфункцией ЛЖ блокаторы альдостероновых рецепторов спиронолактон и эплеренон улучшают течение и исходы заболевания главным образом за счет снижения риска внезапной смерти (антиаритмическое действие) и замедления прогрессирования сердечной недостаточности.

Эплеренон в низких дозах хорошо переносился больными. Общая частота побочных эффектов у больных основной и контрольной групп не различалась. У мужчин, получавших эплеренон, частота гинекомастии составила 0,5%, импотенции — 0,9%, что практически не отличалось от показателей в контрольной группе (0,6 и 0,9% соответственно). У женщин основной и контрольной групп боли в молочных железах встречались с одинаковой частотой (0,1 и 0,3% соответственно). Не было значительных различий между группами и в средних уровнях калия. По сравнению с контрольной группой у больных, получавших эплеренон, выраженная гиперкалиемия ($\geq 6,0$ ммоль/л) наблюдалась достоверно чаще (5,5% против 3,9%), а гипокалиемия ($< 3,5$ ммоль/л) — достоверно реже (8,4% против 13,1%).

Таким образом, эндокринные побочные эффекты при лечении эплеренонем встречаются значительно реже, чем при лечении спиронолактоном.

3. Место блокаторов альдостероновых рецепторов в лечении больных с ХСН и постинфарктной дисфункцией ЛЖ

Эксперты США и Европейского общества кардиологов (ЕОК) готовили свои рекомендации по лечению ХСН, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ, до завершения исследования *EPHESUS* (2003), поэтому их рекомендации относятся лишь к одному из блокаторов альдостероновых рецепторов — спиронолактону. После публикации результатов исследования *EPHESUS* (2003) стало очевидным, что эплеренон и спиронолактон одинаково эффективны при ХСН, но первый лучше переносится, чем второй.

Эксперты США (1999) рекомендуют использовать низкие дозы спиронолактона для лечения ХСН IV ФК при недостаточной эффективности “тройной” комбинированной терапии, включающей ингибитор АПФ, петлевой диуретик и сердечный гликозид. По их мнению, эффективность и безопасность блокаторов альдостероновых рецепторов (т.е. спиронолактона и эплеренона) у больных с менее тяжелыми формами ХСН не доказаны.

Эксперты Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца (АКК/ААС) [2001] рекомендуют применять спиронолактон в низких дозах (25—50 мг/сут) для лечения больных с ХСН IV ФК (в настоящем или в прошлом), у которых комбинация дигоксина, диуретиков, ингибитора АПФ и обычно β -адреноблокатора недостаточно эффективна. У таких больных до назначения спиронолактона уровни калия в сыворотке крови не должны быть выше 5,0 ммоль/л, а уровни креатинина — выше 2,5 мг/дл. За обоими биохимическими показателями необходимо тщательно наблюдать во время лечения спиронолактоном. В любое время терапия спиронолактоном может осложниться гиперкалиемией, которая может привести к угрожающим жизни брадиаритмиям, поэтому в начале лечения спиронолактоном следует отменить калиевые добавки или снизить их дозы. Если уровень

калия в плазме крови повысится выше 5,4 ммоль/л, то дозу спиронолактона необходимо уменьшить. Препарат отменяют в случае развития значительной гиперкалиемии или гинекомастии. Место спиронолактона в лечении больных с ХСН легкой и умеренной степени тяжести не определено; поэтому применение препарата у таких больных не рекомендуется.

Эксперты ЕОК (2001) рекомендуют назначать спиронолактон (альдактон, верошпирон) больным с ХСН III—IV ФК, несмотря на терапию ингибитором АПФ и диуретиками (уровень доказательности В). Начальная доза спиронолактона 25 мг/сут. Через 1 мес под контролем уровней калия и креатинина в плазме крови дозу препарата повышают до 50 мг/сут.

Рекомендуемая экспертами ЕОК тактика лечения спиронолактоном у больных с ХСН приведена ниже.

Тактика применения спиронолактона у больных с ХСН

1. Определить, имеется ли у больного тяжелая ХСН (III—IV ФК), несмотря на лечение ингибиторами АПФ и диуретиками

2. Определить содержание калия ($< 5,0$ ммоль/л) и креатинина (< 240 ммоль/л) в плазме крови

3. Добавить 25 мг спиронолактона в день

4. Повторно определить содержание калия и креатинина через 4—6 дней

5. Если уровни калия превышают 5,0 ммоль/л, но меньше 5,5 ммоль/л, дозу спиронолактона уменьшают на 50%. Если уровень калия выше 5,5 ммоль/л, препарат отменяют

6. Если после 1 мес терапии симптомы сохраняются и имеет место нормокалиемия, дозу спиронолактона повышают до 50 мг/сут. Необходимо повторно определить содержание калия и креатинина через 1 нед.

Судя по результатам исследования *EPHESUS* (2003), схема назначения эплеренона (инспра) при ХСН может быть такой же. Начальная доза эплеренона 25 мг/сут. Через 1 мес под контролем уровней калия и креатинина в плазме крови дозу эплеренона повышают до 50 мг/сут. Лечение спиронолактоном и эплеренонем проводят под периодическим контролем уровней калия и креатинина в сыворотке крови. При необходимости поддерживающую дозу блокатора альдостероновых рецепторов снижают с 50 до 25 мг/сут или препарат временно отменяют.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что отношение натрия и калия в моче находится в обратной зависимости от концентрации альдостерона в крови (A. van Vliet и соавт., 1993; Y. Nan и соавт., 1994; S. Lloyd и соавт., 2000), поэтому предполагают, что величина отношения натрия и калия в моче меньше 1,0 может служить основанием для назначения блокаторов альдостероновых рецепторов больным с менее тяжелыми случаями ХСН, чем те, что наблюдались в исследовании *RALES Mortality Trial* (1999).

Таким образом, в настоящее время блокаторы альдостероновых рецепторов рассматриваются в качестве эффективных лекарственных средств для длительного лечения тяжелой ХСН у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Спинонолактон и эплеренон рекомендуются для лечения больных с ХСН III—IV ФК, однако нельзя исключить пользы от их применения у больных с ХСН II ФК и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса < 30 —35%).

Поступила 20.05.05

Нитраты при острых коронарных синдромах

И.И. СТАРОВЕРОВ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава Российской Федерации, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Nitrates in Acute Coronary Syndromes

I.I. STAROVEROV

Cardiology Research Complex; ul. Tretiya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia

Нитраты в кардиологии применяются с 1879 г. после публикации данных клинических исследований W. Murrell о купирующем эффекте нитроглицерина при стенокардии. Долгое время нитраты фактически были единственной группой препаратов для лечения ИБС. Сегодня органические нитраты занимают достойное место среди известных антиангинальных средств наряду с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция. Нитропрепараты нашли широкое применение в профилактике и лечении и стабильной стенокардии, и острых коронарных синдромов.

Острый инфаркт миокарда

Результаты экспериментальных и клинических исследований убедительно доказали, что внутривенное введение нитроглицерина при инфаркте миокарда (ИМ) уменьшает клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда. Установлено, что чем раньше от начала ангинозного приступа была начата инфузия нитроглицерина, тем меньше были конечные размеры развивающегося ИМ, рассчитанные по данным прекардиального картирования ЭКГ и индексу некроза миокарда (по кумулятивной активности КФК) [1]. Исследования, проведенные в 80–90-е годы прошлого столетия, показали, что внутривенное введение нитратов больным ИМ снижает госпитальную летальность на 10–30%, а у пациентов с передним ИМ — еще существеннее. Эффективность проведенного лечения сохранялась как минимум в течение 1 года. Мета-анализ ряда исследований, включивших более 2000 рандомизированных больных (S. Yusuf и соавт., 1988), показал 35% снижение летальности в 1-ю неделю ИМ [2]. Это положительное действие нитратов сохранялось на протяжении месяцев после перенесенного ИМ. Аналогичные результаты были получены у больных ИМ при применении изосорбида динитрата (M. Luther и соавт.) [3]. Таким образом, внутривенная инфузия органических нитратов оказывает благоприятное действие на течение и прогноз ИМ у больных, не получавших тромболитической терапии.

После того как в 90-е годы применение фибринолитических препаратов в Европе и США было признано обязательным вмешательством при лечении ИМ с подъемом сегмента ST (в нашей стране «эра тромболитической терапии» еще не началась), были проведены два крупных рандомизированных исследования, посвященных изучению роли нитратов.

В исследовании *ISIS-4* эффективность терапии изосорбид-5-мононитратом, начиная с 1-х суток заболевания, не отличалась от применения плацебо [4]. В то же время нитраты лучше переносились больными, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (каптоприл), и применение их позволяло спасти дополнительно 2,1 жизни на 1000 леченых. В дальнейших исследованиях было показано,

что эффективная доза изосорбид-5-мононитрата в 2–3 раза выше использованной в *ISIS-4*. В исследовании *GISSI-3* применяли нитраты (внутривенный нитроглицерин, трансдермальный нитроглицерин и пероральный изосорбид-5-мононитрат) в виде монотерапии или в комбинации с ингибитором АПФ лизиноприлом [5, 6]. В этом исследовании показано, что снижение смертности при применении нитратов было небольшим и недостоверным. В то же время комбинация нитратов и лизиноприла была более эффективной, чем каждый препарат отдельно, и приводила к снижению летальности на 17%. Ограничением обоих исследований явилось назначение нитратов больным ИМ в группах сравнения более чем в половине случаев (62 и 57% соответственно), что существенно снижает достоверность результатов.

Внутривенная инфузия нитратов показана в первые 24–48 ч заболевания у больных ИМ с подъемом сегмента ST с сохраняющейся ишемией миокарда, при развивающемся переднем ИМ, артериальной гипертензии и у больных с сердечной недостаточностью.

При выборе нитропрепарата для инфузионной терапии нитроглицерин, оказывающий короткое действие, является предпочтительным для лечения ИМ у больных с нестабильной гемодинамикой. Во всех других случаях очевидных преимуществ нитроглицерина или изосорбида динитрата не установлено.

Внутривенное введение нитроглицерина при ИМ с подъемом сегмента ST осуществляют с начальной скоростью 5–10 мкг/мин. При необходимости скорость инфузии увеличивают на 5–20 мкг/мин каждые 5–10 мин до исчезновения клинических симптомов или снижения среднего АД у больных с нормальным давлением на 10% и у больных артериальной гипертензией на 30% от исходного. При подборе эффективной дозы нитроглицерина следует помнить, что систолическое АД не должно быть ниже 90 мм рт.ст. или уменьшиться более чем на 30 мм рт.ст. от исходного. При появлении признаков артериальной гипотензии инфузию немедленно прекращают и в случае необходимости ее возобновляют со скоростью 5 мкг/мин. При подборе дозы важно следить, чтобы снижение АД не препятствовало назначению оптимальных доз наркотических анальгетиков, β -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Если доза нитроглицерина достигает 200 мкг/мин, а АД не изменяется, то, как правило, это свидетельствует о резистентности к нитратам, и инфузию следует прекратить.

Начальная скорость внутривенного введения раствора изосорбида динитрата составляет 25 мкг/мин. Скорость ступенчато увеличивают с учетом критериев, указанных выше, но не более чем до 200 мкг/мин.

Продолжение или возобновление инфузии нитратов через 48 ч после развития ИМ оправдано в случаях повторной ишемии миокарда (когда невозможно проведение коронарной ангиографии и чрескожных внутрисосудистых вме-

шательств) или если сохраняется сердечная недостаточность.

При длительной инфузии нитратов практически неизбежно развитие толерантности, в связи с чем потребуется увеличение дозы вводимого препарата для поддержания достигнутого эффекта. На длительный срок при наличии показаний назначаются нитропрепараты для приема внутрь или трансдермально. При этом для предотвращения толерантности используют режим дозирования нитратов, который предусматривает не менее одного 12-часового перерыва в приеме препаратов в сутки, в течение которого значительно снижается концентрация нитрата в крови.

Противопоказания к применению нитратов у больных ИМ

1. Подозрение на ИМ правого желудочка, когда вызванное применением нитратов снижение давления заполнения левого желудочка может привести к нарушениям гемодинамики (в первую очередь к снижению систолического АД) и ухудшению клинического течения заболевания.

2. Систолическое АД ниже 90 мм рт.ст. или его снижение более 30 мм рт.ст. от исходного. Выраженная брадикардия (ЧСС < 50 уд/мин) или тахикардия (ЧСС > 100 уд/мин).

3. Предшествующий прием больными ингибиторов фосфодиэстераз для лечения эректильной дисфункции (варденарил, силденарил, тадалафил). После использования этих препаратов терапия нитратами невозможна в течение 24 ч (для тадалафила — 48 ч) из-за опасности развития тяжелой гипотонии.

Нестабильная стенокардия

В настоящее время применение нитратов при нестабильной стенокардии считается общепринятым методом лечения. Внутривенная инфузия нитроглицерина в большинстве случаев эффективно купирует и предупреждает появление стенокардии покоя. Однако в контролируемых исследованиях доказательств влияния нитратов на улучшение прогноза не получено.

В международных руководствах рекомендуется начинать внутривенную терапию нитратами, если после 3-кратного приема 0,4 мг нитроглицерина под язык с интервалом 5 мин симптомы полностью не купировались, а противопоказания к применению нитратов отсутствуют. Обычно начальная доза нитроглицерина составляет 5—10 мкг/мин. При необходимости доза его увеличивается каждые 3—5 мин до исчезновения болей и признаков ишемии. Доза может подбираться и по уровню АД (см. раздел, посвященный ИМ) и достигать 200 мкг/мин, а при необходимости 1000 мкг/мин.

Как правило, если инфузия нитроглицерина продолжается более 36—48 ч, гемодинамический эффект утрачивается, и в этой ситуации требуется периодическое повышение скорости инфузии препарата. Необходимо отметить, что развитие толерантности не всегда сопровождается исчезновением ангинозного действия, поэтому при наличии клинических показаний не следует спешить с отменой (особенно быстрой) инфузии нитроглицерина, так как это может сопровождаться рецидивом стенокардии. Известно, что внутривенная инфузия изосорбида динитрата более эффективна при нестабильной стенокардии, чем прием пероральных нитратов. У пациентов, которым проводится чрескожная коронарная ангиопластика, внутривенное введение нитроглицерина позволяет устранить спазм коронарной артерии в ходе вмешательства.

Решение о переводе пациента на пролонгированные пероральные нитраты зависит от конкретной клинической ситуации, при этом следует помнить о необходимости «превьющего» назначения нитратов с 12-часовым свободным от приема препаратов интервалом для преодоления толерантности.

Толерантность к нитратам

Толерантность к нитратам доказана в экспериментальных условиях и в клинике, она снижает эффективность нитратов и зависит от назначенной дозы и продолжительности лечения. Например, прием пролонгированного нитрата сопровождается постоянным высоким уровнем его в крови, но при этом антиангинальный эффект со временем уменьшается или полностью исчезает. Механизмы развития толерантности к нитратам до конца не изучены. Для объяснения этого феномена предложены следующие гипотезы.

1. Невозможность перехода нитратов в активную форму из-за нарушения внутриклеточного митохондриального фермента альдегиддегидрогеназы.

2. Свободнорадикальная гипотеза: избыточное поступление нитратов приводит к выработке в эндотелии супероксида и пероксинитрита, способных ингибировать гуанилатциклазу и нарушать продукцию цГМФ и повреждать функцию эндотелия. Косвенным доказательством наличия этого механизма служит защитная роль терапии витамином С или гидралазином.

3. Классическая гипотеза связана с внутриклеточным снижением концентрации *SH*-групп, необходимых для реализации эффекта *NO*. Использование донаторов *SH*-групп, например ацетилцистеина или метионина, может преодолеть толерантность. При нестабильной стенокардии *N*-ацетилцистеин, добавленный к нитроглицериновому пластырю, устранял развитие толерантности на протяжении 4 мес. Однако появление у больных сильной головной боли делает этот способ малоперспективным.

4. Нейрогуморальная гипотеза: венозная дилатация может привести к рефлекторной артериальной вазоконстрикции, уменьшению почечной перфузии и активации ренин-ангиотензивной системы. Увеличение содержания ангиотензина II в стенке сосуда приводит к вазоконстрикции. Эта гипотеза обосновала целесообразность применения ингибиторов АПФ для преодоления толерантности, что в последующем было доказано в клинических исследованиях.

Что необходимо помнить при инфузионной терапии органическими нитратами?

Не следует использовать системы для инфузий, изготовленные из полиуретана и поливинилхлорида, так как на них абсорбируется до 50—80% нитроглицерина. Следовательно, пациент в этом случае получит препарат в значительно меньшей концентрации по сравнению с расчетной. Нитроглицерин не абсорбируется на системах, изготовленных из полипропилена и полиэтилена.

Некоторые производители выпускают спиртовые растворы нитроглицерина (содержание этилового спирта в ампуле может достигать 99%). При использовании таких растворов требуется определенная осторожность по ряду причин: необходимо учитывать социальные аспекты (проблемы, связанные с приемом алкоголя у больного в прошлом и настоящим), религиозные (например, у мусульман), а также токсическое воздействие алкоголя. Растворы нитропрепаратов — перлинганит (Германия), нитрокард (Россия), изокет (Германия) — не содержат этилового спирта.

Инфузионная терапия нитроглицерином при условии адекватного контроля безопасна. В отличие от других ангинозных препаратов противопоказаний к ее использованию у больных с сахарным диабетом, обструктивными заболеваниями легких, периферическим атеросклерозом, нарушениями жирового обмена нет.

Основные побочные эффекты нитратов связаны с вазодилатацией: реакция мозговых сосудов сопровождается головной болью, головокружением и тошнотой. У большинства больных эти симптомы исчезают или ослабевают по мере привыкания к нитратам.

Нецелесообразно применять нитраты при остром коронарном синдроме в сочетании с тяжелым аортальным клапанным стенозом или обструктивной кардиомиопатией.

Нитраты могут использоваться в комбинации практически с любым средством с доказанной эффективностью при лечении острых коронарных синдромов (фибринолитики, антиагреганты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, статины). Данные о снижении эффективности гепарина (резистентность при сочетании с нитроглицерином) достоверного подтверждения не получили, по крайней мере в

диапазоне доз для нитроглицерина до 350 мкг/мин, а для изосорбида динитрата — в любой концентрации [7].

Таким образом, инфузионная терапия органическими нитратами у больных с острыми коронарными синдромами сопровождается выраженным антиангинальным и антиишемическим эффектом, а при ИМ с подъемом сегмента *ST* улучшает прогноз заболевания [1, 8]. Терапия нитратами доступна для практического здравоохранения в связи с методической простотой и невысокой стоимостью вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jugdutt B.I., Warnica J.J.* Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications. *Circulation* 1988;78:906—919.
2. *Yusuf S., Collins R., MacMahon S., Peto R.* Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1988;i:1088—1092.
3. *Luther M. et al.* *Herz/Kreislauf* 1983;15:612—616.
4. ISIS-4 (Fourth international study of infarct survival) Collaborative group. ISIS-4: randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulfate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669—685.
5. GISSI-3 Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell Infarto Miocardico. GISSI-3 study protocol on the effects of lisinopril, of nitrates, and of their association in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;70:62C—69C.
6. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6 week mortality and ventricular function after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343:1115—1122.
7. *Bode V., Welzel D., Franz G., Polensky U.* Absence of drug interaction between heparin and nitroglycerin. *Arch Intern Med* 1990;150:2117—2119.
8. *Jugdutt B.* Intravenous nitroglycerin unloading in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991;68:52D—63D.

Поступила 20.06.05

Синдром гипергликемии в практике кардиолога

А.Ю. РУНИХИН

Кафедра эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета; 117437 Москва, ул. Островитянова, 1

Hyperglycemia Syndrome in the Practice of a Cardiologist

A.YU. RUNIKHIN

Russian State Medical University; ul. Ostrovityanova 1, 117437 Moscow, Russia

Синдром гипергликемии объединяет три вида нарушения углеводного обмена: высокую гликемию натощак (ВГН), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарный диабет (СД). Эксперты ВОЗ разработали диагностические критерии для установления каждого из этих проявлений синдрома гипергликемии [1]. Диагноз ВГН ставится больным с уровнем гликемии в плазме венозной крови, взятой натощак, от 6,1 до 6,9 ммоль/л при условии, что через 2 ч после приема 75 г глюкозы перорально уровень гликемии в венозной плазме этих пациентов составляет менее 7,8 ммоль/л. В том случае, если гликемия в венозной плазме натощак составляет 6,1—6,9 ммоль/л, а через 2 ч после приема 75 г глюкозы ее уровень в плазме колеблется от 7,8 до 11,0 ммоль/л, состояние углеводного обмена соответствует диагнозу НТГ. Диагностическими критериями СД являются либо уровень гликемии в плазме венозной крови, взятой натощак, выше 7,0 ммоль/л, либо уровень гликемии в любое время суток независимо от приема пищи выше 11,1 ммоль/л (в том числе через 2 ч после орального глюкозо-толерантного теста с 75 г глюкозы).

Сахарный диабет 1-го типа развивается в результате массивной деструкции β -клеток поджелудочной железы. При этом заболевании период нарушенной толерантности к глюкозе бывает кратковременным, и на момент первого контакта с врачом уровень гликемии у таких больных обычно сразу же свидетельствует о наличии диагностических критериев СД. При СД 2-го типа синдром гипергликемии формируется постепенно с отчетливо выраженной «предиабетической» стадией заболевания в виде ВГН и НТГ.

Причиной развития СД 2-го типа является генетически обусловленная инсулинорезистентность (ИР). В основе формирования этой ИР лежит нарушение функции внутриклеточных транспортеров глюкозы. Инсулин, воздействуя на свои рецепторы, активирует эти транспортеры глюкозы, что и приводит к проникновению глюкозы из межклеточного пространства в цитоплазму инсулинзависимых клеток. При СД 2-го типа, несмотря на хорошее функциональное состояние инсулиновых рецепторов и достаточное (а иногда даже избыточное) количество инсулина, нарушается транспорт глюкозы внутрь этих клеток именно из-за нарушения функциональной активности внутриклеточных транспортеров глюкозы.

Частичная ИР (ее еще называют парциальной инсулинорезистентностью) была закреплена в процессе филогенеза в форме так называемого «бережливого» генотипа. Парциальная ИР всегда сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией. Инсулин является гормоном, стимулирующим синтез жира в адипоцитах (преимущественно в абдоминальной жировой клетчатке). По этой причине парциальная ИР и компенсаторная гиперинсулинемия способствуют более

полному усвоению пищи и отложению излишков питательных веществ в виде жира, накапливающегося главным образом в клетчатке сальника, брыжейки и забрюшинного пространства. На ранних этапах формирования человеческой цивилизации «бережливый» генотип увеличивал способность каждого индивидуума к выживанию в условиях постоянного дефицита пищи.

По сравнению с людьми, жившими в эпоху первобытно-общинного строя, в наши дни человек стал вести малоподвижный образ жизни, многократно увеличил количество потребляемого жира, начал употреблять рафинированные углеводы. Подобное изменение образа жизни и пищевой достаток являются причиной того, что генетически обусловленные парциальная ИР и компенсаторная гиперинсулинемия у современного человека стали приводить к развитию ожирения (преимущественно абдоминальной формы) и других клинических проявлений метаболического синдрома (МС).

Несмотря на то что «бережливый» генотип является наследуемым состоянием, в первые 2—4 десятилетия жизни парциальная ИР и компенсаторная гиперинсулинемия могут клинически не проявляться. Такой статус обычно остается неизменным до тех пор, пока человек ведет здоровый образ жизни, т.е. сохраняет высокий уровень физической активности, ограничивает потребление животных жиров, рафинированных углеводов и избегает избыточного употребления пищи (свыше 1800—2000 ккал/сут). Гиподинамия, избыточный калораж, нерациональный состав пищи и воздействие эмоциональных стрессов становятся причинами клинической манифестации врожденной парциальной ИР и компенсаторной гиперинсулинемии. Клиническая манифестация парциальной ИР и гиперинсулинемия проявляются в виде симптомокомплекса МС, основными признаками которого являются абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия (АГ). Дислипидемия при МС проявляется накоплением хиломикрон, липопротеидов очень низкой плотности, снижением синтеза липопротеидов высокой плотности и появлением патологических типов липопротеидов низкой плотности — «малых плотных» липопротеидов низкой плотности и липопротеина (а). Причинами нарушения липидного обмена при МС служат ИР и гиперинсулинемия [2, 3]. ИР приводит к снижению активности липопротеиновой липазы, массивному поступлению свободных жирных кислот в кровь из жировой клетчатки и усилению синтеза триглицеридов в гепатоцитах. Гиперинсулинемия напрямую стимулирует синтез триглицеридов из фруктозы в печени и снижает синтез фосфолипидов, что приводит к дефициту липопротеидов высокой плотности и образованию перечисленных выше патологических типов липопротеидов низкой плотности.

ИР и гиперинсулинемия являются также непосредственной причиной АГ при МС. ИР приводит к повышению АД

© А.Ю. Рунихин, 2005

© Кардиология, 2005

за счет стимуляции активности симпатической нервной системы, снижения синтеза оксида азота в эндотелии, активности *Na*, *K*-АТФазы в гладкомышечных клетках сосудов, что вызывает усиление поступления ионов кальция в эти клетки и их сокращение. Гиперинсулинемия также способствует возникновению АГ за счет усиления реабсорбции натрия и воды в почках, стимуляции неренинового пути синтеза ангиотензина II в тканях и за счет гипертрофии мышечной оболочки (медии) резистивных артерий.

В течение нескольких лет МС протекает без синдрома гипергликемии. Это бывает связано с тем, что генетически обусловленная ИР полностью нивелируется за счет компенсаторной гиперинсулинемии и гликемические показатели соответствуют норме. К возникновению гипергликемии при МС приводит нарастающая ИР на фоне начинающейся снижаться секреции инсулина, благодаря чему ИР приобретает декомпенсированное течение. Наиболее важную роль в прогрессировании ИР и возникновении гипергликемии при МС играет абдоминальное ожирение. При абдоминальном ожирении всегда усиливаются процессы липолиза, что приводит к значительному увеличению содержания свободных жирных кислот в крови. Свободные жирные кислоты снижают физиологическую активность инсулиновых рецепторов и уменьшают их количество, что приводит к усугублению генетически обусловленной ИР. Адипоциты у пациентов с абдоминальным ожирением синтезируют повышенное количество фактора некроза опухоли α и интерлейкинов 1-го и 6-го типов, которые снижают активность внутриклеточных транспортеров глюкозы, что еще больше усиливает ИР. Кровь от абдоминальной клетчатки оттекает в воротную вену, в связи с чем наибольшее количество свободных жирных кислот при абдоминальном ожирении попадает в печень, где свободные жирные кислоты используются для нужд глюконеогенеза, что приводит к усилению продукции глюкозы печенью. У человека с достаточно выраженной компенсаторной гиперинсулинемией инсулин образуется в количестве, достаточном для трансформации всей образовавшейся в печени глюкозы в гликоген, несмотря на имеющуюся парциальную ИР, при этом уровень гликемии не повышается. По мере истощения внутриклеточных запасов инсулина компенсаторная гиперинсулинемия начинает постепенно уменьшаться, что в сочетании с прогрессирующей ИР приводит к снижению способности гепатоцитов трансформировать образовавшуюся в процессе глюконеогенеза глюкозу в гликоген, и появляется гипергликемия. Процессы глюконеогенеза в печени наиболее интенсивно протекают в ночные часы. По этой причине гипергликемия сначала может быть выявлена только в пробах крови, взятых у пациента утром натощак, а постпрандиальная (т.е. через 2 ч после еды) гипергликемия отсутствует. Такой тип нарушения углеводного обмена соответствует диагнозу ВГН [4].

В дальнейшем продолжает нарастать ИР, а выраженность компенсаторной гиперинсулинемии еще больше снижается из-за истощения запасов инсулина в гранулах β -клеток поджелудочной железы. На определенном этапе заболевания компенсаторная гиперинсулинемия полностью исчезает и уровень инсулина в плазме крови снижается до нормальных или близких к норме значений. В этих условиях количество инсулина, секретируемого β -клетками в ответ на прием пищи, становится недостаточным для утилизации глюкозы, накопившейся в крови после еды. Результат подобных изменений — появление умеренно выраженной постпрандиальной гипергликемии, которая сначала повышается до уровня, соответствующего диагностическим критериям НТГ [4].

В результате формирования у пациента феномена НТГ увеличивается продолжительность периода, в течение которого уровень гликемии в плазме крови превышает 8 ммоль/л.

Если у здорового человека при 3-разовом питании уровень гликемии выше 8 ммоль/л в течение 4—5,5 ч на протяжении суток, то у пациентов с НТГ гликемия превышает 8 ммоль/л в течение 18—20 ч на протяжении суток. Это означает, что пациент с НТГ постоянно пребывает в состоянии гипергликемии. Уровень гликемии влияет на секрецию инсулина. Повышение гликемии до 7—7,5 ммоль/л стимулирует секрецию инсулина в кровь. Если гликемия стабильно держится на уровне 8 ммоль/л и выше, начинает формироваться глюкозотоксический эффект, одно из проявлений которого — снижение секреции инсулина. В первую очередь нарушается быстрая фаза секреции инсулина в ответ на прием пищи, что еще больше усугубляет выраженность постпрандиальной гипергликемии. В дальнейшем нарушается также медленная фаза секреции инсулина (т.е. снижается базальная секреция инсулина). Подобное нарушение секреции инсулина на фоне нарастающей ИР приводит к значительному усугублению гипергликемии, которая начинает соответствовать диагностическим критериям СД. К моменту постановки диагноза СД 2-го типа уровень инсулина в плазме крови снижается до субнормальных значений. По мере прогрессирования СД 2-го типа у некоторых пациентов происходит столь выраженное снижение секреции инсулина, что возникает абсолютный дефицит этого гормона (как у больных с СД 1-го типа).

Известен тот факт, что СД 2-го типа значительно увеличивает риск возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По данным исследования *NHANES2*, у больных с СД 2-го типа риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 3,8 раза выше, чем при нормальном состоянии углеводного обмена. Большинство пациентов с СД 2-го типа умирают от сердечно-сосудистой патологии: 54,7% смертельных исходов обусловлены острым инфарктом миокарда, 29% — инсультом, 2,7% — гангреной ног, связанной с диабетической макроангиопатией [5]. Для сравнения можно привести данные о том, что лишь 2,9% больных СД 2-го типа умирают в результате диабетической нефропатии, 3,1% — диабетической комы и 7,6% — от других причин, включая инфекции, онкологические заболевания, суицид и пр.

Предиабетические формы синдрома гипергликемии также характеризуются увеличением риска сердечно-сосудистой смерти [4, 6]. В исследовании *NHANES2*, в частности, показано, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с НТГ в 1,6 раза выше, чем среди пациентов с эугликемией. Такие же данные были получены при проведении мета-анализа 20 исследований, выполненных у больных с разными формами синдрома гипергликемии [7]. В Эстонском исследовании оценивали смертность у больных острым инфарктом миокарда, протекающим на фоне различного состояния регуляции углеводного обмена. В этом исследовании было установлено, что у пациентов с ВГН и НТГ смертность была в 3 раза выше, чем у больных с нормогликемией. Результаты исследования *DECODE* свидетельствуют, что постпрандиальная гипергликемия играет более важную роль в увеличении смертности, чем гипергликемия в крови, взятой утром натощак [8, 9], в частности у пациентов с ВГН риск сердечно-сосудистой смерти увеличился в 1,14 раза по сравнению с теми, у кого не было гипергликемии. У больных с НТГ риск сердечно-сосудистой смерти повысился в 1,32 раза. В этом же исследовании было показано, что у больных с уже имеющимся СД 2-го типа уровень гипергликемии натощак влиял на риск сердечно-сосудистой смерти недостаточно, а увеличение выраженности постпрандиальной гипергликемии с 7,8 до 11,1 ммоль/л привело к достоверному увеличению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 1,46 раза. Аналогичные результаты были получены в исследовании *DECODA* [10].

Как СД 2-го типа, так и предиабетические формы синдрома гипергликемии (ВГН и НТГ), формируются и протекают на фоне ранее возникшего МС. По этой причине у всех этих пациентов уже имеют место абдоминальное ожирение, дислипидемия, АГ, а у большей части больных — также нарушения гемостаза. Каждое из этих проявлений МС — независимый фактор риска повышенной сердечно-сосудистой смерти. У пациентов с ВГН дополнительным фактором риска сердечно-сосудистой смерти могут быть гиперинсулинемия и ИР. Гиперинсулинемия приводит к гипертрофии мышечной оболочки артерий (в том числе коронарных артерий). Гипертрофированная медиа коронарных артерий сдавливает устья мелких веточек и коллатералей коронарных артерий, отходящих от основного сосуда. Это приводит к значительному ухудшению кровоснабжения миокарда даже при отсутствии гемодинамически значимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. ИР способствует усилению синтеза диацилглицерола в гладкомышечных клетках и кардиомиоцитах, что сопровождается активацией синтеза протеинкиназы С. Протеинкиназа С вызывает экспрессию генов, ответственных за синтез факторов роста, что приводит к еще более выраженной гипертрофии сосудистой стенки [11] и гипертрофии миокарда с формированием относительной коронарной недостаточности. Предполагается, что хорошо известный кардиологам синдром Х обусловлен именно выраженной гипертрофией стенки коронарных сосудов и гипертрофией миокарда в результате гиперинсулинемии и ИР.

У пациентов с НТГ дополнительным фактором риска повышенной сердечно-сосудистой смертности является постпрандиальная гипергликемия. У больных с НТГ постпрандиальная гипергликемия практически всегда сочетается с постпрандиальной гипертриглицеридемией, обусловленной значительным увеличением в плазме крови содержания липопротеидов очень низкой плотности в ближайших 2–4 ч после еды. В условиях постпрандиальной гипергликемии эти липидные частицы подвергаются интенсивному гликированию (соединяются с глюкозой). Гликированные липопротеиды очень низкой плотности легко подвергаются окислению с образованием свободных радикалов [12–14]. Значительное количество таких свободных радикалов снижает продукцию оксида азота в эндотелии, вызывает спазм мелких артерий (в том числе в системе коронарных и сонных артерий), инициирует адгезию лейкоцитов к эндотелию, активирует коагуляцию и нарушает диффузию кислорода через базальную мембрану капилляров, т.е. у пациентов формируется состояние окислительного стресса [15–18]. Подобного рода изменения могут быть причиной того, что у больных с НТГ и СД очаговое нарушение кровоснабжения (острый коронарный синдром, ишемический инсульт) могут развиваться при отсутствии гемодинамически значимых атероматозных бляшек в просвете соответствующих артерий. Кроме того, свободные радикалы повреждают эндотелий, вызывая его дисфункцию. Окисленные гликированные липопротеиды очень низкой плотности воспринимаются макрофагами, находящимися в сосудистой стенке, как чужеродные частицы. Макрофаги начинают усиленно захватывать эти липидные частицы и превращаются в «пенистые» клетки, формирующие ядро атеросклеротической бляшки [19]. Сопутствующая гиперинсулинемия стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток в медиа артерии и инвазию этих клеток в субэндотелиальное пространство, где они формируют фиброзно-мышечную покрышку вокруг ядра атеросклеротической бляшки. Таким образом, НТГ приводит к нарушению кровоснабжения органов за счет не только индукции окислительного стресса, но и ускорения атероматозного процесса [20–23]. Хроническая гипергликемия приводит также к гликированию белков сосудистой стенки с последующей активацией

синтеза коллагена III типа и нарушению полиолового обмена в эндотелии, что вызывает его дисфункцию и даже деструкцию.

Таким образом, предиабетические формы синдрома гипергликемии значительно увеличивают смертность населения. Своевременное выявление и адекватное лечение ВГН и НТГ могут существенно снизить не только риск формирования СД 2-го типа, но и сердечно-сосудистую смертность в нашей стране.

К настоящему времени проведено несколько многоцентровых клинических исследований, в которых применялись различные способы лечения НТГ. В исследовании *DPP* показано, что немедикаментозное лечение (изменение образа жизни) позволило снизить частоту ежегодного превращения НТГ в СД 2-го типа на 5,4%. В этом же исследовании установлено, что метформин (группа бигуанидов) снизил этот показатель на 7,8%. Акарбоза в исследовании *STOP-NIDDM* позволила снизить ежегодную трансформацию НТГ в СД 2-го типа на 9%. Наибольшее снижение риска развития СД 2-го типа при НТГ было отмечено в исследовании *TRIPOD*, в котором сенситайзер троглитазон ежегодно снижал риск развития СД при НТГ на 12,3%. Однако в настоящее время троглитазон снят с производства из-за высокой гепатотоксичности. Следует отметить, что как метформин, так и троглитазон у некоторых больных приводили к развитию гипогликемических состояний. При использовании акарбозы гипогликемий не наблюдалось у больных как с НТГ, так и с СД 2-го типа. Таким образом, из применявшихся до настоящего времени способов лечения НТГ наиболее эффективным и безопасным является назначение акарбозы. В настоящее время у пациентов с НТГ проводится исследование других сахарснижающих препаратов в плане предотвращения развития СД 2-го типа: пиоглитазона (сенситайзер), розиглитазона (сенситайзер), натеглидина (секретогор). Результаты этих исследований будут получены в 2007–2008 гг.

Механизм действия акарбозы (препарат глюкобай, фирма “Bayer”, Германия) заключается в блокаде α -глюкозидазы. Поступающие с пищей полисахариды под влиянием панкреатической α -амилазы расщепляются до олигосахаридов и дисахаридов. α -Глюкозидаза является ферментом тонкой кишки, который расщепляет олигосахариды и дисахариды до молекулы глюкозы. Глюкобай является псевдотетрасахаридом, который поглощается α -глюкозидазным комплексом и блокирует его работу [24]. Глюкобай под влиянием α -глюкозидазы не расщепляется, но при этом сам α -глюкозидазный комплекс оказывается занятым молекулой глюкобая и недоступным для дисахаридов и других олигосахаридов. Нарушение работы α -глюкозидазы под влиянием глюкобая приводит к тому, что на эпителии тонкой кишки практически не образуется глюкоза. Учитывая то, что в кровеносные сосуды кишечника может всасываться глюкоза, но не дисахариды и не полисахариды, применение глюкобая приводит к значительному снижению поступления глюкозы в кровь после еды. Излишки глюкобая разрушаются сапрофитными бактериями, находящимися в кишечнике [25].

В исследовании *STOP-NIDDM* участвовали 715 пациентов с НТГ, получавших плацебо, и 714 пациентов с НТГ, получавших акарбозу (300 мг/сут) в среднем в течение 3,3 года (максимально до 5 лет). Под влиянием акарбозы ежегодный темп превращения НТГ в СД 2-го типа снизился на 9% [26], за все время исследования риск возникновения СД 2-го типа при НТГ снизился на 35,8% ($p=0,0003$). Частота полной нормализации углеводного обмена при НТГ под влиянием акарбозы увеличилась на 29,5% ($p=0,0001$). В группе пациентов, леченных акарбозой, на 2% снизился уровень гликозилированного гемоглобина (*HbA1c*). Важнейшим преимуществом акарбозы является ее способность не только

снижать риск возникновения СД 2-го типа и приводить к нормализации углеводного обмена приблизительно у $1/3$ больных с НТГ, но и снижать частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а также уменьшать выраженность факторов риска, ответственных за поражение сердца и сосудов. В исследовании *STOP-NIDDM* у 193 пациентов с НТГ уровень АД исходно был нормальным. В последующем у части этих пациентов сформировалась АГ. Результаты исследования [27] показали, что в группе больных, принимавших акарбозу, риск возникновения АГ был на 34% ниже, чем в группе плацебо ($p=0,0059$). В подгруппе больных с НТГ и уже имевшейся на момент включения в исследование АГ под влиянием акарбозы уровень как систолического АД, так и диастолического АД достоверно снизился по сравнению с плацебо ($p=0,001$ и $p=0,008$ соответственно). В группе больных, принимавших акарбозу, по сравнению с плацебо-контролем риск любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий снизился на 49% ($p=0,0326$), риск развития болевой формы острого инфаркта миокарда снизился на 91% ($p=0,0226$), а риск бессимптомного инфаркта миокарда снизился на 86% [26, 28]. Для сравнения можно привести данные других исследований, в которых было показано, что немедикаментозное лечение НТГ приводило к снижению риска развития СД 2-го типа, но при этом не снижался риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [29, 30].

В подисследовании *STOP-NIDDM* получены доказательства того, что акарбоза по сравнению с плацебо за 3,9 года лечения достоверно на 50% ($p=0,02$) уменьшила толщину слоя интима—медия в сонных артериях по данным ультразвукового исследования [31]. Это указывает на способность акарбозы предотвращать прогрессирование атеросклеротического поражения артерий. Антиатерогенный эффект акарбозы отчасти может быть связан с благоприятным влиянием этого препарата на липидный профиль крови, в частности в исследовании *STOP-NIDDM* было показано, что акарбоза достоверно снижает уровень общего холестерина ($p=0,0184$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($p=0,0075$) и повышает уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ($p=0,0295$). Опубликованы также данные о способности акарбозы уменьшать выраженность постпрандиальной гипертриглицеридемии [25]. В исследовании Н. Laube [32] показано, что акарбоза по своей способности улучшать липидный спектр крови превосходила метформин. Под влиянием акарбозы у больных с НТГ уменьшилась выраженность и другого фактора риска — по сравнению с плацебо достоверно снизилась масса тела больных [27]. Достоверное снижение массы тела и индекса массы тела под влиянием акарбозы произошло также у пациентов с СД 2-го типа [33].

В отечественном исследовании *АПРЕЛЬ*, проведенном также у пациентов с НТГ, были получены данные, которые подтвердили и дополнили результаты исследования *STOP-NIDDM* [34], в частности применение акарбозы при НТГ привело к нормализации уровня постпрандиальной гликемии у 73,5% больных, нормализации уровня гликемии в плазме крови, взятой утром натощак, у 54,2% больных ($p<0,05$); снижению систолического АД на 14,2 мм рт.ст. ($p<0,05$), диастолического АД на 8,4 мм рт.ст. ($p<0,05$); более чем у 80% пациентов была достигнута полная нормализация уровня АД. В этом исследовании под влиянием акарбозы достоверно снизился уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и повысился уровень холестерина липопротеидов высокой плотности. Масса тела пациентов, принимавших 150 или 300 мг акарбозы в сутки, уменьшилась на 9,3 и 10,2 кг соответственно ($p<0,05$). Немедикаментозное лечение в контрольной группе позволило снизить массу тела только на 4 кг ($p<0,05$).

Изложенные выше данные делают акарбозу средством выбора для лечения НТГ, так как этот препарат не только предотвращает развитие СД 2-го типа, нормализует уровень гликемии, но и непосредственно снижает риск коронарных катастроф и сердечно-сосудистой смерти. Обладая уникальным механизмом действия, препарат не оказывает системного воздействия, в связи с чем при его приеме гипогликемия не развивается, синдрома отмены не наблюдается.

На фоне лечения акарбозой описаны следующие побочные эффекты: дискомфорт в животе, метеоризм, боль в животе, понос [25], поэтому с целью улучшения переносимости препарата необходимо титрование дозы: на 1-й неделе лечения акарбоза (глюкобай) назначается по 50 мг во время ужина (с первым глотком пищи), со 2-й недели лечения акарбозу принимают по 50 мг во время обеда и 50 мг во время ужина. С 3-й недели лечения этот препарат принимают по 50 мг 3 раза в день — во время основных приемов пищи (глюкобай необходимо принимать во время основных приемов пищи, с первой ложкой или разжевывая во время еды). Средняя терапевтическая доза акарбозы составляет 150 мг/сут, максимальная — 300 мг/сут в 3 приема. Побочные эффекты акарбозы наиболее выражены в 1-ю неделю лечения. Об этом свидетельствуют данные исследования *STOP-NIDDM*: через 1 нед после начала лечения метеоризм наблюдался у 21% больных, диарея — у 6%, боль в животе — у 2%. В последующем количество побочных эффектов уменьшалось, в частности уже через 2 нед от начала приема акарбозы метеоризм выявлялся только у 4% больных, диарея — у 1%, боль в животе — у 0,2% [26].

Противопоказаниями к назначению акарбозы являются: заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания; дивертикулы, язвы, трещины и стенозы кишечника; беременность; лактация; повышенная чувствительность к акарбозе.

Акарбозу в качестве сахарснижающего препарата можно использовать у больных не только с предиабетическими нарушениями углеводного обмена, но и с СД 2-го типа. Результаты клинических исследований показали, что добавление акарбозы к метформину, производному сульфонилмочевины (глибенкламиду) или инсулину значительно повышает эффективность лечения больных СД 2-го типа [35, 36]. Собственный опыт ведения больных с СД 2-го типа, которые были вынуждены получать комбинированную инсулинотерапию (пероральные сахарснижающие препараты были противопоказаны из-за недавно перенесенного инфаркта миокарда), свидетельствует о том, что в ряде случаев таким пациентам в дополнение к пролонгированным и короткодействующим формам инсулина целесообразно добавлять акарбозу. У части таких больных СД протекал на фоне морбидной формы ожирения. Они соблюдали низкокалорийную диету (1200 ккал в сутки), выполняли физические нагрузки (длительные пешие прогулки) и получали терапию хумулином НПХ и хумулином Р в виде 5-кратных инъекций. Инсулинотерапия у этих больных давала лишь кратковременный эффект с последующим формированием ИР, индуцированной экзогенно вводимым инсулином. Включение в схему лечения данных пациентов акарбозы позволило добиться снижения массы тела и улучшило гликемические показатели. Повышение эффективности инсулинотерапии под влиянием акарбозы может быть связано с ее способностью увеличивать чувствительность к действию инсулина, что было показано в ряде клинических исследований [37—39].

Влиянию акарбозы на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа посвящен мета-анализ 7 плацебо-контролируемых клинических исследований [33], каждое из которых продолжалось не менее 52

нед (всего в анализ были включены более 2000 пациентов). Результаты данного мета-анализа свидетельствуют, что при СД 2-го типа акарбоза на 35% снизила риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p=0,0061$), в том числе на 64% ($p=0,012$) снизился риск возникновения острого инфаркта миокарда [33]. Способность акарбозы предотвращать развитие инфаркта миокарда может быть связана с благоприятным влиянием этого препарата на гемореологические показатели — снижением уровня фибриногена [40] и антикоагуляционным эффектом [17].

В других исследованиях, проводившихся с использованием амбулаторного суточного мониторирования АД, установлено, что у больных СД 2-го типа акарбоза (в отличие от глибенкламида) достоверно снизила систолическое АД на 5,2 мм рт.ст., диастолическое АД — на 2,4 мм рт.ст., уменьшила ЧСС в среднем на 4 уд/мин [41, 42].

Применение акарбозы при СД 2-го типа показало, что у этой категории пациентов благоприятное влияние препарата на липидный профиль крови было даже более выраженным, чем у больных с НТГ: достоверно снизился уровень триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, увеличилось содержание в крови антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [43—46].

В заключение лекции необходимо подчеркнуть, что все больные СД должны получать лечение под контролем эндокринолога. В то же время большинство пациентов с предиабетическими формами синдрома гипергликемии (высокой гликемией натощак и нарушением толерантности к глюкозе) наблюдаются у терапевта или кардиолога, что вполне оправдано, так как у этих пациентов в большинстве случаев имеют место ИБС, стабильная АГ и выраженная дислипидемия. На протяжении последних 10—15 лет во всем мире отмечается увеличение распространенности НТГ. Сегодня более 10% населения нашей планеты имеют уровень гликемии, соответствующий диагностическим критериям НТГ. Распространенность НТГ среди больных ИБС еще выше: по данным исследования European Heart Study, она составляет 36%. Очень высокими остаются темпы превращения НТГ в СД. В разных странах мира от 1,5% до 7,3% больных с НТГ ежегодно переходят в разряд пациентов с СД в результате прогрессирования гипергликемии. Это является одной из наиболее важных причин резкого увеличения заболеваемости СД 2-го типа в большинстве стран мира. Адекватное лечение предиабетических форм синдрома гипергликемии позволяет более чем у $1/3$ пациентов предотвратить формирование СД, снизить уровень гликемии до нормальных значений и существенно снизить сердечно-сосудистую смертность. В достижении этих задач неоценимую роль выполняют терапевт и кардиолог, которые чаще всего впервые выявляют у пациента ВГН или НТГ. В связи с большой распространенностью синдрома гипергликемии у населения России необходимо проводить скрининг нарушений углеводного обмена. С этой целью у всех больных с повышенным

риском развития гипергликемии необходимо 3-кратно исследовать содержание глюкозы в плазме венозной крови, взятой утром натощак. К категории пациентов с повышенным риском развития гипергликемии относятся лица в возрасте 45 лет и старше, пациенты с отягощенной наследственностью по СД 2-го типа, женщины с гестационным СД в анамнезе и/или родившие крупного ребенка (масса тела при рождении 4 кг и более), лица с избыточной массой тела (индекс массы тела 25 кг/м² и более), пациенты с АГ и/или дислипидемией. Синдром гипергликемии может быть подтвержден в случае, если гликемия в плазме венозной крови натощак равна или превышает 6,1 ммоль/л в двух из трех проб крови, взятых в разные дни. Если гликемия в этих пробах крови равна или превышает 7 ммоль/л, больному ставится диагноз СД. Если уровень гликемии колеблется от 6,1 до 6,9 ммоль/л, для уточнения диагноза необходимо провести оральный глюкозотолерантный тест: утром натощак необходимо выпить 75 г глюкозы, растворенной в стакане воды, и через 2 ч после этого определить уровень гликемии в плазме венозной крови [47]. Результаты орального глюкозотолерантного теста свидетельствуют о наличии ВГН в том случае, если гликемия через 2 ч после употребления глюкозы составляет менее 7,8 ммоль/л. Если через 2 ч с момента приема глюкозы уровень гликемии колеблется от 7,8 до 11 ммоль/л, больному ставится диагноз НТГ. Если гликемия через 2 ч равна или превышает 11,1 ммоль/л, это служит основанием для постановки диагноза СД (даже в том случае, если гликемия в плазме венозной крови, взятой натощак, составила менее 7 ммоль/л).

У большинства пациентов с ВГН удается нормализовать уровень гликемии при помощи антидиабетической диеты и физических нагрузок в виде длительных пеших прогулок в среднем или высоком темпе.

У пациентов с НТГ немедикаментозное лечение гипергликемии оказывается недостаточно эффективным в плане предотвращения СД и снижения риска сердечно-сосудистой смерти. Таким пациентам в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам целесообразно добавить лечение акарбозой (глюкобаем). В результате такого лечения нормализуется не только постпрандиальная гликемия (через 2 ч после еды), но и уровень гликемии, исследованной утром натощак [32, 48]. В случае, если постпрандиальная гликемия под влиянием акарбозы нормализовалась, но уровень гликемии утром натощак превышает норму, в дополнение к акарбозе пациенту целесообразно на ночь назначить 500 мг метформина, который подавляет глюконеогенез в печени.

В случае, если у пациента выявлен СД, его в обязательном порядке необходимо направить на лечение к эндокринологу.

В заключение хочется выразить надежду, что осуществление описанного выше алгоритма обследования и лечения пациентов с повышенным риском развития синдрома гипергликемии позволит значительно снизить вероятность развития СД и увеличить продолжительность жизни таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of WHO consultation: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva 1999;1—59.
2. Ferrannini E., Natali A., Capaldo B. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension 1997;30:1144—1149.
3. Tilly-Kiesi M., Knudsen P., Groop L., Taskinen M.R. Hyperinsulinemia and Insulin resistance are associated with multiple abnormalities of lipoprotein subclasses in glucose-tolerant relatives of NIDDM patients. J Lipid Res 1996;37:1569—1578.
4. Unwin N., Shaw J., Zimmet P., Alberti G. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. Diabet Med 2002;19:1—17.
5. Donnelly R., Emslie-Smith A.M., Gardner I.D., Morris A.D. ABC of arterial and venous disease: vascular complications of diabetes. BMJ 2000;320:1062—1066.
6. Balkau B., Shipley M., Jarrett R.J. et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabet Care 1998;21:360—367.

7. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabet Care* 1999;22:233–240.
8. DECODE Study Group. Is fasting glucose sufficient to define diabetes? Epidemiological data from 20 European studies. *Diabetologia* 1999;42:647–654.
9. DECODE Study Group. European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabet Care* 2003;26:688–696.
10. Nakagami T. Hyperglycemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin. *Diabetologia* 2004;47:385–394.
11. Agewall S., Fagerberg B., Atvall S. et al. Carotid artery wall intima-media thickness is associated with insulin-mediated glucose disposal in men in high and low coronary risk. *Stroke* 1995;26:956–960.
12. Berg T.J., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al. Hydroperoxides in plasma are reduced by intensified insulin treatment. A randomized controlled study of IDDM patients with microalbuminuria. *Diabet Care* 1998;21:295–300.
13. Ceriello A., Mercuri F., Quagliari L. et al. Detection of nitrotyrosine in diabetic plasma: evidence of oxidative stress. *Diabetologia* 2001;44:834–838.
14. Ceriello A., Quagliari L., Piconi L. et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53:701–710.
15. Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002;288:2579–2588.
16. Lum H., Roebuck K.A. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol, Cell Physiol* 2001;280:C719–C741.
17. Ceriello A., Yaboga O., Tonutti L. et al. Post-meal coagulation activation in diabetes mellitus: the effect of acarbose. *Diabetologia* 1996;39:469–473.
18. Ceriello A., Falletti E., Bortolotti N. et al. Increased circulating intercellular adhesion molecule-1 levels in type II diabetic patients: the possible role of metabolic control and oxidative stress. *Metabolism* 1996;45:498–501.
19. Ceriello A. The post-prandial state and cardiovascular disease: relevant to diabetes mellitus. *Diabet Metab Res Rev* 2000;16:125–132.
20. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* 1999;144:229–235.
21. Temelkova-Kurkshieva T.S., Koehler C., Loonhardt W. et al. Increased intima-media thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors. *Diabet Care* 1999;22:333–338.
22. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A. et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular health study collaborative research group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
23. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal I.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997;96:1432–1437.
24. Bischoff H. The mechanism of α -glucosidase inhibition in the managements of diabetes. *Clin Invest Med* 1995;18:303–311.
25. Lobovitz H.E. α -Glucosidase inhibitors as agents in the treatment of diabetes. *Diabet Rev* 1998;6:132–145.
26. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359:2072–2077.
27. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494.
28. Zeymer U., Schwarzhäner-D'Assie A., Petzinna D., Chiasson J. Effect of acarbose treatment on the risk of silent myocardial infarction in patients with impaired glucose tolerance. Results of randomized STOP-NIDDM trial ECG substudy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:412–415.
29. Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
30. Tuomilchto J., Lindstrom J., Ericsson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.
31. Hanefeld M., Chiasson J.L., Koehler C. et al. Acarbose slows progression of intima-media thickness of the carotid arteries in subjects with impaired glucose tolerance. *Stroke* 2004;35:1073–1078.
32. Laube H. An update of acarbose therapeutic use in diabetes treatment. *Clin Drug Invest* 2002;22:141–156.
33. Hanefeld M., Gagatay M., Petrowitsch T. et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;23:10–16.
34. Мычка В.Б., Чазова И.Е., Беленков Ю.Н. от имени исследователей. Первые результаты Российской программы по изучению эффективности Акарбозы у Пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией (АПРЕЛЬ). *Кардиоваск тер и проф* 2004;6:1:66–73.
35. Hoffmann J., Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabet Care* 1994;17:561–566.
36. Hoffmann J., Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin, or placebo in dietary-treated NIDDM patients. The Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483–490.
37. Delgado H., Lehmann T., Bobbioni-Harsch E. et al. Acarbose improves indirectly both insulin resistance and secretion in obese type 2 diabetic patients. *Diabet Metab* 2002;28:195–200.
38. Calle-Pascual A., Garcia-Hondurilla J., Martin-Abvarez P.J. et al. Influence of 16-week monotherapy with acarbose on cardiovascular risk factors in obese subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled, double-blind comparison study with placebo. *Diabet Metab* 1996;22:201–202.
39. Menelly G.S., Ryan E.A., Radziuk J. et al. Effect of acarbose on insulin sensitivity in elderly patients with diabetes. *Diabet Care* 2000;23:1162–1167.
40. Tschöpe D. Decreased fibrinogen by treatment with the alpha-glucosidase inhibitor acarbose. Orlando, Florida: American Diabetes Association 64-th scientific session. 4-8.06.04 Orlando. Florida 2004;Abstr 766-P.
41. Rosenbaum P., Peres R.B., Zanella M.T., Ferreira S.R. Improved glycemic control by acarbose therapy in hypertensive diabetic patients: effects on blood pressure and hormonal parameters. *Braz J Med Biol Res* 2002;35:877–884.
42. Rosenthal J.H., Mauersberger H. Effects on blood pressure of the alpha-glucosidase inhibitor acarbose compared with insulin enhancer glibenclamide in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2002;22:695–701.
43. Scott R., Lintoli C.J., Zimmet P. et al. Will acarbose improve the metabolic abnormalities of insulin-resistant type 2 diabetes mellitus? *Diabet Res Clin Pract* 1999;43:179–185.
44. Salman S., Salman F., Salman I. et al. Comparison of acarbose and gliclazide as first-line agents in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2001;16:296–306.
45. Kado S., Murakami T., Aoki A. et al. Effect of acarbose on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Res Clin Pract* 1998;41:49–55.
46. Kawamura T., Egusa G., Fujikawa R. et al. Effect of acarbose on glycemic control and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Curr Ther Res* 1998;59:97–105.
47. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabet Care* 2003;26:3160–3167.
48. Chiasson J.L., Josse R.G., Leiter L.A. et al. The effect of acarbose on insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet Care* 1996;19:1190–1193.

Поступила 23.06.05

Мелкие плотные частицы липопротеидов низкой плотности: механизмы образования, атерогенные свойства, возможности изменения их содержания в плазме крови

Е.И. СОКОЛОВ, Н.В. ПЕРОВА, Г.Н. ШУКИНА

Московский государственный медико-стоматологический университет; 103473 Москва, ул. Десятская, 20; Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава Российской Федерации; 101953 Москва, Петроверигский пер., 10

Small Dense Low Density Lipoprotein Particles: Mechanisms Of Formation, Atherogenic Properties, Possibilities of Modification Of Their Content in Blood Plasma

E.I. SOKOLOV, N.V. PEROVA, G.N. SHCHUKINA

Moscow State Medical University; ul. Delegatskaya, 20, 103473 Moscow, Russia; Research Center for Preventive Medicine; Petroverigsky per., 10, 101953 Moscow, Russia

Атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛНП) состоят из субфракций частиц, различающихся по размеру, плотности, соотношению липидных компонентов, афинности к АпоВ, Е-рецепторам, подверженности окислению и другим свойствам. В спектре ЛНП частиц обычно преобладает один центральный пик с несколькими (до 6) дополнительными пиками, представленными частицами более мелкими и более крупными, чем основной пик. Основной пик также может иметь меньший или больший диаметр частиц. При нормолипидемии средний диаметр частиц преобладающего пика более 255А, такой профиль частиц ЛНП называют профилем А, при комбинированной гиперлипидемии основной пик состоит из более мелких частиц — менее 255А, такой профиль называют профилем В. Во многих работах показано, что мелкие плотные частицы имеют меньшее сродство к АпоВ, Е-рецепторам, долго циркулируют в кровотоке, легко окисляются и нерегулируемо захватываются макрофагами, играя значительную роль в атерогенезе. Авторы статьи показали, что у лиц с абдоминальным ожирением и сопутствующими ему метаболическими факторами риска, в постпрандиальный период — после стандартной пищевой нагрузки, происходит сдвиг спектра ЛНП в сторону мелких частиц, который сохраняется 6 ч после нагрузки. В статье описана субфракция крупных обогащенных эфирами холестерина частиц, по-видимому, они также обладают повышенной атерогенностью.

Ключевые слова: липопротеины низкой плотности; мелкие плотные частицы.

Atherogenic low density lipoproteins (LDL) consist of subfractions of particles with different dimensions, density, proportion of various lipid components, affinity to apo B/E receptors, susceptibility to oxidation, and other properties. As a rule spectrum of LDL particles has one predominant central peak and several (up to 6) additional peaks containing particles which are smaller or larger than particles of the main peak. There are also smaller and bigger particles within the main peak itself. In normolipidemia average diameter of particles of the predominant main peak exceeds 25.5 nm (profile A), in combined hyperlipidemia main peak consists of smaller (<25.5 nm) particles (profile B). It has been shown in many studies that because of several characteristics (lower affinity to apo B/E receptors, prolonged presence in blood stream, susceptibility to oxidation and uncontrolled entrapment by macrophages) small dense LDL particles play significant role in atherogenesis. The authors of this review have demonstrated that in subjects with abdominal obesity and concomitant metabolic risk factors in postprandial period after standard meal LDL spectrum shifts towards small particles and this shift persists during 6 hours after meal. An apparently atherogenic subfraction of large cholesterol ester loaded particles is also described in this paper.

Key words: low density lipoproteins, particles, small, dense.

Kardiologia 2005;10:91—96

Классические факторы риска не полностью предсказывают развитие коронарной или ишемической болезни сердца (ИБС). Показано, что субфракционный состав липопротеидов отдельных классов потенциально может служить предиктором увеличенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Липопротеиды низкой плотности (ЛНП) плазмы крови человека представляют собой сферические частицы, гетерогенные по липидному и белковому составу, плотности и диаметру частиц, которые колеблются в довольно широких пределах и составляют до 7 подфракций. Средний диаметр частиц этих подфракций колеблется от 22 до 27,5 нм. Класс ЛНП выделяется ультрацентрифугированием в границах плотности d 1,019—1,063 г/мл: чем больше плотность частиц, тем меньше их размер. Фракционирование по размеру частиц проводится в основном методом элек-

трофореза в градиенте концентрации полиакриламидного геля 2—16% [2]. Как правило, частицы большей плотности и меньшего размера имеют большее отношение белка к липидам, а в ядре частицы — большее отношение эфиров холестерина (ЭХС) к триглицеридам (ТГ). Визуально гетерогенность размеров частиц ЛНП можно оценить с помощью метода просвечивающей электронной микроскопии в сочетании с техникой негативного контрастирования. На рис. 1 видна неоднородность размера частиц ЛНП, выделенных из нормолипидемической сыворотки крови.

Мелкие плотные ЛНП имеют свойства, которые обуславливают их участие в атерогенезе: длительная циркуляция в кровотоке, легкая окисляемость, связывание с протеогликанами артериальной стенки, хорошая способность к проникновению через эндотелиальный барьер. Эти свойства позволяют считать, что мелкие плотные ЛНП являются высокоатерогенными липопротеидами, учет наличия которых должен улучшить предсказание риска, а оценка динамики их физико-химических свойств под влиянием терапии может служить одним из показателей ее эффективности [3, 4].

© Коллектив авторов, 2005

© Кардиология, 2005

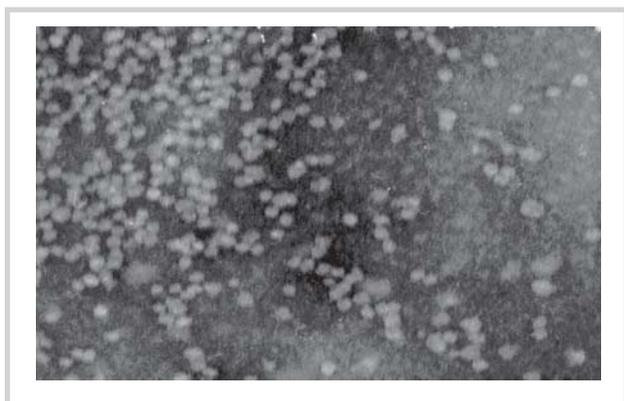


Рис. 1. Морфологическая гетерогенность частиц ЛНП при нормолипидемии. Микрофотография. Ув. 4,25×40 000.

Механизмы образования и свойства мелких плотных частиц ЛНП

Содержание в плазме крови мелких частиц ЛНП положительно коррелирует с уровнем ТГ и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и отрицательно — с уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [5]. Из этого следует, что повышенной продукции мелких плотных частиц ЛНП способствует сниженный липопротеид-липолиз обогащенных триглицеридами ЛОНП с участием фермента периферической липопротеидлипазы (ЛПЛ). Этот процесс сопряжен с уменьшением отщепления от поверхностного слоя частиц ЛОНП фрагментов, подобных ЛВП и состоящих из фосфолипидов, неэстерифицированного (свободного) холестерина (ХС), белков, а также с образованием липопротеидов промежуточной плотности (ЛПП), содержащих повышенное количество ТГ. Такие ЛПП являются хорошим субстратом для фермента печеночной липазы, катализирующей процесс распада большей части оставшихся в их ядре ТГ, поэтому частицы становятся меньше и плотнее, т.е. превращаются в мелкие плотные частицы класса ЛНП. Повышенная активность печеночной липазы ведет также к снижению уровня ЛВП, чем, вероятно, объясняется взаимосвязь между мелкими плотными частицами ЛНП и низкой концентрацией ЛВП [1].

Еще один метаболический процесс способствует образованию субфракции мелких плотных частиц ЛНП — это перенос ЭХС в обмен на ТГ белком — переносчиком ЭХС (БПЭХС). При большой концентрации обогащенных триглицеридами ЛОНП БПЭХС переносит ЭХС от ЛВП к частицам ЛОНП, ЛПП и ЛНП, а в обмен на них молекулы ТГ переносятся из ЛОНП, ЛПП и ЛНП к частицам ЛВП. В то же время происходит перенос ТГ из более богатых ими частиц ЛОНП к образующимся частицам ЛПП и ЛНП, что делает их хорошим субстратом печеночной липазы, действие которой на эти частицы ведет к образованию мелких плотных частиц ЛНП (рис. 2).

Мелкие плотные частицы ЛНП имеют сниженное сродство к ЛНП-рецепторам, поэтому длительное время находятся в кровотоке и легко окисляются [6]. Они проникают через эндотелий и взаимодействуют с протеогликанами матрикса артериальной стенки, что способствует их накоплению. Мелкие плотные ЛНП нерегулируемо захватываются так называемыми сквенджер-рецепторами макрофагов, так как представляют собой окисленные, т.е. химически модифицированные, частицы [6, 7]. В результате этого образуются нагруженные ЭХС пенные клетки. Макрофаги и пенные клетки являются главной особенностью обогащенных липи-

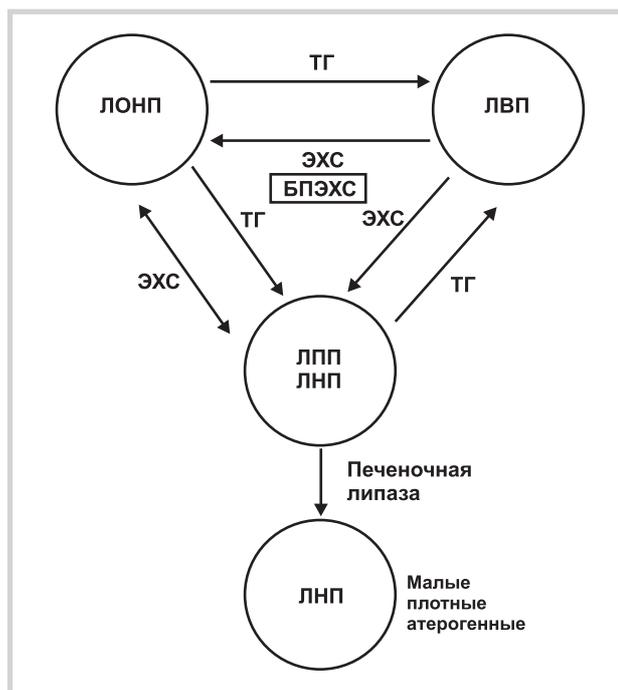


Рис. 2. Образование мелких плотных ЛНП при гипертриглицеридемии.

дами, легко изъязвляющихся нестабильных атеросклеротических бляшек, они продуцируют ряд биологически активных веществ, оказывающих проатерогенное действие [7].

Методами аналитического ультрацентрифугирования и электрофореза в полиакриламидном геле в градиенте концентрации, т.е. в геле с уменьшающимся размером пор (принцип молекулярного сита), было показано, что разные люди имеют различный субфракционный спектр ЛНП [8].

Большинство здоровых людей с нормальным уровнем липидов в сыворотке крови имеют один основной пик ЛНП. Для лиц с повышенным уровнем ЛОНП (ТГ), особенно при комбинированной гиперлипидемии (ГЛП) IIb типа, более характерно наличие нескольких пиков — подфракций ЛНП, в том числе и подфракции со значительно меньшим диаметром частиц, чем основной пик. Следует учитывать, что селективное снижение концентрации крупных частиц ЛНП отражается на снижении среднего диаметра частиц всего субфракционного спектра ЛНП [1]. При нормолипидемии профиль основного пика ЛНП обычно симметричный, с обладанием частиц ЛНП, имеющих средний диаметр более 25,5 нм. Такой профиль частиц ЛНП называют профилем А. У лиц с комбинированной (смешанной) ГЛП часто преобладает пик мелких плотных частиц ЛНП, т.е. основной пик имеет более мелкие частицы — меньше 25,5 нм. Этот профиль частиц ЛНП называют профилем В [9].

Содержание в сыворотке крови мелких плотных частиц ЛНП больше у мужчин, чем у женщин, и обратно коррелирует с уровнем ЛВП [8].

Атерогенность мелких плотных частиц ЛНП

В последние десятилетия появились данные о ряде новых факторов риска, которые являются предвестниками сердечно-сосудистых эпизодов почти в половине случаев. Новые факторы риска ССЗ, связанных с атеросклерозом, включают отклонения таких показателей, как гомоцистеин, фибриноген, фибринолиз, реактивность тромбоцитов, коагуляция, маркеры воспаления, липопротеин(а), мелкие плотные частицы ЛНП [10]. Помимо повышенного уровня ХС ЛНП,

характерного для атерогенной ГЛП, существует атерогенный липопротеиновый фенотип, состоящий из нарушений в липопротеидах, обогащенных ТГ, ЛВП и накопления мелких плотных частиц ЛНП. Этот липопротеиновый фенотип, очевидно, связан с прокоагулянтным и провоспалительным состоянием, что усугубляет его патогенную значимость [11].

Повышенный уровень в плазме крови обогащенных белком (апопротеином В — АпоВ) мелких плотных частиц ЛНП сопряжен с повышенным риском ССЗ, связанных с атеросклерозом, что нашло подтверждение в проспективных эпидемиологических исследованиях [12, 13]. Атерогенность мелких плотных частиц ЛНП объясняют разными факторами. Одним из таких факторов является их способность связываться с компонентами артериальной стенки в большей степени, чем обычные ЛНП, другим — их подверженность окислению [14, 15]. Повышенную концентрацию мелких плотных частиц ЛНП считают даже генетическим маркером риска ИБС [16]. При распределении случайной выборки из популяции по размеру частиц ЛНП было показано, что у людей из низкого терциля с более мелкими частицами выше такие показатели атерогенности липопротеидов, как уровень АпоВ, отношение общий ХС/ХС ЛВП и АпоВ ЛНП/ХС ЛНП, по сравнению с людьми из верхнего терциля размеров ЛНП, т.е. имеющих больший размер частиц [17].

Имеются многочисленные данные о том, что мелкие плотные частицы обладают большей атерогенностью, чем средние и крупные частицы ЛНП, но это положение может быть и оспорено. И крупные, и мелкие частицы ЛНП по сравнению со средними имеют сниженное сродство к рецепторам, которые удаляют ЛНП из плазмы крови [18]. Это ведет к увеличению захвата и крупных, и мелких ЛНП артериальной стенкой. Не выявлено зависимости трансваскулярного проникновения *in vivo* у людей от размера частиц ЛНП [19]. Эти находки показывают, что крупные частицы ЛНП проникают в артериальную стенку с той же скоростью, что и мелкие плотные ЛНП. Существует мнение, что крупные частицы ЛНП несут больше ЭХС, чем мелкие, и также способствуют их накоплению в области атеросклеротической бляшки, тем более что крупные и мелкие частицы ЛНП одинаково связываются с протеогликанами сосудистой стенки [1].

Окисленные ЛНП, циркулирующие в кровотоке, как было показано в эпидемиологических исследованиях, сопряжены с высоким риском ИБС [20]. Мелкие плотные частицы ЛНП содержат мало антиоксиданта — витамина Е и легче окисляются *in vitro*, что делает их более атерогенными [21]. Однако в клиническом исследовании введение витамина Е, снижающего окисление ЛНП, не уменьшало прогрессирования утолщения интимы — меди в коронарных артериях [22]. В больших клинических исследованиях не было обнаружено снижения прогрессирования ИБС под влиянием витамина Е и других антиоксидантов. Таким образом, связь между окисляемостью ЛНП и атеросклерозом (ИБС) у человека остается под сомнением.

Неясно также, являются ли мелкие плотные частицы ЛНП высокоатерогенными сами по себе или как часть атерогенного синдрома, включающего наряду с ожирением и инсулинорезистентностью повышенный уровень ТГ и низкий уровень ХС ЛВП, с которыми субфракции мелких плотных частиц тесно коррелируют [23].

При анализе результатов 12 эпидемиологических исследований было показано, что средний размер частиц ЛНП был значительно меньше у больных ИБС, чем в контроле [1]. Но при множественном регрессионном анализе с учетом уровня липидов и других факторов риска значимость мелких плотных частиц снижалась. В некоторых исследованиях при мультивариантном анализе была найдена ассоциация субфракции крупных частиц ЛНП с наличием ИБС, а в странах

с более высокой распространенностью ИБС (Шотландия, США) наличие в ЛНП субфракций с крупными частицами встречалось чаще, чем в странах с меньшей распространенностью ИБС (Корея, Коста Рика). В проспективных эпидемиологических исследованиях выявлена четкая связь между мелкими плотными ЛНП и предсказанием инфаркта миокарда, коронарной смерти. Но при введении в мультивариантный анализ классических факторов риска и АпоВ значимость мелких плотных частиц ЛНП снижалась, особенно когда поправка делалась на уровень ТГ и ХС ЛВП. При этом возрастала роль крупных частиц ЛНП как предиктора смерти от ИБС и повторного инфаркта миокарда [24].

Таким образом, по вопросу об атерогенности субфракций мелких или крупных частиц ЛНП в последние годы появились противоречивые данные. Очевидно, что атерогенная роль мелких плотных частиц тесно взаимосвязана с атерогенностью совокупности метаболических факторов: гипертриглицеридемией, низким уровнем ХС ЛВП, несколько увеличенной концентрацией ЛНП, повышенным соотношением атерогенных и неатерогенных классов ЛП, уровнем АпоВ.

Мелкие плотные частицы ЛНП при постпрандиальной липемии

Впервые D. Zilversmit [25] предположил, что изменения метаболизма липопротеидов после приема пищи могут вносить значительный вклад в развитие атеросклероза. Особенно это выражено при абдоминальном отложении жира, когда снижен клиренс липопротеидов, обогащенных ТГ, в том числе в постпрандиальный (после приема пищи) период [26].

Показано, что у людей с мелкими плотными ЛНП после приема пищи в большей степени повышен уровень ТГ и снижен уровень ХС ЛВП, чем у людей, имеющих крупные, менее плотные частицы ЛНП [17]. При этом в большей степени нарастают и задерживаются в кровотоке липопротеиды, обогащенные ТГ [27].

Сниженная активность фермента ЛПЛ может быть причиной высокой или продолжительной по времени гипертриглицеридемии после приема пищи [28]. Высокая или по крайней мере нормальная активность ЛПЛ служит предпосылкой достаточного липолиза ЛОНП и образования нормальных ЛНП. Продолжительное накопление липопротеидов, обогащенных ТГ после приема пищи, создает условия переноса ТГ из них в ЛНП с обратным переносом ЭХС с помощью БПЭХС (см. рис. 2). Обеденные ЭХС и обогащенные ТГ ЛНП становятся хорошим субстратом липолиза с участием печеночной липазы, вследствие чего они превращаются в мелкие плотные частицы ЛНП.

Таким образом, как ЛПЛ, так и печеночная липаза вовлечены в ремоделирование липопротеидов плазмы крови, в том числе при постпрандиальной липемии, а наличие повышенной доли мелких плотных частиц ЛНП натошак является маркером нарушенного удаления (клиренса) липопротеидов, обогащенных ТГ, в постпрандиальном состоянии. Иными словами, от преобладания переноса ЭХС от ЛВП к ЛНП или от ЛНП к ЛОНП зависит состав мелких плотных частиц: преобладание в них ЭХС или ТГ и, очевидно, их атерогенность [29].

Нами было проведено исследование с целью выяснения динамики субфракционного спектра ЛНП после пищевой нагрузки и ее специфики у лиц с избыточной массой тела при абдоминальном и глутеофеморальном типах отложения жира [30]. Лица с избыточной массой тела (индекс массы тела — ИМТ ≥ 25 кг/м²) разделились на две подгруппы по характеру отложения жира — абдоминального [окружность талии (ОТ)/окружность бедер (ОБ) $> 0,95$ для мужчин и $> 0,80$ для женщин] и глутеофеморального

(ОТ/ОБ меньше этих величин). Одноразовая пищевая нагрузка проводилась натощак и состояла из эмульгированного жира в виде 33% сливок из расчета 65 г на 1 м² поверхности тела и 50 г белого хлеба со средней энергетической ценностью 1300 ккал. Субфракционный спектр ЛНП сыворотки крови исследовали методом нативного градиентного (3–12%) электрофореза в полиакриламидном геле [2] через 3 и 6 ч после пищевой нагрузки. У лиц с нормальной массой тела количество подфракций ЛНП на электрофореграмме не превышало трех и спектр имел симметричную форму с единственным пиком либо, помимо основного, был дополнен двумя равноценными минорными пиками по обе стороны от основного. У лиц с избыточной массой тела как при абдоминальном, так и при глутеофеморальном ожирении была выявлена большая гетерогенность ЛНП — три–пять пиков, а размер частиц основного пика был достоверно меньше, чем в группе лиц с нормальной массой тела. В большинстве случаев после пищевой жировой нагрузки была обнаружена динамика субфракционного спектра ЛНП. У лиц с нормальной массой тела и нормолипидемией через 3 ч после жировой нагрузки наблюдался минимальный сдвиг основного пика в сторону более мелких или более крупных частиц либо сдвиг спектра в сторону мелких частиц за счет исчезновения “плеча” подфракций крупных частиц. Через 6 ч после жировой нагрузки во всех случаях спектр ЛНП возвращался к исходному в группе лиц с нормолипидемией, а также в группе лиц с глутеофеморальным ожирением. При этом достоверного изменения средних арифметических величин диаметра частиц не было обнаружено.

В группе лиц с абдоминальным ожирением через 3 ч после жировой нагрузки наблюдалось достоверное смещение основного пика в сторону мелких частиц, которое, как правило, сохранялось и спустя 6 ч после жировой нагрузки.

Указанные изменения субфракционного спектра ЛНП не были сопряжены ни с уровнем ХС ЛНП, который в группах достоверно не различался, ни с особенностями динамики уровня ХС ЛНП, так как во всех 3 группах уровень ХС ЛНП снижался к 6-му часу после жировой нагрузки [31]. Наибольшая выраженность изменений субфракционного спектра ЛНП в группе лиц с абдоминальным типом распределения жира была ассоциирована с наиболее высоким уровнем ТГ натощак и в постпрандиальном периоде, когда гипертриглицеридемия продолжала нарастать до 6-го часа после жировой нагрузки, а также с наиболее низким уровнем ХС ЛВП, который снижался на протяжении этих 6 ч.

Таким образом, в наших работах было показано, что постпрандиальная гиперлипидемия при исходно нормальном спектре липидов и нормальной массе тела сопряжена с минимальными отклонениями субфракционного спектра ЛНП, которые возвращаются к исходным значениям уже к 6-му часу после жировой нагрузки. В группе лиц с комплексом метаболически взаимосвязанных факторов риска ССЗ — абдоминальным ожирением, повышенным уровнем ТГ, сниженным уровнем ХС ЛВП — постпрандиальная липемия сопряжена со сдвигом субфракционного спектра ЛНП в сторону мелких плотных частиц, который сохраняется продолжительное время после жировой нагрузки (зарегистрировано до 6 ч). Эти сдвиги субфракционного спектра ЛНП, очевидно, являются добавочным фактором повышенной атерогенности ЛНП при указанной совокупности метаболических нарушений.

Мелкие плотные частицы ЛНП при синдроме инсулинорезистентности и сахарном диабете 2-го типа

Увеличенная доля мелких плотных частиц ЛНП характерна для атерогенной дислипидемии (ДЛП) при синдроме инсулиновой резистентности, т.е. при метаболическом синдроме и/или сахарном диабете 2-го типа [32]. Мелкие плотные частицы составляют часть атерогенных метаболических фак-

торов риска, включающих высокий уровень ТГ, низкий уровень ХС ЛВП, повышенный уровень АпоВ, резистентность к инсулину, ожирение [1, 9, 11]. В больших классических популяционных исследованиях было обнаружено, что наличие сахарного диабета сопряжено с многократным увеличением риска ССЗ, обусловленных атеросклерозом [33]. Значительная часть риска ССЗ у больных сахарным диабетом зависела от наличия указанного сочетания факторов метаболического синдрома. Лица с мелкими плотными частицами ЛНП характеризовались гиперинсулинемией натощак и сахарным диабетом 2-го типа [34]. У больных сахарным диабетом 2-го типа часто встречаются измененный состав частиц ЛНП и преобладание мелких плотных частиц ЛНП диаметром менее 25 нм — профиль В [35]. Было обнаружено, что лица с ЛНП, имеющие профиль В, чаще являются инсулинорезистентными, у них повышен уровень глюкозы, инсулина, ТГ, снижен уровень ХС ЛВП и повышено АД по сравнению с лицами, имеющими профиль А ЛНП [23]. Сформировалось представление, что ДЛП с повышенным уровнем ТГ и ХС, сниженным уровнем ХС ЛВП является фактором, предсказывающим повышенную смертность от ИБС больных сахарным диабетом, в связи с тем что гипертриглицеридемия сопряжена с нарастанием субфракций мелких плотных частиц ЛНП [36, 37].

В проспективных исследованиях по лечению сахарного диабета (UK Prospective Diabetes Study) показано, что достигнуть хорошего контроля гликемии трудно, но даже при его достижении и положительном влиянии на микрососудистые осложнения этого недостаточно для профилактики ИБС. Овной причиной этого является остающийся метаболический синдром — совокупность нарушений, связанных с резистентностью к опосредованной инсулином утилизации глюкозы, который включается в ускоренные атерогенеза. Одним из компонентов метаболического синдрома являются ЛНП, представленные в основном аномальными мелкими и плотными частицами. ДЛП, сопряженная с гиперинсулинемией, вызывает экспрессию ингибитора плазминогена-1, ответственного за протромботическое состояние. Кроме того, формирование атеросклеротической бляшки ускоряется при увеличении адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам.

Таким образом, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа сопряжены с множественными нарушениями, которые ускоряют атеросклеротический процесс, в связи с чем корректирующее влияние должно быть множественным [38]. Эти положения очень важны для построения тактики коррекции ДЛП при сахарном диабете, которая должна учитывать нарушения в субфракционном спектре ЛНП.

Возможности и эффективность медикаментозных воздействий на нарушенный субфракционный спектр ЛНП

Возникали следующие практически важные вопросы: какие гиполлипидемические препараты целесообразно использовать при ДЛП, свойственной сахарному диабету, для снижения риска ССЗ? Во всех ли случаях стратегия снижения уровня липидов, в том числе ТГ, сопряжена с нормализацией размера частиц ЛНП и отражается ли это на клиническом течении ССЗ?

Анализ подгрупп пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в больших рандомизированных плацебо-контролируемых программах по профилактике острых осложнений и смертности от ИБС показал, что больные сахарным диабетом имеют такой же, если даже не больший, выигрыш в снижении количества коронарных эпизодов при длительном лечении одним из хорошо изученных статинов — ингибиторов ключевого фермента синтеза ХС — симвастатином [33, 39]. Одним из механизмов этого положительного действия симвастатина может быть повышение активности ЛНП-рецепторов гепатоцитов к мелким плотным частицам ЛНП.

В проспективных популяционных исследованиях было показано, что больные ИБС имеют меньший размер частиц ЛНП, чем лица без ИБС [40], а у лиц, имевших меньший размер частиц ЛНП, риск развития инфаркта миокарда и других проявлений ИБС был выше [12, 13, 41]. При медикаментозном снижении количества мелких плотных ЛНП происходит значительное ослабление ангиографических проявлений коронарного атеросклероза [42].

Эти данные явились основанием для проведения многих исследований, посвященных изучению влияния различных корригирующих уровень липидов препаратов на субфракционный спектр ЛНП и связи изменений этого спектра с показателями развития атеросклеротического процесса.

Анализ подгрупп в большом клиническом исследовании, проведенном в Станфорде (*SCRIP*), показал, что лица с мелкими плотными ЛНП в большей степени отвечают на липидснижающую терапию положительными ангиографическими изменениями, а сдвиги в подклассах ЛНП могут лучше предсказывать ангиографические изменения, чем уровень ЛНП [43].

В исследовании [44] при лечении симвастатином (10–20 мг/сут) было отмечено одинаковое снижение крупных, средних и мелких частиц ЛНП у больных сахарным диабетом с комбинированной ГЛП.

В другом исследовании [45], в котором изучалось влияние интенсивной липидснижающей терапии на размер частиц ЛНП у больных с сахарным диабетом 2-го типа и умеренной ДЛП, проводилось лечение последовательными 6-недельными курсами симвастатина, симвастатина с гемфиброзилом, симвастатина с гемфиброзилом и аципимоксом. Несмотря на достижение целевых (желательных) уровней ТГ, ХС ЛНП и ХС ЛВП, в группе больных с малым размером частиц основного пика ЛНП ($\leq 24,5$ нм — профиль В) в 29% случаев не был отмечен сдвиг ЛНП в сторону крупных частиц, т.е. сохранился профиль В частиц ЛНП. У этих больных после лечения уровень ХС ЛВП оставался достоверно более низким, чем у больных с ЛНП профиля А. Было сделано заключение, что само по себе снижение уровня ТГ и ХС под влиянием гипوليлипемической терапии может быть недостаточным для коррекции размера частиц основного пика ЛНП.

При лечении мужчин с семейной гиперхолестеринемией аторвастатином было достигнуто увеличение размера частиц ЛНП и оно коррелировало со снижением концентрации ТГ [46]. До настоящего времени в литературе имеется ряд противоречивых данных о свойствах и способности различных препаратов и их разных доз изменять субфракционный спектр ЛНП и о влиянии этих изменений на атерогенные свойства ЛНП. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [47], проведенном у больных с сахарным диабетом и избыточной массой тела, при 8-недельном лечении максимальной дозой (80 мг/сут) аторвастатина было показано, что этот препарат в одинаковой степени снижает все подфракции ЛНП (и мелкие, и крупные частицы). При меньшей

суточной дозе аторвастатина не было обнаружено избирательности в уменьшении мелких плотных частиц ЛНП [48, 49]. Однако при сочетании аторвастатина с ω -3 жирными кислотами достоверно уменьшалось количество мелких плотных частиц параллельно снижению постпрандиальной гипертриглицеридемии [50]. В исследовании [51] изучались плейотропные эффекты аторвастатина у лиц с гиперхолестеринемией. Наряду со снижением уровня общего ХС и ХС ЛНП уменьшались субфракция мелких плотных частиц ЛНП, а также количество продуктов перекисного окисления (продуктов, реактивных с тетрабарбитуровой кислотой).

Фибраты повышают активность ЛПЛ, что ведет к увеличению катаболизма богатых ТГ липопротеидов, уровня ХС ЛВП, изменению размера и плотности частиц ЛНП (от мелких плотных частиц ЛНП к крупным, обогащенным ЭХС частицам ЛНП). Этот плейотропный эффект может объяснить клиническую эффективность фибратов [52]. Увеличение частиц главного пика было обнаружено при лечении микронизированным фенофибратом, что трактовалось как дополнительный механизм снижения риска ИБС [53].

Появились данные о том, что тиазолидиндионы могут влиять на размер частиц ЛНП. Оказалось, что хотя троглитазон несколько повышает концентрацию ХС ЛНП, при этом возрастает доля крупных частиц в спектре ЛНП.

Таким образом, к настоящему времени накоплено достаточно данных, позволяющих полагать, что не только повышенная концентрация и химическая модификация частиц ЛНП определяют их атерогенные свойства. Гетерогенность системы частиц ЛНП по их диаметру и плотности у разных людей имеет различную конфигурацию в зависимости от субфракционного спектра. Оптимальным, очевидно, можно считать спектр, представляющий собой один симметричный пик, либо основной пик с двумя равноценными минорными пиками, расположенными по обе стороны от основного пика, с размером частиц преобладающего пика более 25,5 нм (профиль А). Однако на практике у людей встречаются разные типы спектров ЛНП со сдвигом основного пика в сторону мелких частиц или выраженными дополнительными пиками в области мелких и/или крупных частиц ЛНП. В этих случаях средние размеры частиц ЛНП сдвинуты в сторону мелких плотных или крупных частиц. Атерогенные свойства мелких плотных частиц доказаны как в экспериментальных, так и в клинических и эпидемиологических исследованиях. Появились данные и об атерогенных характеристиках крупных частиц ЛНП. Очевидно, отклонения от средних физико-химических параметров частиц ЛНП нарушают их взаимодействия с тканями артериальной стенки. Накоплены сведения о патогенетической роли мелких плотных частиц в развитии заболеваний, связанных с атеросклерозом. В настоящее время являются актуальными исследования, направленные на поиск путей нормализации субфракционного спектра ЛНП и доказательств связи этой нормализации с положительными изменениями в развитии атеросклеротического процесса и его клинических проявлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sacs F.M., Campos H. Low-density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocr Metab* 2003;88:425–432.
2. Nichols A.V., Krauss R.M., Musliner T.A. Structure of plasma lipoproteins. Nondenaturing polyacrylamide gradient gel electrophoresis. *Methods Enzym* 1986;128:417–432.
3. Berneis K.K., Krauss R.M. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res* 2002;43:1363–1379.
4. Lamarche B., Lemeieux L., Despres J.P. The small, dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology, and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25:199–211.
5. Shen M.S., Krauss R.M., Lingren F.T., Forte T.M. Heterogeneity of serum low density lipoproteins in normal human subjects. *J Lipid Res* 1981;22:236–244.
6. DeJager S., Bruckert E., Chapman M. Dense low density lipoprotein subspecies with diminished oxidative resistance predominate in combined hyperlipidaemia. *J Lipid Res* 1993;34:295–308.
7. Joung S.G., Parthasarthy S. When are low-density lipoproteins atherogenic? *West J Med* 1994;160:153–164.
8. Krauss R.M., Burke D.J. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982;23:97–104.
9. Austin M.A. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 2000;43:1363–1379.
10. Kullo I.J., Gan G.T., Tajik A.J. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:369–380.

11. *Byrne C.D.* Triglyceride-rich lipoproteins: are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? *Atherosclerosis* 1999;145:1–15.
12. *Stampfer M.J., Krauss R.M., Ma J. et al.* A prospective study of triglyceride level, LDL particle diameter, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Ass* 1996;276:882–888.
13. *Lamarche B., Fchernof A., Moorjani S. et al.* Small, dense LDL particles as a predictor for the risk of ischemic heart disease in men Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997;95:69–75.
14. *Camejo G., Hurt-Camejo E., Bondjers G.* Effect of proteoglycaus on lipoprotein-cell interactions: possible contribution to atherogenesis. *Curr Opin Lipid* 1990;1:431–436.
15. *Fribble D.L., Hull L.G., Wood P.D., Krauss R.M.* Variations in oxidative susceptibility among six LDL subfractions of different density and particle size. *Atherosclerosis* 1992;93:189.
16. *Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M. et al.* Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495–506.
17. *Lemieux I., Couillard C., Pascot A. et al.* The small, dense LDL phenotype as a correlate of postprandial lipemia in men. *Atherosclerosis* 2000;153:423–432.
18. *Campos H., Arnold K.S., Balesira M.E. et al.* Differences in receptor binding of low density lipoprotein subfractions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:769–801.
19. *Kornerup K., Nordestgaard B.G., Feldt-Rasmussen B. et al.* Transvascular low-density lipoprotein transport in patients with diabetes mellitus (type 2): a noninvasive in vivo isotope technique. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1168–1174.
20. *Holvoet P., Mertens A., Verhamme P. et al.* Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844–848.
21. *Tribble D.L., Rizzo M., Chait A. et al.* Enhanced oxidative susceptibility and reduced antioxidant content of metabolic precursors of small, dense low-density lipoproteins. *Am J Med* 2001;110:103–110.
22. *Hodis H.N., Mack W.J., LaBree L. et al.* VEAPS Research Group α -Tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation* 2002;106:1453–1459.
23. *Reaven G.M., Chen Y.D., Jeppesen J. et al.* Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, dense LDL particles. *J Clin Invest* 1993;92:141–146.
24. *Campos H., Moye L.A., Glasser S.P. et al.* Low-density lipoprotein size, pravastatin treatment, and coronary events. *JAMA* 2001;286:1468–1474.
25. *Zilversmit D.B.* Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60:473–485.
26. *Couillard C., Bergeron N., Prud'homme D. et al.* Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. *Diabetes* 1998;47:953–960.
27. *Karpe F., Foruval P., Olivecrona T. et al.* Composition of human LDL: effects of post prandial triglyceride-rich lipoproteins, lipoprotein lipase, hepatic lipase and cholesteryl ester transfer protein. *Atherosclerosis* 1993;98:33–49.
28. *Patsch J.R., Prasad S., Gotto A.M. et al.* HDL2: relationship of the plasma levels of this lipoprotein subspecies to its composition, to the magnitude of postprandial lipemia and to the activities of lipoprotein lipase and hepatic lipase. *J Clin Invest* 1987;80:341–347.
29. *Guerin M., Le Goff W., Lassel T.S. et al.* Atherogenic role of elevated CE transfer from HDL to VLDL (1) and dense LDL in type 2 diabetes: impact of the degree of triglyceridemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:282–288.
30. *Соколов Е.И., Александрович О.В., Щельцына Н.В. и др.* Субфракционный спектр ЛПНП при абдоминальном и глютеофеморальном ожирении. *Бюл экспер биол* 2003;11:513–515.
31. *Соколов Е.И., Горбачева О.И., Шукина Г.Н. и др.* Липопротеиды сыворотки крови при различных типах ожирения в условиях жировой нагрузки. *Клин мед* 2004;4:25–29.
32. *Tchernof A., Lamarche B., Prud'homme D. et al.* The dense LDL phenotype: associations with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care* 1996;19:629–637.
33. *Pyorala R., Pedersen T.R., Kjekshus J. et al.* Cholesterol lowering with simvastatin improves of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–620.
34. *Tan K.C.B., Cooper M.B., Ling K.L.E. et al.* Fasting and postprandial determinants for the occurrence of small dense LDL species in non-insulin-dependent diabetic patients with and without hypertriglyceridemia: the involvement of insulin precursor species and insulin resistance. *Atherosclerosis* 1995;113:273–287.
35. *Singh A.T., Rainwater D.L., Haffner S.M. et al.* Effect of diabetes on lipoprotein size. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1805–1811.
36. *Stamler J.S., Vaccaro O., Neaton J.D. et al.* Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor international trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444.
37. *Syvanne M., Taskinen M.R.* Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350:S120–S123.
38. *Reaven G.M.* Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:Suppl 1:S13–S18.
39. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. Lancet* 2002;360:7–22.
40. *Gardner C.D., Fortmann S.P., Krauss R.M.* Association of small LDL particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 1996;276:875–881.
41. *Gaziano J.M., Hennekens C.H., O'Donnell C.J. et al.* Fasting triglycerides, HDL and risk of myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:2520–2525.
42. *Superko H.R., Krauss R.M.* Coronary artery disease regression. Convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 1994;90:1056–1069.
43. *Miller B.D., Alderman E.L., Haskell W.L. et al.* Predominance of dense LDL particles predicts angiographic benefit of therapy in Stanford Coronary Risk Intervention Project. *Circulation* 1996;97:2146–2153.
44. *Geiss H.C., Schwandt P., Parhofer K.G.* Influence of simvastatin on LDL-subtypes in patients with diabetes mellitus and mixed hyperlipoproteinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002;110:4:182–187.
45. *Niemeijer-Kanters S.L., Dalling-Thie G.M., Ruijter-Heystek et al.* Effect of intensive lipid-lowering strategy on LDL particles size in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001;156:209–216.
46. *Hoogerbrugge N., Jansen H.* Atorvastatin increases LDL size and enhances HDL cholesterol concentration in male, but not in female patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1999;146:167–174.
47. *Lawrence J.M., Reid J., Taylor G.J. et al.* The effect of high dose atorvastatin therapy on lipids and lipoprotein subfractions in overweight patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2004;174:141–150.
48. *Empen K., Geiss H.C., Lehrke M. et al.* Effects of atorvastatin on lipid parameters, LDL subtype distribution, hemorrheological parameters and adhesion molecule concentrations in patients with hypertriglyceridemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2003;13:87–92.
49. *Geiss H.C., Otto C., Schwandt P.* Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subtypes in patients with different forms of hyperlipoproteinemia and control subjects. *Metabolism* 2001;50:983–988.
50. *Nordoy A., Hansen J.B., Brox J., Svensson B.* Effects of atorvastatin and omega-3 fatty acids on LDL subfractions and postprandial hyperlipemia in patients with combined hyperlipemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:7–16.
51. *Sakabe K., Fukuda N., Wakayama K. et al.* Effects of atorvastatin therapy on the low-density lipoprotein subfraction, remnant-like particles cholesterol, and oxidized low-density lipoprotein within 2 weeks in hypercholesterolemic patients. *Circulat J* 2003;67:866–870.
52. *Despres J.P., Lemieux I., Robins S.J.* Role of fibrin acid derivatives in the management of risk factors for coronary heart disease. *Drugs* 2004;64:2177–2198.
53. *Lemieux I., Laperriere L., Dzavik V. et al.* A 16-week genofibrate treatment increases LDL particle size in type IIA dyslipidemic patients. *Atherosclerosis* 2002;162:363–371.

Поступила 10.02.05

Поражение венозных аортокоронарных шунтов и преимущества аутоартериальной реваскуляризации

Ю.В. БЕЛОВ, Г.Р. ГРИГОРЯН

Отделение хирургии аорты и ее ветвей Российского научного центра хирургии РАМН; 119874 Москва, Абрикосовский пер., 2

Diseases of Aortocoronary Grafts and Benefits of Autoarterial Revascularization

YU.V. BELOV, G.R. GRIGORYAN

Russian State Research Center for Surgery; Abrikosovsky per., 2, 119874 Moscow, Russia

Хирургическое лечение ИБС получило большое распространение в современной кардиологической практике. Бурно развивавшееся в последние десятилетия, оно является наиболее примечательным достижением кардиологии [1–4]. По сравнению с консервативной медикаментозной терапией, хирургическая реваскуляризация миокарда позволяет эффективнее восстанавливать трудоспособность и улучшать качество жизни пациента. Однако основной проблемой операций аортокоронарного шунтирования (АКШ), снижающей ее эффективность, является окклюзия аутовенозных шунтов с последующими клиническими последствиями. Следует отметить, что уже в 1-й месяц после операции у 15–20% больных наблюдаются нарушения коронарного кровообращения. В течение 1-го года после операции закрываются более 15% венозных шунтов. Эта цифра с 1-го по 6-й год после операции увеличивается на 1–2% ежегодно, а с 6-го по 10-й год — на 4%. Через 10 лет после реваскуляризации миокарда функционируют только 60% венозных кондуитов и только половина из них не имеют значимых стенозов [5–7].

Вследствие поражения коронарных артерий и шунтов более чем у 20% больных в 1-й год после АКШ наблюдается возвращение клинических проявлений стенокардии, а в течение 5 лет эта цифра увеличивается на 4% ежегодно [8, 9]. В результате к 5-му году после АКШ 4% пациентов, к 10-му году — 19%, к 12-му году — 31% пациентов нуждаются в повторной операции — реваскуляризации или коронарной ангиопластике. Смертность больных колеблется от 3 до 7% [7]. При этом интраоперационная частота инфаркта миокарда составляет 4–11%, основной причиной его служит атероземболия в коронарные артерии из тромбированных венозных кондуитов [10]. Повторные операции ассоциируются также с неудовлетворительным клиническим эффектом [11]. Таким образом, с учетом того, что только в США выполняются 400 тыс. операций коронарного шунтирования в год, растущее число пораженных венозных кондуитов представляет собой настоящую клиническую проблему.

Патогенез поражения венозных шунтов

Поражения венозных кондуитов происходят в результате трех разных процессов: 1) тромбоза; 2) гиперплазии интимы; 3) атеросклероза. Эти процессы, хотя и разграничены во времени, тем не менее взаимосвязаны патофизиологически в возникновении болезни венозных шунтов.

Тромбоз

Ведущим патогенетическим механизмом поражения венозных шунтов в ближайшем послеоперационном периоде и в течение первых недель является тромбоз, так как для двух других процессов необходимо больше времени [6].

От 3 до 12% венозных шунтов окклюдзируются в течение 1-го месяца после операции АКШ, что сопровождается клиническими проявлениями или может протекать бессимптомно [7].

Причины тромбозов зависят от ряда факторов [12]:

- состояния целостности сосудистой стенки;
- изменения реологии крови;
- изменения циркуляции крови (турбулентный поток).

Даже при соблюдении оптимальных условий забор венозного трансплантата и наложение анастомозов сопровождается фокальным повреждением эндотелия. К этому добавляется также влияние высокого АД на венозную стенку после пуска кровотока по шунтам [13]. Нарушение целостности эндотелиального и мышечного каркаса венозной стенки приводит к отложению фибрина на внутренней поверхности сосуда, адгезии тромбоцитов и нейтрофилов, снижению продукции тканевого активатора плазминогена *t-PA* [14–16]. Помимо этого, при экстирпации вены снижается до 30% активность важного антитромботического белка — тромбомодулина, активизирующего протеин C, а обнажившийся субэндотелий секретирует тканевый фактор, запускающий внешний путь коагуляционного “каскада”. Таким образом увеличивается прокоагулянтный потенциал крови.

К тому же врожденные антитромботические свойства вен слабо выражены. Гепарин-сульфат — протеогликан, стимулирующий антитромбин III (АТ III), значительно меньше представлен в стенках вен, чем в артериях. Вены меньше продуцируют оксида азота (*NO*) и простагличлина, которые обладают способностью ингибировать активность тромбоцитов. Низкая скорость кровотока в венозных шунтах приводит к снижению секреции зависимых от него факторов *t-PA*, *NO* и простагличлина.

Операция АКШ не только вызывает нарушение локальной продукции факторов, влияющих на гемостаз, но и изменяет их уровень в крови. Особенно выражено повышение уровня фибриногена в периоперационном периоде, что предрасполагает к протромботическому ответу [17, 18].

Тенденция к раннему тромбозу шунтов, вытекающая из описанных выше протромботических эффектов, может усугубиться вследствие хирургических ошибок, приводящих к снижению кровотока в шунте, таких как интактные клапаны вены, стриктура анастомоза или наложение кондуита проксимальнее атероматозного сегмента.

Гиперплазия интимы

Второй основной причиной поражения венозных шунтов является гиперплазия интимы за счет увеличения количества клеток гладкой мускулатуры и внеклеточного матрикса, возникающая в период от 1 мес до 1 года после операции. Большинство вен еще до шунтирования подвержены фиброзным изменениям [19]. В свою очередь интима почти всех имплантированных в артериальную систему вен подвергается утолщению в течение 4–6 нед, приводящему к сужению

© Ю.В. Белов, Г.Р. Григорян, 2005

© Кардиология, 2005

венозного просвета до 25%. Сам по себе этот процесс редко приводит к значительным стенозам. Тем не менее гиперплазия интимы представляет основу для дальнейшего развития атероматозных изменений в шунте.

Гладкомышечные клетки меди, подвергаясь гиперплазии, ответственны за патогенетические изменения в просвете сосуда. Они приводят к цитокинезу, в результате которого освобождаются макрофаги из активизированных клеток эндотелия. Это способствует миграции гладкомышечных клеток в интиму. В дальнейшем синтез и перемещение внутриклеточного матрикса приводят к прогрессированию роста гладкомышечных клеток и активизации интимального фиброза [12, 15, 20]. Клетки эндотелия играют ключевую роль в регуляции клеточного роста. Потеря целостности эндотелия истощает функцию роста нормальной клетки, являясь причиной тромбоза [14]. Таким образом, в венозных шунтах действуют многочисленные механизмы.

Одним из таких механизмов является транзиторная ишемия венозного шунта, подвергающегося реперфузии после АКШ. Этот процесс — реперфузия-ишемия — приводит к выделению *NO* и аденозина [21], а также радикального супероксида, действующего непосредственно на гладкую мускулатуру сосудистой стенки [22]. Потеря *vasa vasorum*, от которых венозная стенка зависит в большей степени, чем артериальная, также может являться продолжением цикла ишемии и фиброза. Недавние исследования показали, что тромбин больше влияет на пролиферацию гладкомышечных клеток вены, чем внутренней грудной артерии (ВГА). Другим фактором, приводящим к интимальному фиброзу, является повышение нагрузки на венозную стенку за счет высокого АД после пуска кровотока по венозным шунтам, что также может вызвать повреждение интимы и меди [12, 20].

Атеросклероз

Спустя 1 год после операции реваскуляризации миокарда доминирующим процессом, лежащим в основе возникновения дисфункции шунтов и возвращения клинических симптомов ИБС, становится атеросклероз [23]. Хотя появление повторных приступов стенокардии может быть следствием прогрессирования атеросклероза в нативных коронарных артериях, ангиографические исследования показали, что причиной возникновения нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда с зубцом *Q* и без зубца *Q* у пациентов, перенесших операцию АКШ, в 70—85% случаев являются атеросклеротические изменения венозных шунтов, часто с тромбозом [23, 24].

Гистологические исследования выявили атероматозные бляшки через 1 год после АКШ [25, 26], но гемодинамически значимые бляшки возникают только через 3 года после операции [6, 25]. В этих же исследованиях было установлено, что атеросклеротическому поражению способствует также повреждение эндотелия венозной стенки [14, 26].

Стадии и предрасполагающие факторы развития атеросклероза в артериях и венозных шунтах сходны, хотя имеются временные, гистологические и топографические различия. Основным среди них является быстрое прогрессирование атеросклероза в венозных шунтах, обусловленное хроническим повреждением и дисфункцией эндотелия. К атерогенезу предрасполагают также отсутствие локального компенсаторного расширения стенозированного участка венозного шунта, что характерно для коронарной артерии, и особенности липидного обмена в подкожной вене — замедленный липолиз, более активный синтез и повышенный захват липидов [27, 28].

Факторы риска, приводящие к поражению венозных шунтов

Курение

Курение является важным фактором риска поражения венозных шунтов в течение 1-го года после операции [29, 30].

У 312 курящих больных 10-летняя выживаемость после АКШ составила 77%, а у 468 некурящих — 82%. Повторные приступы стенокардии у курящих больных были отмечены в первые месяцы после операции [8]. Недавние исследования показали, что результаты операции улучшаются у больных, бросивших курить, по сравнению с больными, продолжающими курение [31].

Гиперлипидемия

Очевидно, что гиперлипидемия также является фактором риска поражения венозных шунтов [5, 25]. Н. Daida и соавт. [32], проводя ангиографические исследования у 248 больных через 2 года после операции доказали, что у больных с уровнем холестерина в крови меньше 200 мг/дл были закрыты 12% шунтов, а в группе больных с уровнем холестерина больше 240 мг/дл — 43% шунтов.

Артериальная гипертензия

Системная артериальная гипертензия — высокий фактор риска поражения венозных шунтов [8]. В то же время некоторые авторы [27, 33] не установили связи между гипертензией и поражением венозных шунтов. Другие авторы [18] утверждают, что высокое АД является фактором риска развития гиперплазии интимы [12]. Большая подкожная вена содержит в своем составе важный миоген гладкой мускулатуры сосудистой стенки и высокое АД служит стимулом для гиперплазии интимы [34]. Гистологические исследования показали утолщение стенок венозных шунтов у больных с высоким АД по сравнению с лицами с нормальным давлением [35].

Сахарный диабет

Диабет является важнейшим фактором риска повышения летальности после АКШ. Среди 4522 больных без сахарного диабета 5-летняя выживаемость составила 94%, в то время как среди 1132 больных сахарным диабетом — 80% [3, 5]. В других работах отмечено повышение летальности у больных с уровнем глюкозы в крови больше 140 мг/дл [8, 27, 36].

Пол больных

Пол пациентов также имеет большое значение для результатов исследований коронарной хирургии. Многочисленные наблюдения показали, что у женщин повторные приступы стенокардии возникают чаще, чем у мужчин [8].

F. Loor и соавт. [37] установили, что выживаемость через 2 года после АКШ у женщин составила 76,4%, у мужчин — 82,1%. Это объясняется тем, что у женщин диаметр большой подкожной вены меньше, чем у мужчин, а сосудистая стенка более тонкая и хрупкая [39].

Использование артериальных кондуитов

В настоящее время большинство хирургов все больше склоняются к мнению, что единственным способом избежать поражения шунтов является использование артериальных кондуитов (предпочтительнее ВГА).

ВГА была первым кондуитом, использованным в коронарной хирургии. В феврале 1964 г. в Ленинграде проф. В.И. Колесов впервые применил ВГА, шунтировав заднебоковую ветвь огибающей артерии по типу конец в конец. Несмотря на то что в начальном периоде наблюдаются низкий кровоток по ВГА по сравнению с веной, технические сложности при заборе материала и анастомозировании, хирурги не отказываются от этого кондуита, отмечая улучшение результатов хирургического лечения после реваскуляризации миокарда [40]. Недавние исследования с 15-летним наблюдением за 749 больными, оперированными с использованием ВГА, показали высокую выживаемость по сравнению с 4888 больными, у которых была использована вена [40]. Уникальной анатомо-физиологической особенностью этого кондуита является высокая резистентность к поражению атеросклерозом (см. таблицу) [12, 34]. По сравнению с венозными шунтами ВГА редко поражается в проксимальном отделе.

Таблица. Анатомо-физиологическая характеристика ВГА и большой подкожной вены

Анатомия	ВГА	Вена
Внутриклеточный обмен	Активный	Пассивный
Внутриклеточная проницаемость	Пассивная	Активная
Эластичность эндотелия	Эластичная	Неэластичная
Концентрация гепарина в меди	Высокая	Низкая
Зависимость от <i>vasa vasorum</i>	Минимальная	Максимальная
Клапаны	Отсутствуют	Присутствуют
Резистентность к травмам	Высокая	Низкая
Физиология	ВГА	Вена
Резерв кровотока	Высокий	Низкий
Чувствительность к дилатации	Высокая	Низкая
Чувствительность к спазму	Низкая	Высокая
Процесс липолиза	Быстрый	Медленный
Синтез липидов	Активный	Пассивный
Процесс накопления липидов	Медленный	Активный
Процессы фиброза	Медленный	Активный

Тактика использования ВГА (чаще левой) для шунтирования передней межжелудочковой артерии стала стандартной и показала высокую эффективность в связи с улучшением выживаемости и клинического состояния больных, снижением частоты случаев послеоперационной стенокардии. В последние годы в некоторых клиниках считают, что использование второго артериального кондуита (правая ВГА) может улучшить результаты операции в будущем [3, 4]. Тем не менее в литературе нет четких данных о том, что использование двух ВГА улучшает результаты в сравнении с большими, у которых была использована одна ВГА и вена [5–11, 36, 41–43].

При сравнении двух групп лучшие результаты были отмечены у больных с двумя ВГА, чем у больных, у

которых была использована одна ВГА [44]. Это касается повторных операций, случаев медиастинита, летальности [45].

Использование двух ВГА дает положительные результаты в ближайшем и отдаленном периодах [44]. ВГА может быть использована в качестве Y-графта [45]. Повторные приступы стенокардии у больных, у которых использовалась ВГА, согласно данным коронарографии, обусловлены не поражением артериального кондуита, а прогрессированием атеросклероза в коронарных артериях дистальнее анастомоза [24]. Поражение самой ВГА (гиперплазия интимы, бляшка) происходит редко. Эти проблемы благополучно решаются при помощи баллонной ангиопластики с хорошими клиническими результатами [24].

ЛИТЕРАТУРА

- Garret H.E., Dennis E.W., De Bekey M.E. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft: seven-year follow-up. *JAMA* 1973;223:792–794.
- Fawaloro R.G. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease: operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969;58:178–185.
- Yusuf S., Zuker D., Pedussi P. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10 years results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563–570.
- Davis K.B., Chaitman B., Ryan T. et al. Comparison of 15 year survival for men and women after initial medical or surgical treatment of coronary artery disease: CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1000–1009.
- Campeau L., Enjalbert M., Lesperance J. et al. The relation of risk factor to the development of atherosclerosis in saphenous vein bypass grafts and the progression of disease in the native circulation: a study 10 years after aortocoronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1984;311:1329–1332.
- Bourassa M.G. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616–626.
- Fitzgibbon G.M., Kafka H.P., Leach A.J. et al. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:616–626.
- Cameron A.A., Davis K.B., Rojer W.J. Recurrence of angina after coronary artery bypass surgery: predictors and prognosis (CASS Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995;4:895–899.
- Weintraub W.S., Jones E.L., Craver J.M. et al. Frequency of repeat coronary bypass or coronary angioplasty after coronary artery bypass surgery using saphenous venous grafts. *Am J Cardiol* 1994;73:103–112.
- Cameron A., Kemp H.G. Jr., Green G.E. Reoperation for coronary artery disease: 10 years of clinical follow-up. *Circulation* 1988;78:1-158–1-162.
- Loop F.D., Lytle B.W., Cosgrove D.M. et al. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients. *Ann Surg* 1990;212:378–386.
- Cox J.L., Chiasson D.A., Cotlieb A.I. Stranger in a strange land: the pathogenesis of saphenous vein graft stenosis with emphasis on structural and functional differences between vein and arteries. *Progr Cardiovasc Dis* 1991;34:45–68.
- Roubos N., Rosenfeldt F.L., Richards S.M. Improved preservation of saphenous vein grafts by the use of glyceryl trinitrate — verapamil solution during harvesting. *Circulation* 1995;92:II-31–II-36.
- Verrier E.D., Boyle E.M. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;62:915–922.
- Dilley R.J., Mc Geachie J.K., Tennant M. Vein to artery graft: a morphological and histochemical study of the histogenesis of intimal hyperplasia. *Austr NZ J Surg* 1992;62:297–303.

16. *Nachman R.L., Silverstein A.* Hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1993;119:819—827.
17. *Moor E., Hamsten A., Blomback M. et al.* Haemostatic factors and inhibitors and coronary artery bypass grafting; preoperative alterations and relations to graft occlusion. *Thromb Haemost* 1994;72:335—342.
18. *Manucci L., Garometta P.S., Mussoni L. et al.* One month follow-up of hemostatic variables in patients undergoing aortocoronary bypass surgery: effect of aprotinin. *Thromb Haemost* 1995;73:356—361.
19. *Thiene G., Miazzi P., Valsecchi M. et al.* Histological survey of the saphenous vein before its use as autologous aortocoronary bypass graft. *Thorax* 1980;35:519—522.
20. *Allaire E., Clowes A.W.* Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *Ann Thorac Surg* 1997;63:582—591.
21. *Holt C.M., Fransis S.E., Newby A.C. et al.* Comparison of response to injury in organ culture of human saphenous vein and internal mammary artery. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1522—1528.
22. *Cook J.M., Cook C.D., Marlar R. et al.* Trombomodulin activity in human saphenous vein grafts prepared for coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 1991;14:147—151.
23. *Chen L., Theroux P., Lesperance J. et al.* Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1493—1499.
24. *Douglas J.S.* Percutaneous approaches to recurrent myocardial ischemia in patients with prior surgical revascularization. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1994;6:98—108.
25. *Lie J.T., Lawrie G.M., Moris G.C.* Aortocoronary bypass saphenous vein graft atherosclerosis: anatomic study of 99 vein grafts from normal and hyperlipoproteinemic patients up to 75 months postoperatively. *Am J Cardiol* 1977;40:906—914.
26. *Kalan J.M., Roberts W.C.* Morphologic findings saphenous veins used as coronary arterial bypass conduits for longer than 1 year. Necropsy analysis of 53 patients, 123 saphenous veins and 1865 five — millimeter segments of vein. *Am Heart J* 1990;119:1164—1184.
27. *Stafi S., Palinski W., Born G.V.R.* Comparison of uptake and degradation of low density lipoproteins by arteries and veins of rabbits. *Atherosclerosis* 1987;66:131—138.
28. *Larson R.M., Hagen P.O., Fuchs J.C.A.* Lipid biosynthesis in arteries, veins and venous grafts. *Circulation* 1974;50:Abstr:111—139.
29. *Fitzgibbon G.M., Leach A.J., Kafka H.P.* Atherosclerosis of coronary artery bypass grafts and smoking. *Can Med Ass J* 1987;136:45—47.
30. *Bosh X., Perez-Villa F., Sanz G.* Effect of smoking habits on the preventives effects of aspirin and dipyridamol on early coronary bypass occlusion. *Eur Heart J* 1991;12:Abstr:170.
31. *Voors A.A., van Brussel B.L., Plokker T. et al.* Smoking and cardiac events after coronary venous bypass surgery: a 15 year follow up study. *Circulation* 1996;93:42—44.
32. *Daida H., Yokoi H., Miyano H. et al.* Relation of saphenous vein graft obstruction to serum cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:193—197.
33. *Cataldo G., Braga M., Pirrota N. et al.* Factors influencing 1 year patency of saphenous vein graft; Studio Indobufene nel Bypass Aortocoronarico (SINBA). *Circulation* 1993;88:1193—1198.
34. *Nguyen H.C., Grossi E.A., Le Boutillier M. et al.* Mammary artery versus saphenous vein grafts: assessment of basic fibroblast growth factor receptors. *Ann Thorac Surg* 1994;58:308—311.
35. *Iwinski J., Iwinska A., Ochala A.* Hemodynamic properties of the internal mammary artery and saphenous vein in young persons and patients with moderate hypertension. *Eur Heart J* 1996;8:Abstr:546.
36. *Adlerman E.L., Corley S.D., Fisher L.D. et al.* Five year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141—1154.
37. *Loop F.D., Colding L.R., MacMillan J.P. et al.* Coronary artery surgery in women compared with men. Analyses of risks and long-term results. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:383—390.
38. *Brandrup W.G., Berggren H., Hartford M. et al.* Female sex is associated with increased mortality and morbidity early, but not late, after coronary artery bypass grafting. *Eur Heart J* 1996;17:1426—1431.
39. *Kolessov V.I.* Mammary artery — coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535—544.
40. *Cameron A., Davis K.B., Green G.* Coronary bypass surgery with internal thoracic artery grafts: effects on survival over a 15 year period. *N Engl J Med* 1996;334:216—219.
41. *Hannan E.L., Kilburn H., O'Donnell J.M. et al.* Adult heart surgery in New York State. *JAMA* 1990;264:2768—2774.
42. *Levkovits J., Holmes D.R., Califf R.M. et al.* Predictors and sequelae of distal embolisation during saphenous vein graft intervention from the CAVEAT — II trial. *Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial*. *Circulation* 1995;92:734—740.
43. *de Jaegere P.P., van Domburg R.T., de Feyter P.J. et al.* Long term clinical outcome after stent implantation in saphenous vein graft.
44. *Dewar L.R.S., Jamieson W.R.E., Janusz M.T. et al.* Unilateral versus bilateral internal mammary revascularization: survival and event — free performance. *Circulation* 1995;92:II-8—II-13.
45. *Nottin R., Grinda J.M., Anidjar S. et al.* Coronary-coronary bypass graft: an arterial conduit-sparing procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1223—1230.

Поступила 10.01.05

Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью

А.И. МАРТЫНОВ, Н.Г. АВЕТЯН, Е.В. АКАТОВА, Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, Г.А. РОМАНОВСКАЯ

Кафедра госпитальной терапии №1 Московского государственного медико-стоматологического университета; 103473 Москва, ул. Делегатская, 20

Endothelial Dysfunction in Patients With Hypertensive Disease

A.I. MARTYNOV, N.G. AVETYAN, E.V. AKATOVA, G.N. GOROKHOVSKAYA, G.A. ROMANOVSKAYA

Moscow State Medical Dental University; ul. Delegatskaya, 20, 103473 Moscow, Russia

Впервые о самостоятельной роли эндотелия сосудов в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье R. Furchgott и J. Zawadzki, опубликованной в журнале "Nature" в 1980 г. Авторы обнаружили способность изолированной артерии самостоятельно изменять свой мышечный тонус в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как "сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями" [1].

Как известно, артериальная стенка состоит из трех основных слоев: интимы, меди (гладкой мускулатуры) и адвентиции (наружного слоя, содержащего кровеносные сосуды, питающие саму стенку — *vasa vasorum* и нервные окончания). Основным компонентом интимы является эндотелий (или эндотелиальная выстилка) — единичный слой тонких клеток, обладающих крайне высокой метаболической и секреторной активностью.

Общая масса эндотелия у человека колеблется в пределах 1600—1900 г, что даже больше массы печени. Клетки эндотелия выделяют большое количество различных веществ в кровь и окружающие ткани, поэтому их комплекс можно рассматривать как самую большую эндокринную систему.

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелий-зависимых процессов.

Эндотелий играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, обеспечивая тонкую регуляцию провета сосуда в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани, снабжаемого кровью данным сосудом, и т.д. Для сосудистого эндотелия характерны следующие функции.

1. Высвобождение вазоактивных агентов

- Оксид азота (NO)
- Эндотелина
- Ангиотензина I и, возможно, ангиотензина II
- Простаглицлина
- Тромбоспандина

2. Препятствие коагуляции (свертыванию крови) и участие в фибринолизе

— Препятствие "прилипанию" тромбоцитов к стенке сосуда благодаря тромборезистентной поверхно-

сти эндотелия (обладающей одинаковым зарядом с тромбоцитами)

— Образование простаглицлина и NO-естественных дезагрегантов

— Образование *t-PA* (тканевого активатора плазминогена)

— Экспрессия на поверхности клеток эндотелия тромбомодулина — белка, способного связывать тромбин, и гепариноподобных гликозаминогликанов

3. Иммуные функции

— Представление антигенов иммунокомпетентным клеткам

— Секретция интерлейкина-1 (стимулятора T-лимфоцитов)

4. Ферментативная активность

— Экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензинпревращающего фермента — АПФ (превращение ангиотензина I в ангиотензин II)

5. Участие в регуляции роста гладкомышечных клеток

— Секретция эндотелиального фактора релаксации (ЭФР)

— Секретция гепариноподобных ингибиторов роста

6. Защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний

— Важность сохранения целостности эндотелия для ряда вазодилатирующих стимулов, например ацетилхолина

Выделяют три основных фактора, стимулирующих клетки эндотелия.

1. Изменение скорости кровотока — увеличение напряжения сдвига, например при артериальной гипертензии (АГ) поток крови, протекающей по сосуду в условиях повышенного АД, может повредить целостность эндотелиальной выстилки и привести к возникновению эндотелиальной дисфункции.

2. Циркулирующие и/или "внутристеночные" нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.).

3. Факторы тромбоцитарного происхождения, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, аденозиндифосфат, тромбин).

В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в первую очередь ЭФР (который является не чем иным как NO), простаглицлина, эндотелиального фактора гиперполяризации. Наибольшее значение, согласно современным представлениям, придается NO, который имеет критическое значение в поддержании должного сосудистого тонуса и соответственно необходимой величины локального кровотока через сосуд. Хотя NO и является наиболее мощным из известных

в настоящее время вазодилататором, его влияние не ограничивается дилатацией локального участка; *NO* способен подавлять пролиферативный ответ гладкомышечных клеток сосудистой стенки и оказывать целый ряд системных эффектов в просвете сосуда — блокировать агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеинов низкой плотности, экспрессию молекул адгезии (функция которых заключается в “приманивании” клеток воспаления), “прилипание” моноцитов и тромбоцитов к стенке сосуда, продукцию эндотелина и др.

Основная точка приложения как расслабляющих, так и констрикторных факторов — лежащие под эндотелием гладкомышечные клетки, однако все они могут выделяться в просвет сосуда и действовать на близлежащие эндотелиальные клетки (так называемая паракринная активность).

Однако при длительном воздействии различных повреждающих факторов (гипоксия, интоксикация, воспаление, гемодинамическая перегрузка и др.) происходит постепенное нарушение функционирования эндотелия — возникает его дисфункция. В современной фундаментальной кардиологии ключевая роль в инициации повреждения эндотелия отводится так называемому оксидативному стрессу — процессу, заключающемуся в накоплении внутри клеток свободных радикалов, оказывающих крайне неблагоприятное влияние на функцию и целостность клетки (помимо окислительного стресса, самостоятельное влияние могут оказывать липопротеины низкой плотности, никотин). Процессы накопления свободных радикалов в свою очередь активируются при ишемии/гипоксии, под действием ряда известных факторов риска развития ИБС, а также являются основой для так называемого реперфузионного повреждения эндотелия, происходящего при восстановлении кровотока через инфаркт-связанную артерию.

Эндотелий — это не пассивный барьер между кровью и тканями, а активный орган, дисфункция которого является обязательным компонентом патогенеза практически всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая атеросклероз, гипертонию, ИБС, хроническую сердечную недостаточность, эндотелий участвует также в воспалительных реакциях, аутоиммунных процессах, сахарном диабете, тромбозе, сепсисе, росте злокачественных опухолей и т.д.

Эндотелий выполняет ключевую функцию в регуляции тонуса и роста сосудов, при процессах адгезии лейкоцитов и в балансе профибринолитической и протромбогенной активности. Основную роль при этом играет образующийся в эндотелии *NO*, расширяющий или сужающий просвет сосудов в соответствии с потребностью.

Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ [2]. Ранее ЭД рассматривали как один из важнейших факторов [17], но в настоящее время стало известно, что формирование АГ не только связано с утратой адекватного контроля за состоянием сосудистого тонуса, но и ассоциируется с нарушением релаксационных свойств эндотелия [3].

Эндотелий обеспечивает динамическое равновесие между вазодилатирующими и вазоконстриктор-

ными факторами, регулирует рост и пролиферацию субэндотелиальных клеточных и неклеточных структур, а также влияет на проницаемость сосудов [4].

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. Дисфункцией эндотелия принято называть дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [5].

Эндотелиальная дисфункция — достаточно многогранный процесс, основные проявления которого следующие.

1. Нарушение биодоступности *NO* (считается, что именно оно играет ключевую роль в наступлении дисфункции эндотелия под влиянием таких известных факторов риска ИБС, как АГ, курение, дислипидемии, сахарный диабет:

— подавление экспрессии/инактивация эндотелиальной *NO*-синтазы (фермента, ответственного за синтез *NO* из *L*-аргинина) и снижение синтеза *NO*;

— уменьшение на поверхности эндотелиальных клеток плотности рецепторов (в частности, мускариновых), раздражение которых в норме приводит к образованию *NO*;

— повышение деградации *NO* — разрушение *NO* происходит прежде, чем вещество достигнет места своего действия (так действует, например, супероксидный анион — один из продуктов оксидативного стресса).

2. Повышение активности АПФ на поверхности эндотелиальных клеток.

3. Повышение выработки клетками эндотелия эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций.

4. Нарушение целостности эндотелия при тяжелом его поражении и появление участков интимы, лишенных эндотелиальной выстилки (деэндотелизация). Это приводит к тому, что нейрогормоны, минуя эндотелий и тем самым непосредственно взаимодействуя с гладкомышечными клетками, вызывают их сокращение.

В целом суть эндотелиальной дисфункции можно сформулировать следующим образом: те вещества, которые в нормальных условиях являлись вазодилататорами, при дисфункции эндотелия не способны больше оказывать релаксирующее действие и могут даже, наоборот, вызывать спазм. Таким образом, постепенно происходят истощение и извращение компенсаторной “дилатирующей” способности эндотелия и преимущественным “ответом” эндотелиальных клеток на обычные стимулы становятся вазоконстрикция и пролиферация.

Вторичные мессенджеры *NO* посредством активации цГМФ регулируют объем тока Ca^{2+} через Ca^{2+} -зависимые каналы.

Основными причинами формирования дисфункции эндотелия являются: АГ, сахарный диабет, возраст, курение, гиперлипидемия, генетические дефекты и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия.

Нарушение *NO*-зависимого расслабления артерий у больных с АГ может быть обусловлено следующими механизмами: снижением продукции *NO*, ускоренной его деградацией, изменением citoархитектоники сосудов. Наибольшее значение в снижении эндотелийзависимой вазодилатации придают внутриклеточному оксидантному стрессу: свободнорадикальное окисление

резко снижает продукцию эндотелиоцитами *NO*. Отмечено, что ангиотензин II индуцирует дисфункцию эндотелия путем накопления в нем эндоперекисей [6]. Считается также, что ведущую роль в нарушении функции эндотелия играет неконтролируемый ток Ca^{2+} , способствующий формированию аномального ответа сосуда на физиологические стимулы [7].

Наиболее вероятной причиной нарушения продукции *NO* в эндотелии сосудов является повышение уровня простагландина $F_{2\alpha}$, тромбоксана и супероксиддисмутазы. Однако существует и другая точка зрения: дисфункция эндотелия может формироваться как при адекватном освобождении *NO*, так и при сохраненной взаимосвязи величины напряжения сдвига на эндотелии и активности *NO*-синтазы [8]. Большое значение в регуляции свободнорадикального окисления мембран эндотелия придают нейрогуморальной активации, реализующейся при АГ.

Доказано, что состояние самого эндотелия может влиять не только на сосудистый тонус, но и на структуру артерий [9, 10]. При этом эндотелиальная дисфункция может быть обнаружена как в периферических, так и в центральных сосудах [11], обуславливая тем самым прогрессирующее нарушение структуры сосудов и раннее развитие атеросклероза. Однако дисфункция эндотелия и ремоделирование периферических артерий при АГ тесно связаны с нарушением проницаемости сосудов [12].

Эндотелиальная дисфункция является инициирующим моментом в тромбогенезе и ремоделировании сосудов [13]. Однако существует и противоположное, хорошо аргументированное мнение: АГ может стимулировать продукцию вазоактивных веществ, которые в свою очередь способствуют увеличению плазменного пула цитокинов и факторов роста, что приводит к избыточной продукции внеклеточного матрикса и нарушению функции эндотелия. Таким образом, ремоделирование сосудов и дисфункция эндотелия — это две стороны одного и того же процесса, тесно связанные между собой [14]. В связи с этим весьма интересными являются данные, полученные в эксперименте [11], свидетельствующие о том, что у крыс со спонтанно возникающей гипертензией повышена механическая жесткость аорты. Согласно современным представлениям, утолщение интимомедиального сегмента сонной артерии рассматривают как ранний и весьма чувствительный признак атеросклероза. Было отмечено [6], что увеличение толщины интимомедиального сегмента сонной артерии положительно коррелирует с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации. Таким образом, невозможно четко определить, какой из процессов является инициирующим — дисфункция эндотелия или атеросклероз. Доказано, что эндотелиальная дисфункция существует уже у лиц без АГ с отягощенным по АГ анамнезом [15]. Считается, что причиной дисфункции эндотелия у таких пациентов может быть высокая активность циклооксигеназы, ответственная за деградацию *NO*, и ремоделирование сосудов вследствие свободнорадикального окисления. Ремоделирование мозговых артерий в отличие от других сосудистых бассейнов способствует предотвращению кардиоваскулярных событий [16]. Вместе с тем высокий риск возникновения церебральных ослож-

нений у больных с АГ исследователи связывают именно с формированием дисфункции эндотелия, препятствующей адекватной регуляции мозгового кровотока. Нарушение ауторегуляции церебральной перфузии является предиктором развития энцефалопатии и транзиторных ишемических атак.

Таким образом, гиперактивация тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы является едва ли не обязательным компонентом АГ, которому наряду с механическим стрессом отводится большое значение в патофизиологии АГ.

К настоящему времени доказано, что эндотелиальная дисфункция не только является непременным участником АГ, но и определяет ее поддержание и прогрессирование. Считается, что характерное для АГ повышение риска развития ИБС и мозговых инсультов во многом реализуется именно через дисфункцию эндотелия, к основным проявлениям которой относятся: снижение образования *NO*, повышенный синтез эндотелина, увеличение экспрессии на поверхности эндотелиальных клеток АПФ, нарушение целостности эндотелиальной выстилки и др.

В настоящее время доказано, что в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний особое место занимает эндотелиальная дисфункция. Ведущими гуморальными эндотелиальными модуляторами дилатации являются системы брадикинина и ЭФР—*NO*. Основная роль эндотелия как нейроэндокринного органа связана с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном нагрузкам кровоснабжению.

Принцип методик клинической оценки сосудодвигательной функции эндотелия можно представить как измерение действия эндотелийзависимого стимула (фармакологического или механического) на диаметр сосуда и/или кровотока по нему. Из фармакологических стимулов обычно используют ацетилхолин, из механических — временную окклюзию сосуда с изменением реакции крупного сосуда на реактивную гиперемию. Действие стимулов изучается во время прямой ангиографической (чаще коронарной) и ультразвуковой визуализации. Кровоток измеряют доплерографически, в том числе внутрисосудистыми датчиками [7].

Лечение эндотелиальной дисфункции направлено на восстановление дилатационного ответа сосудов. Лекарственные препараты, потенциально способные воздействовать на функцию эндотелия, можно разделить на 4 основные категории: замещающие естественные проективные эндотелиальные субстанции (стабильные аналоги PG_{12} , нитровазодилаторы, *r-tPA*); ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов (ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензин II-рецепторов, ингибиторы TxA_2 -синтазы и антагонисты TxA_2 -рецепторов); цитопротективные вещества: свободнорадикальные сквенгеры супероксиддисмутазы и пробукол, лазароидный ингибитор продукции свободных радикалов; гиполипидемические препараты.

В экспериментальных исследованиях весьма обнадеживающими казались блокаторы медленных кальциевых каналов, которые ограничивают сосудосуживающее влияние ангиотензина II и эндотелина-1 пу-

тем уменьшения пула внутриклеточного Ca^{2+} . Так, введение верапамила предотвращает реализацию феномена эндотелиальной дисфункции в эксперименте [17]; ингибиторы АПФ, которые увеличивают пул NO , замедляют деградацию брадикинина [18]. Отмечена высокая эффективность ингибиторов АПФ в восстановлении функции эндотелия: они препятствуют реализации пролиферативного и митотического эффектов ангиотензина II в отношении эндотелия сосудов, блокируют продукцию пероксиданиона, вызывающего инактивацию NO , контролируют синтез NO , замедляя деградацию брадикинина [8]. В экспериментальных исследованиях отмечено, что каптоприл и цилазаприл предотвращают прогрессирование дисфункции эндотелия путем повышения продукции эндотелийрелаксирующих факторов, как правило NO [3]; рамиприл, повышая продукцию NO , вследствие накопления в эндотелии сосудов брадикинина предотвращает эндотелиальную дисфункцию, обусловленную действием недоокисленных липопротеинов низкой плотности [19]; периндоприл способствует восстановлению функции эндотелия у пациентов с АГ и дисфункцией левого желудочка, развившейся вследствие ишемии [20]. Изучалось влияние эналаприла и амлодипина на функцию эндотелия артерий у крыс со спонтанно возникающей гипертензией: препараты в одинаковой степени способствовали регрессу гипертрофии средней оболочки и эндотелиальной дисфункции артерий и зна-

чительному уменьшению количества коллагенового матрикса в стенке артерий [21]. В эксперименте доказано, что лозартан способствует торможению пролиферации, дифференцировки и миграции эндотелиоцитов, а также снижению проницаемости сосудов путем блокады АТ₁-рецепторов, ограничивающих стимулирующий эффект ангиотензина II в отношении эндотелия [22]. Отмечено, что блокада рецепторов к эндотелину-1 способствует восстановлению функции эндотелия у больных с АГ. Длительная терапия трандолаприлом в сочетании с верапамилом приводит к частичной реверсии дисфункции эндотелия у больных с АГ [23]. Наиболее эффективными лекарственными средствами, способствующими реверсии эндотелиальной дисфункции, являются ингибиторы АПФ и дигидропиридиновые производные блокаторов медленных кальциевых каналов.

Таким образом, в настоящее время большая часть полученных результатов исследования дисфункции эндотелия обуславливает необходимость дальнейшего изучения характера взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сосудов. Несмотря на важность проблемы, дисфункция эндотелия остается одним из наименее исследованных разделов экспериментальной и клинической медицины. Наряду с этим перспективы фармакологической коррекции этого феномена при АГ и ее осложнениях еще однозначно не определены и требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373–376.
2. Raji L., Hayakawa H., Coffee K., Guerra J. Effect of doxazosin on endothelial dysfunction in hypercholesterolemic/ antioxidant-deficient rats. *Am J Hypertens* 1997;10:11:1257–1262.
3. Clozel M., Kuhn H., Hefti F., Baumgartner H.R. Endothelial dysfunction and subendothelial monocyte macrophages in hypertension. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1991;18:2:132–141.
4. Lin P.J., Chang C.H. Endothelium dysfunction in cardiovascular diseases. *Changeng Y: Xue Za Zhi* 1994;17:8:198–210.
5. Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. *Кардиология* 2002;4:58–67.
6. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1998;32:1:25–32.
7. Angeles J.A. Role of the endothelium in the genesis of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:8:S16–S22.
8. Michel J.B. Role of endothelial nitric oxide in the regulation of arterial tone. *Rev Prat* 1990;47:20:2251–2256.
9. Luscher T.F. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator? *J Hypertens* 1994;12:10:S105–S116.
10. Luscher T.F. Receptor-mediated endothelial vascular regulation. *Arzneimittelforschung* 1994;44:3A:418–419.
11. Cunha R.S., Dabiry H., Bezio I. et al. Mechanical stress of the carotid artery at the early phase of spontaneous hypertension in rats. *Hypertension* 1997;29:4:992–998.
12. Pupita F., Ansuini R., Frausini G. Peripheral vascular damage in hypertension. *Cardiology* 1991;36:12:343–354.
13. Hayakawa H., Coffee K., Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy. *Circulation* 1997;96:7:2407–2413.
14. Laurent S., Vanhoutte P., Cavero I. et al. The arterial wall: a new pharmacological and therapeutic target. *Fundam Clin Pharmacol* 1996;10:3:243–257.
15. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Salvetti A. Endothelial dysfunction in hypertension: fact or fancy? *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32:3:S41–S47.
16. Heistad D.D., Baumbach G.L. Cerebral vascular changes during chronic hypertension: good guys and bad guys. *J Hypertens* 1992;10:7:S71–S75.
17. Hedner T., Sun X. Measures of endothelial function as an endpoint in hypertension? *Blood Press* 1997;2:58–66.
18. Mathew R., Guzowski D.E., Gloster E.S. Effect of verapamil on monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension and endothelial cell dysfunction in rats. *Exp Lung Res* 1990;16:6:627–644.
19. Berkenboom G., Langer I., Carpentier Y. et al. Ramipril prevents endothelial dysfunction induced by oxidized low-density lipoproteins: a bradykinin-dependent mechanism. *Hypertension* 1997;30:3 Pt 1:371–376.
20. Визир В.А., Березин А.Е. Применение коверекса (периндоприла) в целях восстановления функции эндотелия у больных с сердечной недостаточностью. *Укр кардиол журн* 1999;4:53–56.
21. Sharifi A.M., Li J.S., Endemann D., Schiffrin E.L. Effects of enalapril and amlodipine on small-artery structure and composition, and on endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1998;16:4:457–466.
22. Williams B., Baker A.Q., Gallacher B., Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995;25:5:913–917.
23. Barton M., Uscio L.V., Shaw S. et al. ET(A) receptor blockade prevents increased tissue endothelin-1, vascular hypertrophy, and endothelial dysfunction in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 1998;31:1 Pt 2:499–504.

Поступила 10.09.04