

КАРДИОЛОГИЯ

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

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

8'2008

Том 48

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Федерального агентства здравоохранения и социального развития и Всероссийского научного общества кардиологов

«Кардиология» - рецензируемый
научно-практический журнал.
Основан в 1961 году

Учредитель журнала Региональная
общественная организация популяризации
научно-медицинской литературы
«Кардиомаг»

Зарегистрирован Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодатель-
ства в сфере массовых коммуникаций
и охране культурного наследия
ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.

«Кардиология» цитируется
и индексируется в «Index Medicus»
и «Current Contents»

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

Научные редакторы:

Лякишев А.А., Михайлов А.А.,
Преображенский Д.В., Явелов И.С.
Мл. редактор: Корешкова Н.П.

ИЗДАТЕЛЬ**ООО «Издательский дом «Бионика»**

Юридический адрес: 117420, Москва,
ул. Профсоюзная, д. 57
Генеральный директор: Красивская И.Г.

Размещение рекламы:

Департамент по работе с клиентами:
Руководитель: Мещерякова Т.И.
Руководитель отдела рекламы:
Кочеткова И.Л.
Тел.: (495) 786-25-57
E-mail: kochetkova@bionika.ru

Подписка и распространение:

Руководитель: Якимчик О.Л.
Тел.: (495) 332-02-63; 332-02-68
E-mail: subscription@bionika.ru

Отдел дизайна и верстки:

Лындина М.А., Останкова Е.С.,
Полякова М.И., Смирнов А.И.

Индекс 71440

Для индивидуальных подписчиков

Индекс 71441

Для предприятий и организаций

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

А.В.Ардашев	В.Ю.Мареев
А.П.Голиков	Р.Г.Оганов
С.П.Голицын	Н.Р.Палеев
Н.А.Грацианский	Г.В.Погосова
Д.А.Затейщиков	А.В.Покровский
В.И.Капелько	Ю.В.Постнов
Ю.А.Карпов	Л.В.Розенштраух
Ж.Д.Кобалава	М.Я.Руда
В.И.Маколкин	Е.И.Соколов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.Г.Адамян (Ереван)
В.А.Азизов (Баку)
О.Ю.Атёков (Москва)
Т.А.Батыралиев (Газизантеп, Турция)
Ю.В.Белов (Москва)
А.В.Виноградов (Москва)
В.С.Гасилин (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)
И.В.Першуков (Воронеж)
М.И.Попович (Кишинев)
Д.В.Преображенский (Москва)
Г.И.Сидоренко (Минск)
Е.И.Чазов (Москва)
С.В.Шалаев (Тюмень)
И.С.Явелов (Москва)

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 13. Отпечатано в типографии ЗАО «ТДДС-Столица-8»

Адрес: 111024, Москва, ш. Энтузиастов, д. 11а, корп. 1, офис 1.

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

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Никитин Ю.П., Бураков С.В., Симонова Г.И., Малютина С.К., Щербакова Л.В.

Активность гамма-глутамилтрансферазы и сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт)

Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Михайлова Н.В.

Возможности коррекции коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом

ИНФАРКТ МИОКАРДА

Ардасhev А.В., Шаваров А.А., Рыбаченко М.С., Конев А.В.

Первый опыт использования ротационной коронарной атерэктомии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И., Е.Г. Босых, Ткачев Г.А., Руда М.Я.

Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Лукина Ю.В., Оганов Р.Г. от имени участников исследования

Первые результаты открытого многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата акридилол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертензией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД)

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Степачева Т.А., Караман Н.В., Рыбальченко Е.В., Шилов С.Н., Маслов А.П.

Супрессивное влияние рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность

АТЕРОСКЛЕРОЗ

Шукин Ю.В., Дьячков В.А., Селезнев Е.И., Данилова Е.А., Пикатова Е.А., Медведева Е.А.

Молекулярные механизмы влияния розувастатина на системный окислительный стресс и эндогенное воспаление больных с атеросклерозом

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Кузьмин В.С., Абрамочкин Д.В., Закарян А.А., Сухова Г.С., Розенштраух Л.В.

Влияние пуриновых нуклеотидов и аденозина на биоэлектрическую активность сердца летучей мыши *Pipistrellus nathusii*

ISCHEMIC HEART DISEASE

4 *Yu.P. Nikitin, S.V. Burakova, G.I. Simonova, S.K. Maluytina, L.V. Scherbakova*

Gamma-glytamyltransferase Activity and Cardiovascular Diseases (Ischemic Heart Disease and Cerebral Stroke)

9 *T.E. Morozova, O.A. Vartanova, N.V. Mikhailova*

Possibilities of Correction of Coronary and Myocardial Reserves in Patients With Ischemic Heart Disease by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Perindopril

MYOCARDIAL INFARCTION

16 *A.V. Ardashev, A.A. Shavarov, M.S. Rybaltchenko, A.V. Konev*

First Experience of the Use of Rotational Coronary Atherectomy in Patients Surviving Myocardial Infarction

ACUTE CORONARY SYNDROME

20 *E.V. Shreider, R.M. Shakhnovitch, E.I. Kaznacheeva, E.G. Bositykh, G.A. Tkachev, M.Ya. Ruda*

Comparative Dynamics of Markers of Inflammation and NT-proBNP in Different Variants of Treatment of Patients With ACS

ARTERIAL HYPERTENSION

28 *S.A. Shalnova, S.Yu. Martsevitch, A.D. Deev, Yu.V. Lukina, R.G. Oganov on Behalf of Study Participants*

First Results of Open Randomized Clinical Study of Acridilol in Combination Therapy of Patients With Arterial Hypertension and Obesity or Type 2 diabetes (Mellitus-Open Multicenter Clinical Study ACCORD)

HEART FAILURE

34 *A.T. Teplyakov, L.A. Bolotskaya, T.A. Stepatcheva, N.V. Karaman, E.V. Rybaltchenko, S.N. Shilov, A.P. Maslov*

Suppressive Effect of Recombinant Immunomodulator Ronkoleukin on the Blood Level of Antiinflammatory Cytokines, Anticardiolipin Autoantibodies and Heart Failure

ATHEROSCLEROSIS

41 *Yu.V. Shchukin, V.A. Dyachkov, E.I. Seleznev, E.A. Danilova, E.A. Pikatova, E.A. Medvedeva*

Molecular Mechanisms of Effects of Rosuvastatin on Systemic Oxidative Stress and Endogenous Inflammation in Patients With Atherosclerosis

EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

46 *V.S. Kuzmin, D.V. Abramochkin, A.A. Zakaryan, G.S. Sukhova, L.V. Rosenshtraukh*

The Influence of Purine Nucleotides and Adenosine on Bioelectrical Activity of Bat (*Pipistrellus nathusii*) Heart

ОБЗОРЫ

Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю., Дорошук А.Д.,
Постнов А.Ю.

Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления

Аронов Д.М.

Плейотропные эффекты статинов

ЮБИЛЕЙ

Никитин Юрий Петрович (К 80-летию со дня рождения)

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Явелов И.С.

Подготовленное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ: очередное разочарование. Результаты исследования FINESSE

Преображенский Д.В.

Сравнение празугрела и клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом: результаты исследования TRITON-TIMI 38

Маслова И.М.

Антигипертензивная терапия существенно снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов старше 80 лет

**ПРАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ
ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ****КЛИНИЧЕСКИЙ СЕМИНАР**

Олофинская И.Е.

Операции на сердце с искусственным кровообращением у больных пожилого возраста: факторы риска, прогноз

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации Американской коллегии кардиологов /Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. 2007 г. Часть V (Перевод с английского)

REVIEWS

49 Y.V. Postnov, S.N. Orlov, E.Y. Budnikov, A.D. Doroschuk, A.Y. Postnov
Mitochondrial Energy Conversion Disturbance With Decrease in ATP Production as a Source of Systemic Arterial Hypertension

60 D.M. Aronov
Pleiotropic Effects of Statins

JUBILEE

69 Yuri Petrovitch Nikitin (To the 80th Birthday)

NEWS OF CLINICAL STADIES

70 I.S. Yavelov
Facilitated PCI for ST-Elevation Myocardial Infarction: Another Disappointment. Results of FINESSE trial

72 D.V. Preobrazhensky
Prasugrel versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Results of the TRITON-TIMI 38 trial

73 I.M. Maslova
Antihypertensive Therapy Substantially Lowers Mortality and Rate of Cardiovascular Events in Patients Aged 80 Years and Older

**PRACTICAL CARDIOLOGY.
Supplement for Practitioners****CLINICAL SEMINAR**

76 I.V. Olofinskaya
Cardiac Operations With Artificial Circulation in Elderly Patients: Risk Factors, Prognosis

METHODOLOGICAL RECOMMENDATIONS

82 Recommendations of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for Management of Patients With Unstable Angina/Myocardial Infarction Without ST-Segment Elevation. Part V (Translation From English)

Активность гамма-глутамилтрансферазы и сердечно-сосудистые заболевания (ишемическая болезнь сердца и мозговой инсульт)

Ю.П. НИКИТИН, С.В. БУРАКОВА, Г.И. СИМОНОВА, С.К. МАЛЮТИНА, Л.В. ШЕРБАКОВА

ГУ НИИ терапии СО РАМН, 630089 Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1

Gamma-glytamiltransferase Activity and Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease and Cerebral Stroke)

YU.P. NIKITIN, S.V. BURAKOVA, G.I. SIMONOVA, S.K. MALUYTINA, L.V. SCHERBAKOVA

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

Цель работы: изучить связь уровней гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Данными для настоящей работы послужили материалы эпидемиологического исследования, выполненного по проекту "НАРИЕЕ" "Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе". Были обследованы репрезентативные выборки из неорганизованной популяции мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет Новосибирска, всего 9361 человек (4275 мужчин и 5086 женщин). В программу обследования входили анкетирование с вопросами о наличии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, о курении и употреблении алкоголя, двукратное измерение артериального давления, антропометрия, биохимическое исследование крови (ГГТП, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности, триглицериды), запись электрокардиограммы в покое. Среди всех обследованных мужчин и женщин были выделены 3 группы: 1-я — лица с диагностированной ишемической болезнью сердца (ИБС) (стенокардией или инфарктом миокарда) и не имеющих в анамнезе мозгового инсульта, 2-я — лица, у которых в анамнезе был зарегистрирован мозговой инсульт, но не было проявлений ИБС; 3-я — лица, у которых в анамнезе отсутствовали данные, подтверждающие ИБС и мозговой инсульт (контрольная группа). Обнаружены достоверные половые различия в активности ГГТП: у мужчин она была выше, чем у женщин, во всех возрастных группах. Активность ГГТП у лиц, не принимающих алкоголь в течение последнего года, была значительно ниже, чем у тех, кто употреблял алкоголь в течение этого периода. Активность ГГТП в сыворотке крови у мужчин и женщин с ИБС была достоверно выше, чем в контрольной группе. Достоверных различий по активности ГГТП у мужчин и женщин с мозговым инсультом в анамнезе по сравнению с таковой в контрольной группе не найдено. Аналогичные закономерности выявлены и среди лиц, не употреблявших алкоголь в течение последнего года.

Ключевые слова: гамма-глутамилтрансфераза, ишемическая болезнь сердца, мозговой инсульт.

Purpose: To investigate association between gamma-glytamiltransferase levels and the development of CVD. The data were taken from materials of the epidemiological study "Determinants of cardiovascular disease in Eastern Europe", the HAPPIE project. We investigated representative samples from non-organized population of men and women 45—69 years old living in Novosibirsk — 9361 subjects (4275 men and 5086 women). The program of study included: questionnaire of previous CVD, smoking status and alcohol consumption; two blood pressure measurements; anthropometry, biochemical analysis (gamma-glytamiltransferase, total cholesterol, HDL cholesterol, and triglycerides) and rest ECG. Among all subjects we distinguished three groups: first — patients with diagnosed ischemic heart disease (angina pectoris or myocardial infarction) and without previous cerebral stroke; second — patients with previous cerebral stroke (without ischemic heart disease); third — patients without previous ischemic heart disease and cerebral stroke (control group). We revealed reliable data on sex-dependent difference of gamma-glytamiltransferase activity: men have higher gamma-glytamiltransferase activity compared with women in all age groups. Subjects who didn't take alcoholic drinks during the last year have noticeably lower gamma-glytamiltransferase level than those who took alcoholic drinks during that period. Gamma-glytamiltransferase activity was higher both in men and women in group with ischemic heart disease, than in control group. We did not reveal difference in gamma-glytamiltransferase activity between groups with cerebral stroke and control group. The similar patterns were revealed in subjects who didn't take alcoholic drinks during the last year.

Key words: gamma-glytamiltransferase, ischemic heart disease, cerebral stroke.

Активность фермента гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП) в сыворотке крови используется в клинической практике обычно как маркер потребления алкоголя [1, 2]. Недавно появились сообщения о положительной связи между активностью ГГТП в сыворотке крови и ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом [3—6]. Результаты ряда исследований [1, 3, 4, 7—11] свидетельствуют, что активность ГГТП при контроле потребления алкоголя положительно коррелирует с ишемической болезнью сердца (ИБС), мозговым инсультом. Однако механизм, лежащий в основе этих связей, пока неясен.

Цель исследования: изучить в одномоментном популяционном исследовании связь между активностью

ГГТП в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности с ИБС и мозговым инсультом.

Материал и методы

Настоящая работа выполнена по материалам эпидемиологического исследования неорганизованной популяции Новосибирска, проведенного по проекту НАРИЕЕ "Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе (многоцентровое когортное исследование)". В период с 2003 по 2005 г. обследованы репрезентативные выборки из неорганизованной популяции мужчин и женщин в возрасте 45—69 лет в двух административных районах Новосибирска. Всего обследованы 9413 человек. Активность ГГТП в сыворотке крови определена у 9361 (99,4%) человек, в том числе у 4275 мужчин и 5086 женщин. Средний возраст по полу не различался и у мужчин составил 58,3 года, у женщин — 58,0 года.

Среди всех обследованных мужчин и женщин были выделены 3 группы: 1-я — 822 человека с диагностированной по эпидемиологическим критериям ИБС (стенокардия или перенесенный инфаркт миокарда — ИМ) и не имеющих в анамнезе мозгового инсульта, 2-я — 216 человек, у которых в анамнезе был зарегистрирован мозговой инсульт, но не было проявлений ИБС, 3-я — 7322 человека, у которых отсутствовали по протоколу эпидемиологических исследований признаки ИБС и мозгового инсульта в анамнезе (контрольная группа).

Обследование популяционной выборки проводили стандартными эпидемиологическими методами, включающими анкету с вопросами о наличии сердечно-сосудистых заболеваний — признаков ИБС или мозгового инсульта. Запись электрокардиограммы осуществляли в 12 общепринятых отделениях, анализ выполняли два независимых кодировщика в соответствии с критериями Миннесотского кода [12].

Исследование в сыворотке крови активности ГГТП проводили ферментативным методом с реактивами фирмы Bioson (Германия) [13], содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли на аппарате LabSystem (Финляндия) с применением реактивов фирмы Bioson (Германия).

Употребление алкоголя оценивали с помощью стандартного опросника с учетом вида, частоты и количества потребляемого алкоголя. Все мужчины и женщины были распределены на 2 группы: лица, употребляющие алкоголь в течение последнего года, и не употреблявшие алкоголь в течение этого периода времени.

Статистическая обработка данных. Использовали пакет SPSS for Windows 13. Оценку различий средних значений количественных показателей выполняли с помощью процедуры One Way ANOVA. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: *t* Стьюдента, *F* Фишера, χ^2 Пирсона. Проверку гипотез проводили для уровня вероятности 95% ($p < 0,05$), которая считается достаточной при статистической обработке результатов медико-биологического исследования.

Результаты

Минимальная активность ГГТП в сыворотке крови в репрезентативной выборке жителей Новосибирска в возрасте 45—69 лет составила 5,34 U/L, максимальная — 989,74 U/L. У мужчин минимальная активность ГГТП достигала 5,34 U/L, у женщин — 7,51 U/L, максимальная у мужчин — 989,74 U/L, у женщин — 740,86 U/L. У мужчин 10% отрезная точка активности ГГТП соответствовала 16,9 U/L, у женщин — 14,7 U/L; 90% отрезная точка у мужчин — 64,3 U/L, у женщин — 46,7 U/L.

Средняя активность ГГТП у лиц обоего пола составила 33,7 U/L. При анализе возрастных особенностей без учета пола выявлено, что максимальная активность ГГТП в крови была в возрастных группах 50—54 и 55—59 лет, в старших возрастных группах была отмечена несколько меньшая ее активность. Минимальная активность ГГТП зарегистрирована в возрастной группе 65—69 лет.

Обнаружены достоверные половые различия: у мужчин активность ГГТП в среднем составила 39,3 U/L, у женщин — 29,1 U/L ($p < 0,001$). Более высокая активность

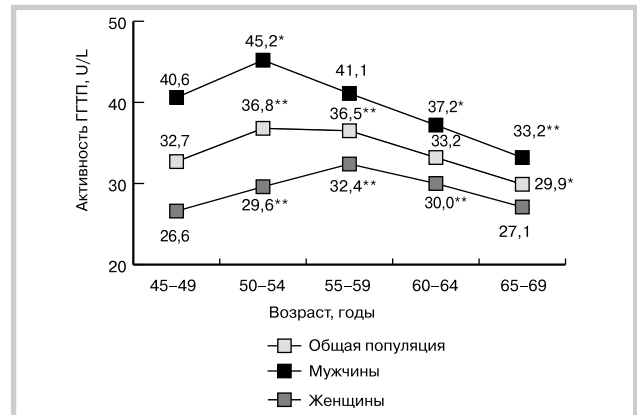


Рис. 1. Возрастные особенности активности ГГТП сыворотки крови у мужчин и женщин (популяционные данные).

ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ для различий по сравнению с возрастной группой 45—49 лет.

фермента у мужчин выявлялась чаще, чем у женщин, во всех возрастных группах (рис. 1), что согласуется с данными ряда других исследователей [4, 8, 14]. У женщин с увеличением возраста активность ГГТП в крови возрастала до уровня, характерного для возраста 55—59 лет, а затем происходило ее снижение. У мужчин максимальная активность ГГТП отмечена в возрастной группе 50—54 года с последующим ее снижением.

В обследованной популяционной выборке относительно большое число лиц было с эпидемиологическими критериями ИБС и перенесенного мозгового инсульта. Мы сравнили активность ГГТП с данными популяционной выборки после исключения из нее лиц с ИБС и (или) мозгового инсульта. Общеклиническая характеристика этих трех групп приведена в таблице. При сопоставлении группы лиц с ИБС, а также группы лиц с мозговым инсультом с контрольной группой были получены достоверные различия по всем клиническим показателям, за исключением уровней ОХС и числа постоянных курильщиков в каждой группе. В группах лиц с диагностированной ИБС и (или) перенесших мозговой инсульт отмечены некоторые различия по возрасту, уровню САД и ДАД, уровням ХС ЛВП и ТГ по сравнению с контрольной группой.

Стандартизованные по возрасту показатели активности ГГТП сыворотки крови в группе больных ИБС оказались выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) (см. таблицу). У лиц, перенесших ИМ, и со стенокардией активность ГГТП была достоверно выше, чем в контрольной группе ($39,5 \pm 4,74$, $36,28 \pm 2,33$ и $32,83 \pm 0,42$ U/L соответственно; $p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с данными литературы, хотя следует признать, что их очень мало. Так, G. Wannamethee и соавт. (1996) в своем исследовании показали, что активность ГГТП в сыворотке крови у людей с перенесенным ИМ была выше, чем у лиц без него. Причем максимальная активность ГГТП оказалась в случаях ранее перенесенного ИМ [15]. В. Hoод и соавт. (1990), E. Ruttman и соавт. (2005) также выявили положительную связь между активностью ГГТП в сыворотке крови и наличием ИМ в анамнезе [8, 14].

Достоверных различий по показателям активности ГГТП, стандартизованных по возрасту, у лиц, перенес-

Таблица. Характеристика основных клинических показателей у лиц с ИБС, мозговым инсультом в анамнезе и без этих заболеваний ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа ($n=7322$)	Лица с ИБС ($n=822$)	Лица с мозговым инсультом ($n=216$)
Возраст, годы	57,3±0,08	61,2±0,21*	60,6±0,41*
ИМТ, кг/м ²	28,2±0,06	29,2±0,18*	29,0±0,38
САД, мм рт.ст.	143,2±0,28	148,1±0,84*	149,4±1,89*
ДАД, мм рт.ст.	90,2±0,15	91,6±0,47*	93,7±1,0*
ОХС, мг/дл	241,9±0,57	243,6±1,70	245,9±3,37
ХС ЛВП, мг/дл	60,1±0,22	55,3±0,44*	55,7±0,84*
ТГ, мг/дл	132,1±0,82	146,4±2,60*	152,5±5,96*
Курение, %	28,3±0,002	27,9±0,024	25,7±0,088
ГГТП, U/L [#]	32,8±0,42	38,7±1,64**	36,4±3,57

Примечание. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМТ — индекс массы тела; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОХС — общий холестерин; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности; ТГ — триглицериды; ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ для различий с контрольной группой; # — данные стандартизованы по возрасту.

ших мозговой инсульт, по сравнению с показателями контрольной группы мы не получили (см. таблицу).

При анализе показателей активности ГГТП в сыворотке крови, стандартизованных по возрасту, в зависимости от пола в группе лиц с ИБС, а также в группе пациентов с мозговым инсультом по сравнению с таковыми в контрольной группе оказалось, что активность ГГТП в крови у мужчин с диагностированной ИБС была достоверно выше, чем у мужчин в контрольной группе (рис. 2). У женщин с диагностированной ИБС обнаружена только тенденция к увеличению активности ГГТП по сравнению с контрольной группой.

Вероятно, сильную связь активности ГГТП в сыворотке крови с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно с ИБС, можно частично объяснить механизмом, приводящим к окислительному стрессу. D.H. Lee и соавт. (2004) в своих исследованиях показали, что фермент ГГТП играет важную роль в антиоксидантной системе [16].

ГГТП является ферментом, уровень активности которого высоко коррелирует с потреблением алкоголя [1, 2]. В приведенном выше сравнительном анализе группы ИБС с так называемой контрольной группой мы не исключали лиц, употребляющих алкоголь. Логично было допустить, что среди перенесших ИМ и мозговой инсульт потребителей алкоголя было не больше, а даже меньше, чем в контрольной группе. Тем не менее актив-

ность ГГТП у них оказалась выше. Мы попытались по возможности исключить влияние приема алкогольных напитков на результат в отношении ГГТП. Чтобы нивелировать эффект алкоголя, мы не учитывали данные в сопоставляемых группах обо всех, кто ответил положительно на вопрос об употреблении алкогольных напитков в последний год. Не употреблявших алкоголь в последний год было зарегистрировано 16% (мужчин — 13%, женщин — 18%). Среди больных ИБС таковых было 23%, среди перенесших мозговой инсульт — 32%, в контрольной группе — 14%. У лиц, употреблявших алкоголь, активность ГГТП оказалась достоверно выше, чем у тех, кто не употреблял алкоголь в последний год: 34,7 и 28,3 U/L соответственно ($p < 0,001$). Эта закономерность наблюдалась во всех возрастных группах, кроме группы 65—69 лет (рис. 3). Более выраженные различия были зафиксированы у мужчин (40,7±0,82 против 29,9±1,45 U/L, $p < 0,001$) по сравнению с женщинами (29,4±0,44 против 27,3±0,71, $p = 0,05$). Среди пациентов, употреблявших алкоголь, наибольшая активность ГГТП в сыворотке крови наблюдалась в возрастной группе 50—54 года, наименьшая — в старшей возрастной группе 65—69 лет. У лиц, не употреблявших алкоголь, возрастной динамики в активности ГГТП не отмечено.

Среди обследованных лиц, не употреблявших алкоголь, в группе мужчин и женщин с ИБС и в группе с

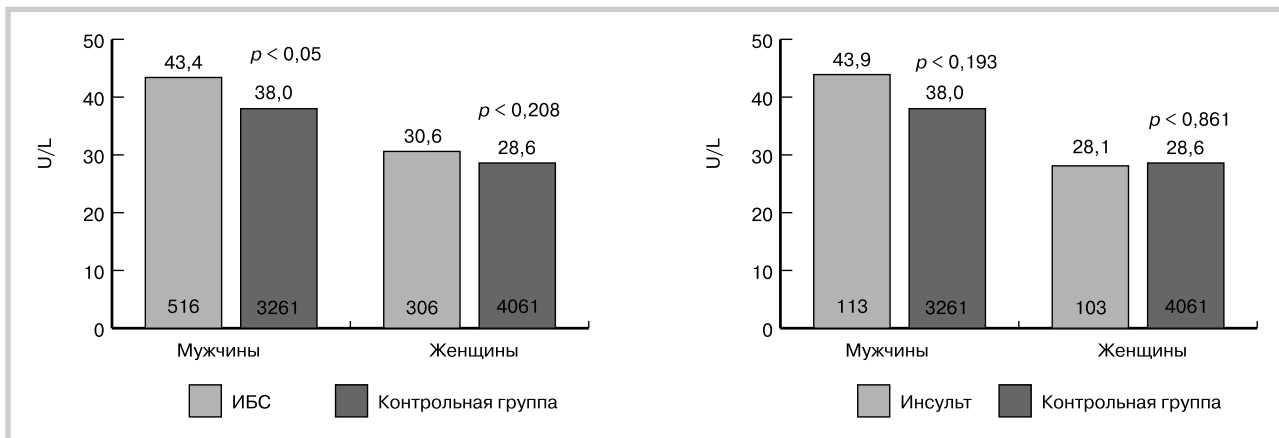


Рис. 2. Активность ГГТП сыворотки крови в группах лиц с ИБС, с мозговым инсультом и в контрольной группе. ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

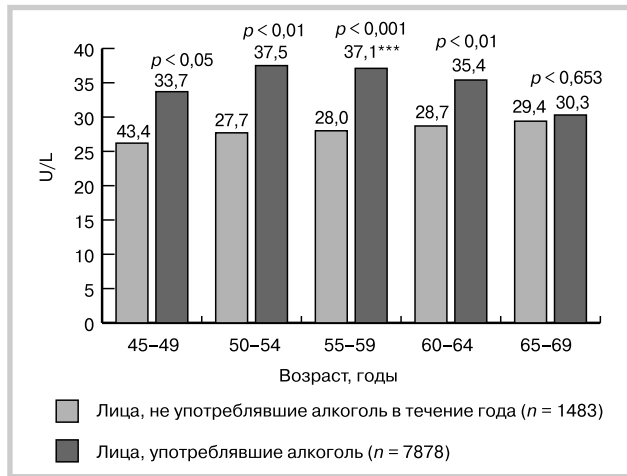


Рис. 3. Активность ГГТП в сыворотке крови у мужчин и женщин, употреблявших и не употреблявших алкоголь в течение последнего года.

ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

мозговым инсультом, по сравнению с контрольной группой выявлены достоверные различия по ряду клинических показателей, за исключением уровней ОХС и числа постоянных курильщиков в каждой группе. В группе с диагностированной ИБС и в группе лиц с перенесенным мозговым инсультом отмечены некоторые различия по возрасту, уровню САД и ДАД, а также уровню ТГ по сравнению с таковыми в контрольной группе. У лиц с ИБС также была достоверно выше избыточная масса тела, а уровни ХС ЛВП — ниже, чем в контрольной группе.

Стандартизованные по возрасту показатели активности ГГТП в сыворотке крови среди лиц с ИБС, не употребляющих алкоголь, были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Причем среди перенесших ИМ эти показатели оказались особенно высокими — в среднем 41,08 U/L по сравнению с контрольной группой — 26,71 U/L. В то же время в группе больных стенокардией активность ГГТП в сыворотке крови (27,03 U/L) существенно не отличалась от таковой в контрольной группе (26,71 U/L, $p = 0,141$).

У мужчин с ИБС отмечены выше особенности в активности ГГТП были более демонстративны и достоверны, чем у женщин с ИБС. У женщин с ИБС зафиксирована лишь тенденция к увеличению активности ГГТП в крови по сравнению с таковой у женщин контрольной группы ($p = 0,2$) (рис. 4). У мужчин и женщин, перенесших ИМ, активность ГГТП была выше, чем у мужчин и женщин в контрольной группе (53,73 и 26,23 U/L, $p < 0,001$; 33,85 и 27,44 U/L, $p = 0,395$, соответственно). В то время как активность ГГТП у мужчин и женщин со стенокардией не отличалась от таковой в контрольной группе (27,74 и 27,44 U/L, $p = 0,954$; 26,69 и 26,23 U/L, $p = 0,867$ соответственно).

Активность ГГТП сыворотки крови у лиц с мозговым инсультом в анамнезе и в контрольной группе существенно не различалась.

Таким образом, у больных с ИБС активность ГГТП в сыворотке крови выше, чем в контрольной группе, как в популяционной репрезентативной выборке, так и в подгруппе тех, кто не употреблял алкоголь в последнее время. Причем такие различия обнаружены в большей степени у мужчин, чем у женщин. Достоверных особенностей в группе лиц, перенесших инсульт, выявлено не было, но надо признать, что эта группа была сравнительно малочисленной (69 человек).

Выводы

По результатам обследования репрезентативной выборки из неорганизованной популяции Новосибирска, активность ГГТП в сыворотке крови у лиц в возрасте 45—69 лет в среднем составила 33,7 U/L, причем она была достоверно выше у мужчин, чем у женщин, во всех возрастных группах.

У лиц, не употреблявших алкоголь в последний год (по данным опроса), активность ГГТП значительно ниже, чем у тех, кто периодически употребляет алкоголь.

При наличии ИБС по эпидемиологическим критериям (особенно перенесенного ИМ) у мужчин наблюдается более высокая активность ГГТП в сыворотке крови, в том числе у тех, кто не употреблял алкоголь в последний год.

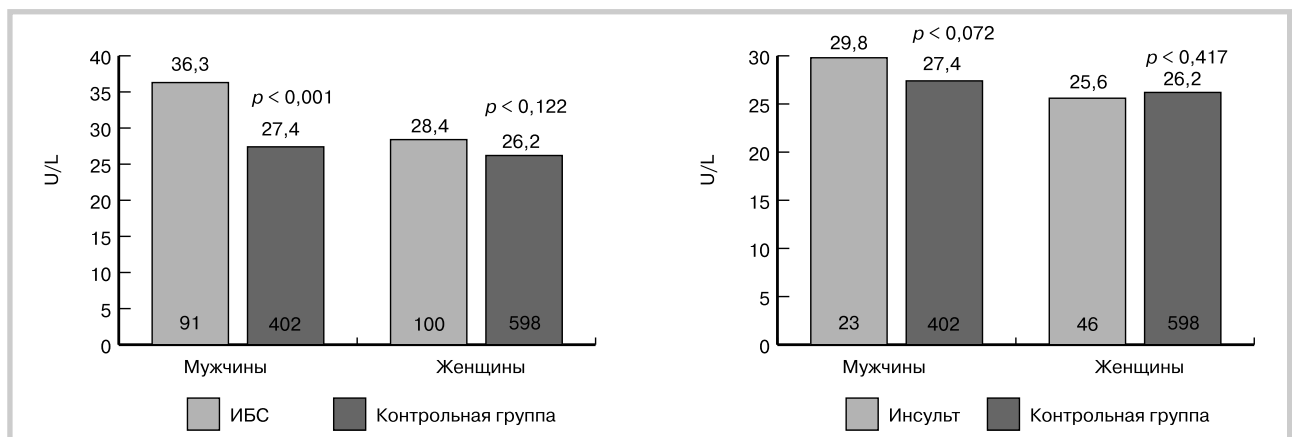


Рис. 4. Активность ГГТП в сыворотке крови у лиц, не употреблявших алкоголь в течение последнего года, в группах с ИБС, с мозговым инсультом и в контрольной группе.

ГГТП — гамма-глутамилтрансфераза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jousilahti P., Rastenyte D., Tuomilehto J. Serum Gamma-Glutamyl Transferase, Self-Reported Alcohol Drinking, and the Risk of Stroke. *Stroke* 2000;31:1851–1855.
2. Lee D.H., Ha M.N., Kim J.R. et al. Gamma-glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure. A four year follow-up study. *Ann Epidemiol.* 2002;1:90–96.
3. Lee D.H., Jacobs D.R., Gross M. et al. Gamma-glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the CARDIA Study. *Clin Chem* 2003;49:1358–1366.
4. Lee D.H., Silventoinen K., Jacobs D.R. et al. Gamma-glutamyltransferase, obesity and the risk of type 2 diabetes: observational cohort study among 20.158 middle-aged men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;11:5410–5414.
5. Miura K., Nakagawa H., Nakamura H. et al. Serum gamma-glutamyl transferase level in predicting hypertension among male drinkers. *J Hum Hypertens* 1996;8:445–449.
6. Rantala A.O., Liliija M., Kauma H. et al. Gamma-glutamyltransferase and the metabolic syndrome. *J Int Med* 2000;248:3:230–238.
7. Brenner H., Rothenbacher D., Arndt V. et al. Distribution, determinants and prognostic value of gamma-glutamyltransferase for all-cause mortality in a cohort of construction workers from southern Germany. *Prev Med* 1997;26:305–310.
8. Ruttman E., Brant L.J., Concin H. et al. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality. *Circulation* 2005;112:2130–2137.
9. Whitfield J.B. Gamma glutamyltransferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:4:263–355.
10. Bots M.L., Salonen J.T., Elwood P.C. et al. Gamma-glutamyltransferase and risk of stroke: the EUROSTROKE project. *J Epidemiol Commun Health* 2002;56:1:i25–i30.
11. Lee D.H., Silventoinen K., Gang H. et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28.838 middle-age men and women. *Eur Heart J* 2006;27:2170–2176.
12. Prineas R., Crow R., Blackburn H. The Minnesota Code. Manual of electrocardiographic findings. Boston, Bristol, London 1982.
13. Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology: Recommended method for the determination of gamma-glutamyltransferase in blood. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:119–125.
14. Hood B., Kjellstrom T., Ruter G., Kristenson H. Serum cholesterol, serum triglyceride, alcohol, myocardial infarction and death (2): necessary to pay attention to serum GT in assessment of risks of myocardial infarction and death. *Lakartidningen* 1990;87:3295–3298.
15. Wannamethee G., Ebrahim S., Shaper A.G. Gamma-Glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all cause. *Am J Epidemiol* 1996;142:7:699–708.
16. Lee D.H., Blomhoff R., Jacobs D.R. Is Serum Gamma Glutamyltransferase a marker of Oxidative stress? *Free Radical Res* 2004;38:6:535–539.

Поступила 20.08.07

Возможности коррекции коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца ингибитором ангиотензинпревращающего фермента периндоприлом

Т.Е. МОРОЗОВА, О.А. ВАРТАНОВА, Н.В. МИХАЙЛОВА

ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 119992 Москва, ул. Трубетская, 8, стр. 2

Possibilities of Correction of Coronary and Myocardial Reserves in Patients With Ischemic Heart Disease by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Perindopril

T.E. MOROZOVA, O.A. VARTANOVA, N.V. MIKHAILOVA

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, ul. Trubetckay, 8, str. 2 119992 Moscow, Russia

Цель исследования заключалась в оценке возможностей коррекции коронарного и миокардиального резервов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) периндоприлом в составе комбинированной антиишемической терапии. Антиангинальные, антиишемические и ангиопротективные эффекты периндоприла в суточной дозе 8 мг изучены у 37 больных ИБС (22 мужчины, 15 женщин, средний возраст $62,2 \pm 5,3$ года) со стенокардией I—III функционального класса (ФК). Методы контроля включали оценку тяжести стенокардического синдрома, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру (СМ-ЭКГ), велоэргометрический тест, эхокардиографию (ЭхоКГ) в покое, стресс-эхокардиографию с физической нагрузкой, исследование эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией и доплеровское исследование скоростных потоков крови. Длительность лечения составила 6 нед. Антиангинальный эффект периндоприла отмечен у 73% больных преимущественно с I—II ФК стенокардии с уменьшением количества приступов стенокардии в неделю на 11,3% ($p < 0,05$). По данным СМ-ЭКГ, количество эпизодов ишемии миокарда за сутки уменьшилось на 19,3% ($p < 0,05$), в том числе безболевых ("немых") приступов — на 10,1% ($p < 0,05$), суммарная продолжительность эпизодов ишемии — на 22,4% ($p < 0,05$). По результатам велоэргометрии отмечено увеличение общей продолжительности нагрузки с $261,2 \pm 93,5$ до $305,9 \pm 98,7$ с (на 17,1%, $p < 0,05$). По данным ЭхоКГ покоя у 73% больных были выявлены нарушения локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) в виде гипокинеза и акинеза, у 92% — признаки диастолической дисфункции ЛЖ ($E/A = 0,83$). После терапии периндоприлом отмечено улучшение локальной систолической функции миокарда ЛЖ: в покое количество сегментов гипокинеза уменьшилось на 11,3% ($p < 0,05$), при нагрузке — на 5,9% ($p > 0,05$). У больных с начальными признаками диастолической дисфункции ЛЖ назначение периндоприла привело к достоверному увеличению диастолического резерва ЛЖ в покое на 17,3% ($p < 0,05$), у 7 больных показатель E/A в покое нормализовался. Количество больных с дисфункцией эндотелия уменьшилось на 26% при I—II ФК стенокардии, на 8% — при III ФК. У больных с I—II ФК стенокардии отмечено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии на 9,8% ($p < 0,05$), линейной и объемной скоростей кровотока с $15,0 \pm 1,9$ до $41,5 \pm 2,1$ см/с ($p < 0,05$) и с $2,1 \pm 0,5$ до $6,9 \pm 0,5$ мл/с ($p < 0,05$) соответственно. Периндоприл в дозе 8 мг/сут у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I—III ФК в составе комбинированной антиишемической терапии оказывает положительное влияние на состояние коронарного и миокардиального резервов сердца и уменьшает выраженность дисфункции эндотелия, что указывает на вазопротективный эффект препарата. Улучшение коронарного кровотока приводит к улучшению диастолической функции миокарда у больных с нарушениями релаксации и к увеличению локальной сократимости миокарда в виде уменьшения количества гипокинетических сегментов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарный резерв, миокардиальный резерв, дисфункция эндотелия, периндоприл.

Aim. Assessment of possibilities of correction of coronary and myocardial reserves in patients with ischemic heart disease (IHD) by angiotensin converting enzyme inhibitor perindopril included into combination antiischemic therapy. *Material and methods.* Antianginal and angioprotective effects of perindopril (8 mg/day) were studied in 37 patients (22 men, 15 women, mean age $62,2 \pm 5,3$ years) with IHD and functional class (FC) I—III angina. Methods of control included assessment of severity of angina, 24-hour Holter ECG monitoring, bicycle exercise test, echocardiographical investigation at rest, stress-echocardiography (SEchoCG) with physical work load, investigation of endothelium dependent vasodilation of brachial artery (BA) and Doppler study of blood flow velocities. Duration of treatment was 6 weeks. *Results.* Antianginal effect of perindopril was noted in 73% of patients mostly with FC I—II with decrease of number of attacks per week by 11.3% ($p < 0.05$). According to data of ECG monitoring number of episodes of myocardial ischemia per day diminished 19.3% ($p < 0.05$), including 10.1% decrease of painless ("silent") episodes. Total duration of episodes of ischemia decreased 22.4% ($p < 0.05$). According to results of veloergometry increase of total duration of work from 261.2 ± 93.5 to 305.9 ± 98.7 s (by 17.1%, $p < 0.05$) was noted. EchoCG at rest revealed disturbances of local contractility of left ventricular (LV) myocardium (hypo- and akinesia) in 73%, signs of LV diastolic dysfunction – in 92% of patients ($E/A = 0.83$). After therapy with perindopril improvement of local systolic LV function was noted: at rest and at exercise number of segments of hypokinesia decreased 11.3 ($p < 0.05$) and 5.9% ($p < 0.05$), respectively. In patients with initial signs of LV diastolic dysfunction prescription of perindopril led to significant 17.3% ($p < 0.05$) increase of DE/A at rest. In 7 patients index E/A at rest normalized. Number of patients with endothelial dysfunction decreased 26 and 8% in angina FC I—II and III, respectively. In patients with FC I—II angina significant 9.8% increase ($p < 0.05$) of BA diameter, increases of linear and volume blood flow velocities from 5.0 ± 1.9 to 41.5 ± 2.1 cm/s ($p < 0.05$) and from 2.1 ± 0.5 to 6.9 ± 0.5 ml/s ($p < 0.05$), respectively, were noted. *Conclusion.* Perindopril in the dose of 8 mg/day in patients with IHD with stable effort angina FC I—III in combination antiischemic therapy exerts positive influence on the state of coronary and myocardial reserves of the heart and decreases degree of dysfunction of endothelium what denotes antianginal and vasoprotective effects of the drug. Enhancement of coronary blood flow leads to betterment of diastolic function of the myocardium in patients with disturbances of relaxation and to improvement of local contractility of the myocardium appearing as decrease of quantity of hypokinetic segments.

© Коллектив авторов, 2008

© Кардиология, 2008

Kardiologija 2008; 8:9—15

Key words: ischemic heart disease; coronary reserve; myocardial reserve; endothelial dysfunction; perindopril.

Выполненные в последние годы исследования по изучению патофизиологии ишемической болезни сердца (ИБС) позволили оценить роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [1–3].

В организме РААС представлена двумя основными компонентами — циркулирующей (плазменной) и локальной (тканевой), имеющих определенные функциональные различия. Активация циркулирующей РААС имеет кратковременный и приспособительный характер, в то время как повышение активности локальной РААС сопровождается постоянным неблагоприятным влиянием на структуру и функции органов и тканей. Воздействие эндо- и экзогенных факторов на эндотелий сосудов (курение, артериальная гипертензия, гипергликемия, гиперлипидемия и др.) приводит к хронической гиперактивации тканевой РААС и вызывает дисфункцию эндотелия (ДЭ) и ее прогрессирование [4–6], в свою очередь ДЭ ускоряет развитие атеросклероза, ремоделирование сердца и сосудов, вызывает нарушения в системе гемостаза.

Одним из основных компонентов РААС является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), основная часть которого локализована непосредственно на мембранах эндотелиальных клеток крупных, мелких артерий и артериол, а также в адвентиции сосудов [7].

В связи с изложенным применение ингибиторов АПФ при ИБС является патогенетически обоснованным и целесообразным, при этом наибольший эффект должны оказывать препараты с высокой тропностью к тканевой РААС [8]. Подтверждением того служат результаты крупных клинических исследований, доказавших высокую эффективность квинаприла (TREND, 1996), рамиприла (HOPE, 2000) и периндоприла (EUROPA, 2003) в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [9–11].

Целью нашей работы явилась оценка возможностей коррекции коронарного и миокардиального резервов у больных ИБС с помощью ингибитора АПФ периндоприла в составе комбинированной антиишемической терапии.

Материал и методы

Обследованы 37 больных с документированной ИБС в возрасте от 52 до 70 лет (22 мужчины, 15 женщин, средний возраст $62,2 \pm 5,3$ года) с сохранной систолической функцией левого желудочка — ЛЖ (фракция выброса более 55%). У всех больных была стабильная стенокардия напряжения: у 22 — I–II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, у 15 — III ФК. Ранее (более 1 года назад) перенесли инфаркт миокарда 10 (23%) больных. Выявлены сопутствующие факторы риска: артериальная гипертензия I–II степени — у 79%, гиперлипидемия — у 67% больных, сахарный диабет 2-го типа — у 24%.

В исследовании не включали больных с инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, после операции аортокоронарного шунтирования, транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики или любых других эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях в течение последних 3 мес до

начала исследования; с фракцией выброса ЛЖ $<40\%$; с нарушениями ритма сердца (постоянной формой мерцания предсердий, синдромом преждевременного возбуждения желудочков); с обострением хронических воспалительных заболеваний легких, печени, почек (для исключения возможного дополнительного воздействия на формирование ДЭ системных и локальных медиаторов воспаления), а также других заболеваний, обуславливающих назначение или коррекцию медикаментозной терапии; с противопоказаниями к применению ингибиторов АПФ.

До включения в исследование антиишемическую и антигипертензивную терапию получали 27 (73%) больных, в том числе антиагреганты — 62%, липидснижающие препараты — 18%, β -адреноблокаторы — 48%, нитраты пролонгированного действия — 60%, антагонисты кальция — 12%, цитопротекторы — 15%, диуретики — 28%; в процессе наблюдения дозы препаратов не меняли. На момент первичного осмотра 12 больных принимали ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл), которые были отменены за 8 нед до начала исследования.

Контрольную группу составили 16 здоровых лиц в возрасте от 31 до 39 лет (10 мужчин, 6 женщин, средний возраст $35,4 \pm 3,2$ года).

Дизайн исследования. Все больные ИБС в течение 8 нед получали базисную антиишемическую и антигипертензивную терапию без ингибиторов АПФ, которая не менялась в течение всего периода наблюдения. Затем дополнительно назначали периндоприл (престарим, Servier, Франция) в начальной суточной дозе 4 мг с увеличением через 3–5 дней до 8 мг однократно в сутки. Длительность лечения составила 6 нед.

Методы контроля включали клиническую оценку тяжести стенокардического синдрома по дневникам самонаблюдения с анализом числа приступов стенокардии и числа дополнительно принятых таблеток нитроглицерина за неделю, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру (СМ-ЭКГ), велоэргометрический тест (ВЭМ), эхокардиографию (ЭхоКГ) в покое, стресс-эхокардиографию (СЭхоКГ) с физической нагрузкой, исследование эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией (РГ) и доплеровское исследование скоростных потоков крови. За сутки до исследования и в период его проведения всем пациентам отменяли все антиангинальные и антиишемические препараты за исключением нитропрепаратов короткого действия.

СМ-ЭКГ выполнено с помощью портативного кардиомонитора МТ-200 фирмы Schiller (Швейцария) при обычной двигательной активности пациента. Оценивали следующие показатели: число болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда, максимальную амплитуду смещения сегмента ST, общую длительность ишемических эпизодов.

ВЭМ проводили на велоэргометре Siemens-Elema (Швеция) в ступенчато возрастающем режиме в положении больного лежа. Начальная нагрузка составила 30 Вт с последующим увеличением мощности каждые 2 мин на 30 Вт с сохранением поступательной скорости вращения 60 об/мин. Нагрузку прекращали согласно общепринятым критериям. Оценивали сле-

дующие показатели: мощность последней ступени нагрузки (Вт), общую длительность нагрузки до появления приступа стенокардии и/или горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST (с), а также пороговое двойное произведение, которое рассчитывали по формуле: $AD_{\text{сист.}} \times ЧСС/100$.

Ультразвуковое исследование сердца и сосудов осуществляли на аппарате Logic-400 (США) с оценкой показателей систолической и диастолической функций сердца, локальной сократимости и толщины миокарда ЛЖ.

Для СЭхоКГ использовали двухэтапный протокол программы. В исходном состоянии на видеопленку регистрировали несколько циклов сердечных сокращений, синхронизированных с зубцом R в В-режиме из парастернальной позиции на уровне сосочковых мышц по длинной оси и короткой оси, апикальной четырех- и двухкамерной позиций, а также доплеровское исследование кровотока в ЛЖ. Затем проводили ВЭМ до достижения критериев прекращения пробы. Повторную ЭхоКГ проводили в течение 2 мин после прекращения ВЭМ. Выполняли визуальный анализ локальной сократимости ЛЖ (критерием положительной пробы служило появление одной зоны и более нарушения локальной сократимости миокарда или ухудшение локальной сократимости исходно пораженных сегментов), рассчитывали индекс нарушения локальной сократимости.

Сегменты, сократимость которых не удалось достоверно оценить, не учитывали. Сумма баллов всех исследованных сегментов, поделенная на их общее число, составляла индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ. Для оценки диастолической функции проводили исследование структуры диастолического наполнения ЛЖ путем регистрации доплеровского трансмитрального диастолического потока (ТМДП) как в покое, так и после выполнения больными нагрузочных проб в течение 1–2 мин восстановительного периода. Оценивали следующие показатели: скорость трансмитрального кровотока в период раннего диастолического наполнения (Е); скорость трансмитрального кровотока в период позднего диастолического наполнения (А); их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления раннего диастолического наполнения (DT). По изменению показателя Е/А после физической нагрузки проводили оценку диастолического

резерва ЛЖ (DE/A). Наличие диастолической дисфункции констатировали при $E/A < 1,0$.

Методы контроля функции эндотелия включали дуплексное сканирование плечевой артерии с оценкой эндотелийзависимой вазодилатации, объемной и линейной скоростей кровотока в пробе с РГ до декомпрессии и через 70 с после нее.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики на персональном компьютере с применением прикладных программ Excel 7.0 и Statistica 6.0. Для каждой выборки вычисляли среднее значение признака M и среднюю ошибку средней величины m . Проверку гипотезы о равенстве средних проводили с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Влияние периндоприла на коронарный резерв

Антиангинальная эффективность. Антиангинальный эффект периндоприла был достигнут у 73% больных преимущественно с I–II ФК стенокардии. Отмечено уменьшение числа приступов стенокардии с $7,1 \pm 1,8$ до $6,3 \pm 1,6$ (на 11,3%; $p < 0,05$) и таблеток нитроглицерина с $4,8 \pm 2,2$ до $4,0 \pm 2,1$ (на 16,7%; $p < 0,05$) в неделю.

Антиишемическая эффективность. Антиангинальная эффективность периндоприла сопровождалась достоверными данными, свидетельствующими об антиишемическом действии препарата. Так, по данным СМ-ЭКГ отмечено достоверное уменьшение числа эпизодов ишемии миокарда за сутки с $4,3 \pm 2,8$ до $3,4 \pm 2,1$ (на 19,3%; $p < 0,05$) и суммарной продолжительности эпизодов ишемии с $12,2 \pm 2,7$ до $9,0 \pm 2,2$ (на 22,4%; $p < 0,05$), наметилась тенденция к уменьшению степени депрессии сегмента ST ($p = 0,07$) (табл. 1), наряду с уменьшением числа болевых эпизодов ишемии наблюдается уменьшение частоты безболевых ("немых") приступов на 10,1% ($p < 0,05$).

Повышение толерантности к физическим нагрузкам также свидетельствует об улучшении коронарного кровотока. Результаты ВЭМ показали, что после добавления периндоприла к стандартной терапии увеличилась общая продолжительность нагрузки до возникновения приступа стенокардии и/или ишемических изменений ЭКГ с $261,2 \pm 93,5$ до $305,9 \pm 98,7$ с (на 17,1%, $p < 0,05$) и наметилась тенденция к росту пороговой мощности нагрузки на +8,5% (с $69,7 \pm 23,5$ до $75,6 \pm 25,1$ Вт) (табл. 2).

Таблица 1. Влияние периндоприла на параметры СМ-ЭКГ у больных ИБС со стенокардией I–III ФК ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta, \%$	p
Число эпизодов ишемии миокарда за сутки	$4,3 \pm 2,8$	$3,4 \pm 2,1$	-9,3	<0,05
Суммарная продолжительность эпизодов ишемии миокарда, мин	$12,2 \pm 2,7$	$9,0 \pm 2,2$	-2,4	<0,05
Максимальная степень депрессии сегмента ST, мм	$1,3 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	-15,3	>0,05

Примечание. СМ-ЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; M — среднее значение признака; m — средняя ошибка средней величины.

Таблица 2. Влияние периндоприла на показатели ВЭМ у больных ИБС со стенокардией I–III ФК ($M \pm m$)

Показатель	До лечения	После лечения	$\Delta, \%$	p
Пороговая мощность нагрузки, Вт	$69,7 \pm 23,5$	$75,6 \pm 25,1$	+8,5	>0,05
Продолжительность нагрузки, сек	$261,2 \pm 93,5$	$305,9 \pm 98,7$	+17,1	<0,05
Двойное произведение, ед.	$194,9 \pm 34,0$	$208,3 \pm 31,9$	+6,9	>0,05

Примечание. ВЭМ — велоэргометрический тест; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; M — среднее значение признака; m — средняя ошибка средней величины.

Таблица 3. Влияние периндоприла на показатели диастолической функции миокарда в условиях СЭхоКГ с физической нагрузкой у больных ИБС со стенокардией I—III ФК ($M \pm m$)

Показатель	Нарушения релаксации ($n=28$)		Псевдонормальный тип ($n=9$)		
	до нагрузки	после нагрузки	до нагрузки	после нагрузки	
E/A	до лечения	0,75±0,2	0,68±0,2	1,12±0,7	1,19±0,8
	после лечения	0,88±0,2*	0,73±0,2*	1,11±0,6	1,16±0,6
IVRT, мс	до лечения	108,1±19,3	112,8±22,1	92,3±18,4	89,7±19,3
	после лечения	106,2±17,9	111,7±21,7	94,3±18,4	89,7±19,3
DT, мс	до лечения	231,2±29,5	235,5±28,0	197,4±30,1	192,4±29,1
	после лечения	224,2±29,5	234,8±28,0	198,4±25,2	193,8±26,0

Примечание. СЭхоКГ — стресс-эхокардиография; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; E/A — соотношение трансмитрального кровотока в период раннего диастолического наполнения и скорости трансмитрального кровотока в период позднего диастолического наполнения; IVRT — время изоволюметрического расслабления; DT — время замедления раннего диастолического наполнения. M — среднее значение признака; m — средняя ошибка средней величины. * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

Вероятнее всего, антиишемическое действие периндоприла у пациентов с ИБС реализуется за счет различных механизмов, среди которых в первую очередь следует отметить способность уменьшать синтез ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором. Благодаря этому снижается артериальное давление, которое является важным компонентом, влияющим на потребление миокардом кислорода. В нашем исследовании отмечалось достоверное снижение как систолического (на 8,7%; $p < 0,05$), так и диастолического (7,6%; $p < 0,05$) артериального давления. Кроме того, периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, оказывает антиадренергическое действие и снижает активность симпатико-адреналовой системы, которая играет большую роль в развитии ишемии миокарда [10]. Наконец, ингибирование АПФ обеспечивает стимуляцию синтеза брадикинина — мощного стимулятора синтеза и высвобождения физиологических тканевых вазодилататоров — простациклина и оксида азота [12]. Нельзя также исключать возможность взаимодействия периндоприла с нитратами и усиления их вазодилатирующего действия.

Влияние периндоприла на миокардиальный резерв

В классическом ишемическом каскаде нарушения диастолической и локальной систолической функций миокарда зачастую предшествуют возникновению приступов стенокардии и изменений на ЭКГ и являются чувствительными маркерами ишемии миокарда. На современном этапе механизм нарушения диастолического расслабления ЛЖ при ишемии у больных ИБС выглядит следующим образом: недостаточное обеспечение миокарда кислородом приводит к возникновению дефицита макроэргических соединений, что сопровождается замедлением раннего диастолического расслабления ЛЖ [13].

По данным ЭхоКГ покоя, у обследованных больных до лечения периндоприлом размеры полостей сердца и фракция выброса были в пределах нормы, однако у 27 (73%) больных выявлены нарушения локальной сократимости миокарда ЛЖ в виде гипокинеза (18,6%) и акинеза (0,5%), а также признаки диастолической дисфункции ЛЖ ($E/A=0,83$). В условиях проведения СЭхоКГ с физической нагрузкой отмечено увеличение зон гипокинеза на 7,5%. После терапии периндоприлом отмечено улучшение локальной систолической функции миокарда ЛЖ: в покое число гипокинетических сегментов уменьшилось на 11,3% ($p < 0,05$), при нагрузке — на 5,9% ($p > 0,05$).

Нарушения диастолической функции в виде снижения $E/A < 1,0$ выявлены у 92% больных. Анализ ТМДП ЛЖ в состоянии покоя продемонстрировал неоднородность данных: у 78% больных были выявлены начальные признаки диастолической дисфункции ЛЖ, расцененные как нарушения релаксации, у 14% — более выраженные изменения диастолической функции в виде псевдонормального типа ТМДП. В условиях СЭхоКГ с физической нагрузкой в группе больных с нарушениями релаксации DE/A составил 9,1%, что достоверно ниже, чем в контрольной группе — 39,7%. В группе больных с псевдонормальным типом ТМДП DE/A составил 6,3%, что свидетельствует о более значимом поражении миокарда.

У больных с нарушениями релаксации назначение периндоприла привело к достоверному увеличению E/A в покое на 17,3% ($p < 0,05$). У 7 больных E/A в покое нормализовалось. Наметились тенденции к уменьшению IVRT и DT. В группе с псевдонормальным типом ТМДП изменения были минимальны (табл. 3).

Влияние периндоприла на дисфункцию эндотелия

По данным дуплексного сканирования плечевой артерии с исследованием эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с РГ у 29 (79%) больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения I—III ФК на фоне исходной базисной антиишемической терапии без ингибиторов АПФ выявлена ДЭ. При этом у 42% больных она была в виде недостаточного вазодилатирующего эффекта, т.е. менее 10% от исходного, у 37% — в виде отсутствия прироста диаметра плечевой артерии или развития патологической вазоконстрикции. У остальных больных (21%) зарегистрирована вазодилатация более 10% от исходной, что аналогично показателям, полученным в контрольной группе, где у 100% пациентов в ответ на РГ развивалась физиологическая вазодилатация более 10% (рис. 1). Кроме того, в группе больных ИБС отмечен недостоверный и недостаточный прирост диаметра плечевой артерии с $4,00 \pm 0,18$ до $4,20 \pm 0,13$ мм (в среднем на 5%), тогда как в контрольной группе данный показатель достоверно увеличился на 12% (с $4,10 \pm 0,11$ до $4,60 \pm 0,07$ мм; $p < 0,05$), что также свидетельствует о снижении функциональной активности эндотелия у больных ИБС.

Линейная и объемная скорости кровотока у здоровых лиц в условиях пробы с РГ под влиянием компрессии возросли с $15,02 \pm 2,08$ до $42,16 \pm 2,14$ см/с ($p < 0,05$) и с $2,09 \pm 0,51$ до $7,21 \pm 0,86$ мл/с ($p < 0,05$) соответственно, что

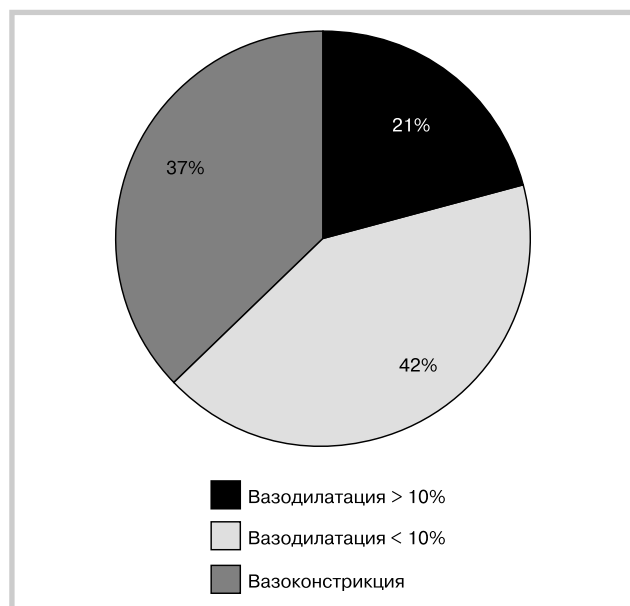


Рис. 1. Характер нарушений функции эндотелия у больных ИБС по данным эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с РГ. ИБС — ишемическая болезнь сердца; РГ — реактивная гиперемия.

свидетельствует о сохранности у них вазодилатирующей функции эндотелия. У больных ИБС исходные показатели достоверно не отличались от показателей здоровых лиц. В пробе с РГ отмечено достоверное увеличение скоростных потоков крови, однако степень прироста была ниже, чем у здоровых лиц, что свидетельствует о снижении вазодилатирующего резерва у больных ИБС. Так, линейная скорость кровотока возросла с $14,67 \pm 2,13$ до $35,80 \pm 2,76$ см/с ($p < 0,05$), объемная — с $2,03 \pm 0,47$ до $5,35 \pm 0,72$ мл/с ($p < 0,05$). Кроме того, выявлены отличия в вазомоторной реакции у больных ИБС в зависимости от ФК стенокардии: у больных с III ФК стенокардии проявления ДЭ выражены в большей степени, чем у больных с I—II ФК (табл. 4).

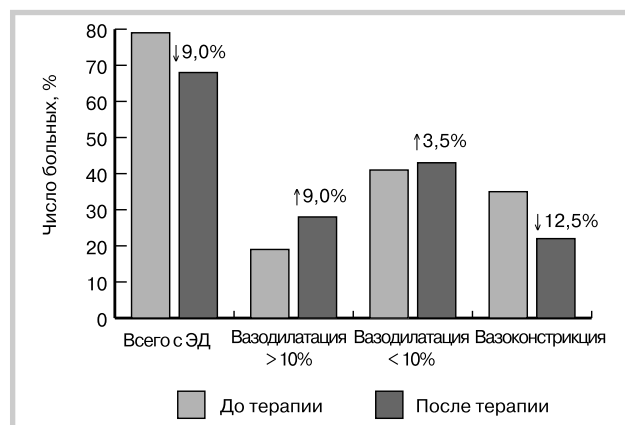


Рис. 2. Влияние периндоприла на эндотелиальную дисфункцию у больных ИБС. ИБС — ишемическая болезнь сердца; ЭД — дисфункция эндотелия.

Полученные при УЗИ плечевой артерии показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС со стабильной стенокардией I—II и III ФК под влиянием периндоприла 8 мг/сут свидетельствовали о том, что на фоне лечения отмечено улучшение функционального состояния эндотелия у больных ИБС. Отмечена достоверная динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и скоростных потоков крови, степень выраженности которой была большей при I—II ФК стенокардии. Достоверное увеличение диаметра плечевой артерии на 9,8% ($p < 0,05$) отмечено у больных с I—II ФК стенокардии (табл. 5).

Индивидуальный анализ динамики проявлений ДЭ на фоне лечения периндоприлом позволил выявить, что число больных ИБС с нарушенной функцией эндотелия в целом уменьшилось на 9%, при этом число лиц с вазодилатацией более 10% увеличилось на 9%, а с вазоконстрикцией уменьшилось на 12,5% (рис. 2). Наибольший положительный эффект на фоне приема периндоприла отмечен у больных с I—II ФК стенокардии: среди них

Таблица 4. Показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС и здоровых лиц по данным УЗИ плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией

Показатель	Здоровые (n=16)		Больные ИБС (n=37)					
			всего (n=37)		II ФК (n=22)		III ФК (n=15)	
	до компрессии	после компрессии	до компрессии	после компрессии	до компрессии	после компрессии	до компрессии	после компрессии
<i>Эндотелийзависимая вазодилатация</i>								
Диаметр плечевой артерии, мм	4,1±0,11	4,6±0,07*	4,00±0,18	4,20±0,13#	3,9±0,0,21	4,1±0,15#	4,0±0,19	4,1±0,12#
Δ, %	12,0		5#		5,1#		2,5#	
<i>Допплеровское исследование скоростных потоков крови</i>								
Линейная скорость кровотока, см/с	15,02±2,08	42,16±2,14*	14,67±2,13	35,80±2,76**	14,82±2,14	36,17±2,26*#	14,36±2,13	27,84±2,14*#
Δ, %	180,7		144,0#		144,1#		93,9#	
Объемная скорость кровотока, мл/с	2,09±0,51	7,21±0,86*	2,03±0,47	5,35±0,72*#	2,02±0,54	5,39±0,65*#	1,98±0,47	4,22±0,69*#
Δ, %	245,0		163,5#		166,8#		113,1#	

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с данными до компрессии, # — $p < 0,05$ — по сравнению со здоровыми.

Таблица 5. Влияние периндоприла на показатели функционального состояния эндотелия у больных ИБС по данным УЗИ плечевой артерии в пробе с РГ

Больные ИБС (n=37)				II ФК (n=22)				III ФК (n=15)			
исходно		периндоприл		исходно		периндоприл		исходно		периндоприл	
до ком-прессии	после ком-прессии	до ком-прессии	после ком-прессии	до ком-прессии	после ком-прессии	до ком-прессии	после ком-прессии	до ком-прессии	после ком-прессии	до ком-прессии	после ком-прессии
Эндотелийзависимая вазодилатация											
Диаметр плечевой артерии, мм											
4,00±0,18	4,20±0,13	4,1±0,14	4,3±0,18	3,90±0,21	4,1±0,15	4,1±0,13	4,5±0,1*#	4,0±0,19	4,1±0,12	4,1±0,14	4,2±0,11
Δ, %											
5		4,9		5,1		9,8*#		2,5		2,4	
Допплеровское исследование скоростных потоков крови											
Линейная скорость кровотока, см/с											
14,67±2,13	35,80±2,76*	14,9±2,0	40,7±2,4*#	14,82±2,14	36,17±2,26*	15,0±1,9	41,5±2,1*#	14,36±2,13	27,84±2,14*	14,9±1,9	39,6±1,8*#
Δ, %											
144,0*		173*#		144,1*		176,7*#		93,9		165,8*#	
Объемная скорость кровотока, мл/с											
2,03±0,47	5,35±0,72*	2,1±0,5	6,0±0,7*#	2,02±0,54	5,39±0,65*#	2,1±0,5	6,9±0,5*#	1,98±0,47	4,22±0,69*	2,1±0,5	6,4±0,6*#
Δ, %											
163,5*		185,7*#		166,8*		228,6*#		113,1*		204,8*#	

Примечание. УЗИ — ультразвуковое исследование; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; РГ — реактивная гиперемия. * — $p < 0,05$ — достоверность отличий по сравнению с данными до компрессии, # — $p < 0,05$ — по сравнению с данными до периндоприла.

число больных с ДЭ уменьшилось на 26%, в то время как среди больных с III ФК — на 8%.

Эффективность влияния ингибиторов АПФ на функцию эндотелия связывают со способностью препаратов активно ингибировать не только плазменную, но и тканевую РААС в эндотелии и адвентиции сосудов, уменьшая продукцию ангиотензина II и увеличивая концентрацию брадикинина, тем самым повышая биодоступность оксида азота. Несмотря на то, что блокада распада брадикинина характерна для всего класса ингибиторов АПФ, имеются данные литературы об усилении вазодилатирующего эффекта брадикинина именно под влиянием периндоприла. Этот эффект препарата может приводить к нормализации функции эндотелия венечных артерий, улучшению тканевой перфузии.

Заключение

Таким образом, добавление периндоприла (престариума) в максимальной терапевтической дозе 8 мг/сут к стандартной терапии больным ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения уже через 6 нед позволяет улучшить состояние коронарного и миокардиального резервов сердца. Периндоприл также способствует уменьшению проявлений дисфункции эндотелия, что указывает на вазопротективный эффект препарата. Улучшение коронарного кровотока приводит к улучшению диастолической функции миокарда у больных с нарушениями релаксации, а также к улучшению локальной сократимости миокарда в виде уменьшения количества гипокинетичных сегментов в покое.

ЛИТЕРАТУРА

- Карпов Ю.А. Ингибиторы АПФ у больных стабильной ИБС без сердечной недостаточности: эффекты класса и эффективность его представителей. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005;1:43–48.
- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). Вопр мед хим 2001;1.
- Галенко А.С., Шуленин С.Н. Способы немедикаментозной и фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. ФАР Миндекс-Практик 2006;2–10.
- Diet F., Pratt R.E., Berry G.J. et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. Circulation 1996;94:2756–2767.
- Dostal D.E., Baker K.M. The cardiac renin-angiotensin system: conceptual, or a regulator of cardiac function? Circ Res 1999;85:643–650.
- Задюченко В.С., Адашева Т.В. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. Рус мед журн 2002;1:12–17.
- Бубнова М.Г. Современные подходы к применению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (основные положения рекомендаций

- Европейского общества кардиологов) *Consilium Medicum* 2006;11:101–108.
8. *Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al.* The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl. L):1–20.
 9. *Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258–265.
 10. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) *Lancet* 2003;362:782–788.
 11. *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 (HOPE) Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
 12. *Linz W., Wiemer G., Gohlke P. et al.* Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995;47:25–49.
 13. *Викентьев В.В.* Ишемия миокарда и нарушение диастолической функции левого желудочка. *Рус мед журн* 2000;5:18–25.

Поступила 14.05.08

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Российская академия медицинских наук, Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Научный центр неврологии РАМН, Научный совет по неврологии РАМН и Минздравсоцразвития РФ приглашают Вас принять участие в

I Национальном конгрессе «Кардионеврология» (с международным участием)

Конгресс пройдет 1-2 декабря 2008 года в Москве в здании Правительства Москвы, по адресу ул. Новый Арбат, д.36

Организатор – Научный совет по неврологии РАМН и МЗСР РФ
и его головное учреждение – Научный центр неврологии РАМН

Основные направления научной программы:

Болезни системы кровообращения и эпидемиология инсульта в РФ
Атеросклероз и атеротромбоз в ангионеврологии и кардиологии
Сердце и мозг – органы-мишени артериальной гипертензии
Антигипертензивная терапия при цереброваскулярных заболеваниях
Актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики инсульта
Кардиогенный инсульт: вопросы патогенеза, диагностики, лечения и профилактики
Постинсультная реабилитация больных с кардиологической патологией
Хроническая ишемия мозга и когнитивные нарушения при кардиальной патологии
Хирургическое лечение при сочетанном поражении сердца и брахиоцефальных артерий
Неврологические осложнения при кардиохирургических вмешательствах
Актуальные вопросы нейропротекции (защиты мозга)
Кардиогенные синкопальные состояния

Организация, ответственная за проведение Конгресса – ГУ Научный центр неврологии РАМН

Адрес: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80
Тел.: 8 (499) 7408079, (495) 4902201, (495) 4902039, факс: 8 (499) 7408079
E-mail: nko@neurology.ru

Дополнительная информация, касающаяся участия в Конгрессе,
размещена на сайте ГУ НЦН РАМН: www.neurology.ru

Первый опыт использования ротационной коронарной атерэктомии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

А.В. АРДАШЕВ, А.А. ШАВАРОВ, М.С. РЫБАЧЕНКО, А.В. КОНЕВ

Рентгенохирургический центр интервенционной кардиологии; Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, 105229 Москва, Госпитальная пл., 3

First Experience of the Use of Rotational Coronary Atherectomy in Patients Surviving Myocardial Infarction

A.V. ARDASHEV, A.A. SHAVAROV, M.S. RYBALTCHENKO, A.V. KONEV

N.N. Burdenko Central Military Hospital, Gospitalnaya pl. 3, 105229 Moscow, Russia

Представлен опыт применения методики ротационной атерэктомии при интервенционном вмешательстве на кальцинированных стенозах коронарных артерий у больных, перенесших инфаркт миокарда. В статье рассматриваются потенциальные преимущества использования ротаблии, приводятся показания к ее применению, возможные осложнения. Обсуждаются результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности данной процедуры у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ротационная атерэктомия, коронарная ангиопластика, инфаркт миокарда.

An experience of the use of rotational atherectomy during interventions on calcified stenoses of coronary arteries in survivors of myocardial infarction is presented. The article contains consideration of potential advantages of the use of rotablation, indications to its application and possible complications, as well as discussion of results of clinical studies of assessment of efficacy and safety of this procedure in patients with ischemic heart disease.

Key words: rotational atherectomy; coronary angioplasty; myocardial infarction.

Чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) с имплантацией стентов характеризуется высокой эффективностью как методика первичной реваскуляризации миокарда у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и с дискретными стенозами коронарных артерий [1–3]. Вместе с тем ЧТКА у пациентов с атеросклеротическими поражениями коронарных артерий сложной морфологии, такими как кальцинированные бляшки, протяженные стенозы, остиальные сужения, менее эффективна и сопровождается более высокой частотой развития осложнений и рестенозов [4–7].

Использование буров с алмазным напылением на конце гибкого катетера при ротационной атерэктомии (РА) позволяет разрушать кальцинированные бляшки на мельчайшие частицы, которые выводятся из сосудистого русла ретикулоэндотелиальной системой организма. РА уменьшает объем атеросклеротической бляшки, что потенциально может снизить риск разрыва пораженной коронарной артерии в ходе процедуры ЧТКА, создает условия для адекватного раскрытия стента [8]. Однако в нескольких исследованиях был указан ряд специфических осложнений в ходе процедуры РА, таких как перфорация коронарных артерий, развитие инфаркта миокарда вследствие прямой активации тромбоцитов [9–11].

В связи с этим, целью нашего исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения РА у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, и кальцинированными стенозами коронарных артерий.

Материал и методы

За период с октября 2005 г. по сентябрь 2007 г. в Главном военном клиническом госпитале им. акад.

Н.Н. Бурденко 12 больным с ИБС и стенозирующим атеросклерозом 15 коронарных артерий была выполнена РА, предшествовавшая процедуре ЧТКА и имплантации стентов.

Для выполнения РА использовали систему Rotas (Boston Scientific Corp., США). Показаниями к проведению РА были 1) выраженные кальцинированные поражения коронарных артерий; 2) протяженные стенозы более 20 мм; 3) остиальные и бифуркационные стенозы; 4) отсутствие атеросклеротических бляшек, осложненных тромбообразованием.

Использовали две общепринятые методики ротаблии: 1) применение только одного бура с малым соотношением размера бура и диаметра артерии (0,6–0,75) с целью изменения структуры атеросклеротической бляшки и оптимизации условий для коронарной ангиопластики; 2) последовательное увеличение размера используемого бура до максимального, соответствующего референтному диаметру артерии, с целью уменьшения объема атеросклеротической бляшки и оптимизации условий для имплантации стента [12].

Выбор метода РА и стентов, необходимость дополнительной коронарной ангиопластики определялись коллегиальным решением хирургов в ходе интервенционного вмешательства. За 4–5 сут до хирургического вмешательства пациентам назначали клопидогрел в дозе 75 мг/сут и аспирин 125 мг/сут. С помощью инфузий гепарина обеспечивали поддержание активированного частичного тромбопластинового времени более 200 с.

Наименьший диаметр бура, с которого начинали процедуру ротаблии, соответствовал 1,5 или 1,75 мм. Для буров размером 2 мм и менее задавали скорость вращения 170 000 об/мин, для буров диаметром больше 2,15 мм — 160 000 об/мин. Во избежание резкого снижения скорости вращения бура более чем на 5000 об/мин осуществляли медленное поступательное продвижение бура в ходе каждого цикла ротаблии. Для предотвра-

щения развития феномена *slow-reflow* [9] задавали короткую длительность цикла РА (не более 10 с).

При необходимости дополнительной баллонной ангиопластики использовали баллонные катетеры, отношение размеров которых к диаметру артерии соответствовало 1,1:1. Стенты имплантировали при номинальном давлении, в ряде случаев дополнительно использовали баллонные катетеры высокого давления для достижения оптимального ангиографического результата (резидуальный стеноз менее 20%). Все больные после имплантации стентов получали терапию клопидогрелом 75 мг/сут и аспирином 125 мг/сут в течение 6 мес.

Катетеризацию коронарных артерий осуществляли по стандартной методике с использованием трансферморального доступа. Коронарографическое исследование выполняли после интракоронарного введения 0,2 мг нитроглицерина. Для количественного анализа коронарограмм использовали систему QCA (Siemens, Германия), калибровку осуществляли по диаметру диагностического или проводникового катетера. Для оценки минимального и референтного диаметра артерий до и после процедуры интервенционного вмешательства выбирали кадры коронарограмм, соответствующие диастоле сердца. Протяженность стеноза коронарной артерии определяли в проекции с наименьшим искажением как расстояние от проксимальной до дистальной точки атеросклеротического поражения. Тип стеноза определяли в соответствии с классификацией Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (АСА/АНА) [13]. Включения кальция определяли по рентгеноконтрастности пораженных участков коронарных артерий [14].

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica (версия 6.0). Результаты представлены как средние \pm стандартное отклонение.

Результаты

Исследуемую группу составили 12 пациентов мужского пола с постинфарктным кардиосклерозом, средний возраст $59,2 \pm 8,3$ года. У 6 (50%) больных клиническая картина стенокардии напряжения соответствовала II функциональному классу (ФК), у 5 (42%) — III ФК, у одного (8%) — IV ФК. У большинства пациентов имелась отягощенная по ИБС наследственность, артериальная гипертензия, гиперлипидемия. У одного больного был сахарный диабет 2-го типа, у 2 пациентов в анамнезе были указания на инсульт, 2 больных перенесли операцию аортокоронарного шунтирования. Средняя фракция выброса составила $48,4 \pm 11,3\%$. Клинические проявления хронической сердечной недостаточности II ФК по Нью-Йоркской классификации диагностировались у 9 больных, III ФК — у 3.

Ангиографическая характеристика атеросклеротического поражения коронарных артерий у исследуемой группы пациентов представлена в таблице.

При коронарографии гемодинамически значимые стенозы в одной коронарной артерии были выявлены в 25% случаях, поражение 2 артерий — у 3 (25%) больных, многососудистое поражение — у 6 (50%). В 40% случаев объектом для интервенционного вмешательства была передняя межжелудочковая ветвь. Кальци-

Таблица. Ангиографическая характеристика стенозирующего поражения коронарных артерий

Характеристика	Абс. число	%
Распространенность стенозирующего поражения артерий:		
однососудистое	3	25
двухсосудистое	3	25
трехсосудистое	6	20
Характеристика стенозов:		
кальциноз	12	80
бифуркационное поражение	3	20
Дилатированные артерии (n=15):		
передняя межжелудочковая ветвь	6	40
диагональная ветвь	1	7
огибающая ветвь	2	13
ветвь тупого края	3	20
правая коронарная артерия	3	20
Локализация стеноза (n=15):		
остиальный	6	40
проксимальный отдел	6	40
средний отдел	3	20
Тип стеноза по классификации АНА/АСА:		
A	2	13
B	10	67
C	3	20

наты в пораженных участках коронарных артерий визуализировались в 80% случаев, в 20% случаев имелись бифуркационные стенозы. Атеросклеротическое поражение типа А было выявлено в стенозах 2 (13%) коронарных артериях, поражение типа В — в 10 (67%), поражение типа С — в 3 (20%).

Десяти (83%) пациентам после РА дополнительно перед имплантацией стентов выполнялась ЧТКА, 2 (17%) больным стенты имплантировались сразу после процедуры ротации (см. рисунок).

Ротацию только одним буром выполняли в 12 (80%) пораженных коронарных артериях, двумя бурами — в 2 (13%), тремя бурами — в одной (7%). Средний размер бура составил $1,88 \pm 0,24$ мм, среднее отношение размер бура/диаметр артерии — $0,64 \pm 0,11$. При количественном ангиографическом анализе до и после хирургического вмешательства получены следующие результаты:

проксимальный референтный диаметр	$3,09 \pm 0,47$ мм
исходный минимальный диаметр артерии	$0,89 \pm 0,45$ мм
исходный диаметр стеноза	$76 \pm 16\%$
протяженность стеноза	$12,2 \pm 5,4$ мм
минимальный диаметр артерии после процедуры	$3,11 \pm 0,43$ мм
диаметр стеноза после процедуры	$3 \pm 11\%$

В ходе операций клинически значимой диссекции артерий, эпизодов *no-reflow*, нарушений атриовентрикулярной проводимости не было зафиксировано, тяжелые осложнения не наблюдались. Эффективность процедуры эндоваскулярного вмешательства составила 100%.

В раннем послеоперационном периоде у 4 больных на фоне приема базовой медикаментозной терапии (без нитратов) возобновления ангинозной клинической картины не было отмечено. У оставшихся пациентов наблюдалось снижение ФК стенокардии напряжения.

Вторым этапом через 2—3 мес после ротации всем больным с двух- и трехсосудистым поражением

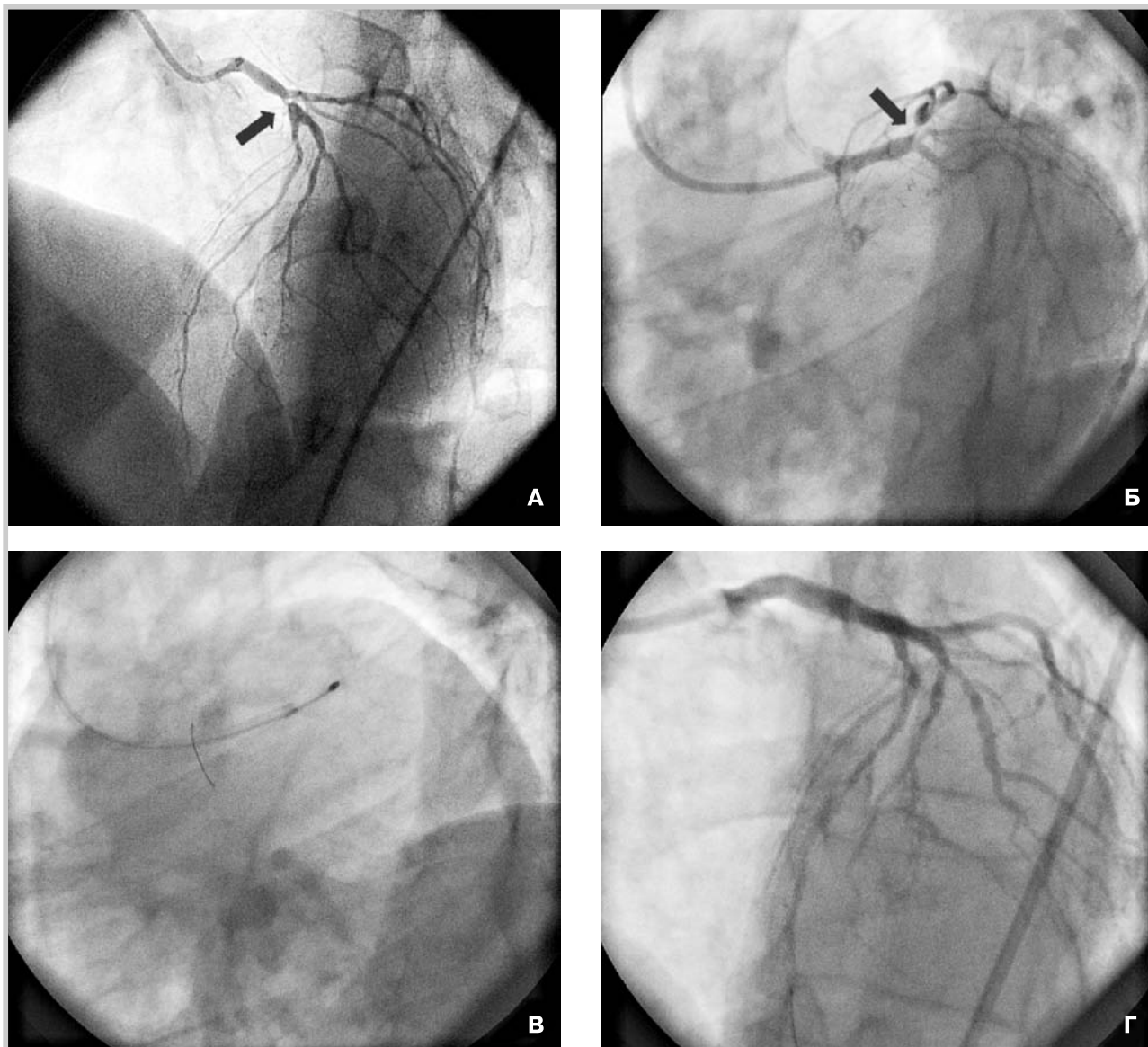


Рисунок. Ангиограммы левой коронарной артерии пациента Д., 61 года.

А, Б — субтотальный стеноз устья передней межжелудочковой ветви (указан стрелками); В — ротаблиция стенозированного участка передней межжелудочковой ветви; Г — результат после имплантации стента.

коронарного русла была выполнена полная эндоваскулярная реваскуляризация миокарда с использованием традиционных методик.

Обсуждение

Согласно данным F. Alfonso и соавт. (1994), включения кальция снижают эластичность стенки пораженного участка коронарной артерии, что является причиной увеличения частоты диссекций в ходе процедуры ЧТКА [15, 16]. Кроме того, при имплантации внутрикоронарного стента в кальцинированный сегмент артерии наблюдается его неполное и асимметричное раскрытие в 50% случаев [17]. Достижение оптимального раскрытия имплантируемых стентов является ключевым фактором снижения частоты их подострых тромбозов, предотвращает необходимость агрессивной антикоагулянтной терапии в раннем послеоперационном периоде, уменьшает вероятность развития

рестенозов [18—20]. В этой связи применение методики РА при лечении кальцинированных поражений имеет потенциальные преимущества [21].

В целях доказательства предпочтительного использования РА по сравнению с баллонной ангиопластикой у пациентов с поражением коронарных артерий *de novo* было выполнено проспективное многоцентровое рандомизированное исследование COBRA [22]. Отдаленные результаты этого исследования не позволили выявить преимуществ ротаблиции, однако оно имело ряд ограничений. Так, референтный диаметр коронарных артерий в группе пациентов со стабильной стенокардией, которым выполнялась РА, был значительно меньше ($2,6 \pm 0,4$ мм), чем в группе баллонной ангиопластики, а в 42% случаев атеросклеротические бляшки содержали кальцинаты. В данном исследовании имплантация стентов выполнялась лишь в случае получения неоптимального ангиографического результата в ходе интервенционного вме-

шатательства. В связи с этим в группе больных после ЧТКА стентированных коронарных артерий было достоверно больше, чем в группе пациентов после ротабляции (14,9 и 6,4% соответственно).

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (2005) сформулировано только одно показание к использованию РА: кальцинированные стенозы, которые не могут быть пройдены и адекватно дилатированы баллонным катетером (класс I, уровень доказательности C).

Наиболее частыми осложнениями РА, по данным исследования CARAFE, являются спазм сосудов и феномен *no-reflow* [9]. Использование невысоких скоростей вращения бура (около 160 000 об/мин), отказ от агрессивной техники "высверливания" стеноза, предпочтение техники более "мягкого" и поступательного продвижения бура, инфузии лубриканта Rotaglide

(Boston Scientific Corp.) в контроллер в ходе циклов ротабляции, дополнительное применение антагонистов рецепторов гликопротеина IIb/IIIa позволяет значительно уменьшить частоту этих осложнений [23].

Заключение

Мы представляем первый отечественный опыт применения РА у ограниченной группы пациентов со стенокардией напряжения II–IV ФК, перенесших инфаркт миокарда, и умеренно сниженной фракцией выброса. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности интервенционного вмешательства с использованием методики ротационной атерэктомии. Ротабляция может служить альтернативным методом эндоваскулярного лечения больных с кальцинированными стенозами коронарных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roubin G.S., Cannon A.D., Agrawal S.K. et al. Intracoronary stenting for acute or threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992;85:916–927.
2. Fischman D., Leon M., Baim D. et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:496–501.
3. Serruys P., Jaegere P., Kiemeneij F. et al. A comparison of balloon expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994;331:489–495.
4. Detre K., Holubkov R., Kelsey S., et al. Percutaneous coronary angioplasty in 1985–1986 and 1977–1981. The National Heart, Lung and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988;318:265–270.
5. Kahn J.K., Haritzler G.O. Frequency and causes of failure with contemporary balloon angioplasty and implication for new technologies. *Am J Cardiol* 1990;66:858–860.
6. MacIsaac A.I., Bass T.A., Buchbinder M. et al. High speed rotational atherectomy: Outcome in calcified and noncalcified coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:731–736.
7. Bredlau C.E., Roubin G.S., Leimgruber P.P. et al. In-hospital morbidity and mortality in patients undergoing elective coronary and angioplasty. *Circulation* 1985;72:1044–1052.
8. Hoffman R., Mintz G.S., Kent K.M., et al. Comparative early and nine-month results of rotational atherectomy, stents and the combination of both for calcified lesions in large coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:552–557.
9. Cohen B.M., Weber V.J., Blum R.R. et al. Cocktail attenuation of rotation ablation flow effects (CARAFE) study: pilot. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;3:69–72.
10. Ellis S.G., Ajluni S., Arnold A.Z. et al. Increased coronary perforation in the new device era: Incidence, classification, management and outcome. *Circulation* 1994;90:2725–2730.
11. Ajluni S.C., Glazier S., Blankenship L. et al. Perforations after percutaneous coronary interventions: Clinical, angiographic, and therapeutic observations. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1994;32:206–212.
12. O'Neill W. Mechanical rotational atherectomy. *Am J Cardiol* 1992;69:12F–18F.
13. Ryan T.J., Faxon D.P., Gunnar R.P. et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the ACC/AHA Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *Circulation* 1988;78:486–502.
14. Mintz G.S., Popma J.J., Pichard A.D. et al. Patterns of calcification in coronary artery disease: A statistical analysis of intravascular ultrasound and coronary angiography in 1,155 lesions. *Circulation* 1995;91:1959–1965.
15. Alfonso F., Macaya C., Goicolea J. et al. Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:879–884.
16. Fitzgerald P., Ports T., Yock P. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty: an observational study using intravascular ultrasound. *Circulation* 1992;86:64–70.
17. Fitzgerald P. for the STRUT Registry Investigators. Lesion composition impacts size and symmetry of stent expansion: initial report from the strut registry. *J Am Coll Cardiol*. 1995;49A(special issue):902–902. Abstract.
18. Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676–1688.
19. Moussa I., Di Mario C., Reimers B. et al. Subacute stent thrombosis in the era of intravascular ultrasound-guided coronary stenting without anticoagulation: frequency, predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:6–12.
20. Kuntz R., Safian R., Carrozza J. et al. The importance of acute luminal diameter in determining restenosis after coronary atherectomy or stenting. *Circulation* 1992;86:1827–1835.
21. Warth D., Leon M., O'Neill W. et al. Rotational atherectomy multicenter registry: acute results, complications and 6-month angiographic follow-up in 709 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:641–648.
22. Dill T., Dietz U., Hamm C.W. et al. A randomized comparison of balloon angioplasty versus rotational atherectomy in complex coronary lesions (COBRA study). *Eur Heart J* 2000;21:1759–1766.
23. Topaz O. Rotational atherectomy debulking in depressed left ventricular function: just do it. *J Invasive Cardiol* 2006;18:519–520.

Поступила 20.09.07

Сравнительная динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом

Е.В. ШРЕЙДЕР, Р.М. ШАХНОВИЧ, Е.И. КАЗНАЧЕЕВА, Е.Г. БОСЫХ, Г.А. ТКАЧЕВ, М.Я. РУДА

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Comparative Dynamics of Markers of Inflammation and NT-proBNP in Different Variants of Treatment of Patients With ACS

E.V. SHREIDER, R.M. SHAKHNOVITCH, E.I. KAZNACHEEVA, E.G. BOSYKH, G.A. TKACHEV, M.YA. RUDA

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

Цель исследования состояла в оценке динамики маркеров воспаления — С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина (ИЛ) -6, ИЛ-10, α -фактора некроза опухолей (ФНО- α), лиганда CD40L, фибриногена, а также NT-proBNP при остром коронарном синдроме (ОКС) и в анализе влияния различных методов лечения на уровень этих показателей. В исследование были включены больные в возрасте 30—70 лет — 52 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКССТ) и 61 больной с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ). При ОКССТ исходный уровень маркеров воспаления (ИЛ-6, СРБ) был ниже, чем при ОКСБПСТ. Исходная концентрация противовоспалительного ИЛ-10 оказалась достоверно выше у больных с ОКССТ ($72,6 \pm 39,1$ и $6,6 \pm 4,2$ пг/мл, $p < 0,01$). При поступлении наиболее высокие уровни NT-proBNP отмечались в группе ОКСБПСТ ($761,5$ пг/мл по сравнению с $451,1$ пг/мл при ОКССТ, $p = 0,04$). За период пребывания больных в стационаре в группе ОКССТ уровень NT-proBNP повышался, тогда как в группе ОКСБПСТ снижался. При раннем восстановлении коронарного кровотока у больных с ОКССТ дисфункция миокарда левого желудочка менее выражена (ниже уровень NT-proBNP). У больных с ОКСБПСТ за период пребывания в стационаре уровни СРБ, ИЛ-6, фибриногена снижаются. При инвазивном лечении пациентов с ОКСБПСТ уровни СРБ и фибриногена снижаются в большей степени, чем при консервативной терапии.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, маркеры воспаления, NT-proBNP.

Study aim – assessment of dynamics of markers of inflammation (CRP, IL-6, IL-10, TNF α , CD40L, fibrinogen) and NT-proBNP in acute coronary syndrome (ACS) as well as analysis of effect of various methods of treatment on level of these parameters. Patient aged 30–70 years were included in the study: 52 patients with ACS with ST-segment elevation (STEACS) and 61 – without ST-segment elevation (NSTEACS). Initial level of markers of inflammation (IL-6, CRP) in STEACS was lower than in NSTEACS. Initial level of antiinflammatory IL-10 was significantly higher in patients in the STEACS group (72.6 ± 39.1 and 6.6 ± 4.2 pg/ml, $p < 0.01$). At admission the highest values of NT-proBNP were noted in the group of NSTEACS (761.5 pg/ml compared with 451.1 pg/ml in STEACS, $p = 0.04$). During period of hospitalization elevation of NT-proBNP occurred in the group of STEACS while its lowering occurred in the group of NSTEACS. In STEACS patients with early restored coronary blood flow dysfunction of the myocardium was less pronounced (lower level of NT-proBNP). In patients with NSTEACS during period of hospitalization levels of CRP, IL-6 fibrinogen lowered. In invasively treated patients with NSTEACS levels of CRP and fibrinogen lowered to a greater extent than in conservatively treated.

Key words: acute coronary syndrome; markers of inflammation; NT-proBNP.

В последние годы доказана роль воспаления в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [1]. К наиболее изученным маркерам воспаления относятся С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин (ИЛ)-6, исследуются ИЛ-10, α -фактор некроза опухолей (ФНО- α) и лиганд CD40L.

СРБ — основной маркер воспаления и повреждения ткани [2]. ИЛ-6 — многофункциональный цитокин, является системным медиатором иммунного ответа и воспаления [3]. К основным функциям ИЛ-6 относят стимуляцию синтеза белков острой фазы воспаления (СРБ, фибриногена, амилоида) и антител, активацию эндотелиоцитов и гипертермию. ИЛ-6 дает тромбогенный эффект вследствие влияния на фибриноген и тромбоциты [4]. Лиганд CD40L — трансмембранный белок, по структуре сходный с ФНО- α , обладает способностью связываться с В-клетками, макрофагами, клетками эндотелия и приводит к активации воспалительного ответа и проапоптотических систем, индукции матриксных металлопротеиназ. Противовоспалительный ИЛ-10 продуцируется макрофагами и лимфоци-

тами, ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, способствует деградации металлопротеиназ [5].

Все большее внимание привлекает изучение мозговых натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) ввиду их большого прогностического значения при ОКС [6, 7]. Продукция и выброс BNP в кровотоке стимулируются повышением напряжения стенки левого желудочка (ЛЖ) и при перегрузке объемом [8]. BNP синтезируется в виде неактивной молекулы, которая затем превращается в проBNP. Уже непосредственно в кардиомиоците этот белок расщепляется на активный нейрогормон BNP и неактивную молекулу amino-N-концевой проBNP (NT-proBNP). Содержание NT-proBNP отличается высокой стабильностью в крови [9].

BNP — высокочувствительный показатель ишемического повреждения, по некоторым данным превосходящий тропонин [10]. В ишемическом каскаде гибель кардиомиоцитов — последнее звено, тогда как одним из начальных этапов в этом процессе является перерастяжение клеток вследствие избыточного напряжения и перегрузки объемом. Это приводит к систолической и диастолической дисфункции миокарда [11]. В ряде исследований показано, что высокий уровень маркеров воспаления и NT-proBNP сви-

детельствует о неблагоприятном прогнозе. Влияние различных методов лечения, в том числе тромболитической терапии (ТЛТ) и транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА), на динамику провоспалительных маркеров и NT-проBNP при ОКС до настоящего времени мало изучено.

Цель исследования состояла в оценке динамики маркеров воспаления и NT-проBNP при ОКС, а также анализе влияния различных методов лечения на уровень этих показателей.

Материал и методы

В исследование были включены больные с ОКС в возрасте 30—70 лет независимо от пола: 52 больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКССТ) — 1-я группа, и 61 больной с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСБПСТ) — 2-я группа. Контрольную группу составили 20 человек такого же возраста без ишемической болезни сердца. Большинство больных с ОКССТ проведена реперфузионная терапия (ТЛТ — 38, ТБКА — 30). ТЛТ проводили пациентам либо в стационаре, либо на этапе скорой медицинской помощи (догоспитальная ТЛТ). Эндovasкулярную реваскуляризацию выполняли как самостоятельный метод реперфузионного лечения (первичная ТБКА) или после ТЛТ ("спасительная" ТБКА). Трех пациентам восстановление коронарного кровотока не проводилось из-за противопоказаний к ТЛТ и отказа от проведения ТБКА. В дальнейшем больные получали стандартную медикаментозную терапию, включающую аспирин, клопидогрел, β -адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также по показаниям мочегонные и другие препараты. При выявлении постинфарктной ишемии пациентам была рекомендована коронарография, а в дальнейшем — эндovasкулярное или хирургическое лечение. Больным с ОКСБПСТ назначали стандартную лекарственную терапию, основу которой составляли антитромботические, антиангинальные препараты и статины. Помимо консервативного лечения, некоторым больным этой группы проведена экстренная или плановая ТБКА (14 и 8 соответственно), операция коронарного шунтирования за период пребывания в стационаре выполнена 6 больным.

Группы больных ишемической болезнью сердца по основным характеристикам были сопоставимы (табл. 1), однако имелись и определенные различия. Так, число больных с постинфарктным кардиосклерозом во 2-й группе достигало 33%, тогда как в 1-й группе — только 5%. Во 2-й группе было больше больных с многососудистым поражением. Наблюдались различия по систолической функции ЛЖ.

У всех больных была взята сыворотка для последующего определения маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , лиганд CD40, фибриноген и NT-проBNP) при поступлении, на 3-и сутки после госпитализации, а также перед выпиской (7—10-й день). Сыворотка была заморожена и хранилась при температуре -70°C . Для определения уровня ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО- α , CD40L использовали иммуноферментные наборы фирмы BenderMedSystems. Принцип

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с ОКССТ (1-я группа), ОКСБПСТ (2-я группа) и в контроле

Показатель	Группы		
	1-я (ОКССТ; n=52)	2-я (ОКСБПСТ; n=61)	контрольная (n=20)
Возраст, годы	54 \pm 8,8	56 \pm 8,6	55 \pm 8,5
Мужчины, %	80,7	85,3	80,0
Курение, %	61,5	50,8	50,1
Артериальная гипертензия, %	69,2	68,9	59,9
Холестерин, ммоль/л	5,8 \pm 1,0	6,0 \pm 1,4	5,4 \pm 0,9
Сахарный диабет, %	21,1*	17*	5
Постинфарктный кардиосклероз, %	5,8	33,0**	
Число пораженных сосудов, %			
1	28,9	18,4**	
2	36,8	15,8**	
3 и более	31,6	65,8	
ФВ, %	43,2 \pm 9,1	53,3 \pm 7,7	60
Средние сроки поступления в БИН, ч	4,3 \pm 1,5	8,4 \pm 7,2**	

Примечание. ОКССТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ФВ — фракция выброса; БИН — блок интенсивного наблюдения. * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем; ** — $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой.

цип метода заключается в определении "свободных" форм цитокинов человека в сыворотке крови методом иммуносорбции ("сэндвичный" метод ELISA). Порог чувствительности для ИЛ-6 составляет 0,2 пг/мл, для ИЛ-10 — 0,99 пг/мл, для ФНО- α — 1,1 пг/мл, для CD40L — 1,4 нг/мл. Уровень СРБ определяли иммуноферментным методом с использованием набора фирмы Cytoimmune Sciences (норма менее 2,5—3 мг/л).

Диагностические критерии ОКС. В 1-ю группу включали больных с типичным болевым приступом длительностью не менее 20 мин и подъемом сегмента ST более 1 мм в двух последовательных отведениях на электрокардиограмме (ЭКГ). Во 2-ю группу объединили больных, отвечающих как минимум двум из следующих критериев: 1) ангинозный приступ продолжительностью не менее 20 мин; 2) положительная реакция на тропонин; 3) "ишемическая" динамика ЭКГ (депрессия сегмента ST \geq 1 мм или инверсия зубца T $>$ 3 мм в двух последовательных отведениях).

Статистический анализ данных проводили с помощью программы для статистического анализа Statistica 6.0. Для оценки достоверности различий количественных показателей использовали параметрический критерий Стьюдента, а также непараметрические критерии: U-критерий Манна—Уитни для межгруппового сравнения и W-критерий Вилкоксона для оценки динамических наблюдений. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена (ранговая корреляция).

Таблица 2. Исходные уровни маркеров воспаления и NT-proBNP при ОКС и в контроле

Показатель	ОКССТ (1)	ОКСБПСТ (2)	Контроль (3)	p_{1-3}	p_{2-3}	p_{1-2}
СРБ, мг/л	3,8±2,7	6,4±3,9	2,6±1,7	0,04	0,04	нд
Фибриноген, г/л	2,0±0,3	3,3±0,7	2,7±0,2	0,05	нд	0,0003
ИЛ-6, пг/мл	5,7±2,7	17,7±6,7	6,9±3,1	нд	0,04	0,05
ИЛ-10, пг/мл	72,6±39,1	6,6±1,4	2,7±1,5	0,00000	нд	0,000002
ФНО-α, пг/мл	81,9±39,0	29,9±14,2	11,5±5,3	0,00000	0,05	0,00000
CD40L, нг/мл	9,7±3,8	9,0±4,7	3,4±2,1	0,05	нд	нд
NT-proBNP, пг/мл	451,2±76,7	761,5±135,0	89,0±24,0	0,05	0,03	0,04

Примечание. ОКС — острый коронарный синдром; ОКССТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; СРБ — С-реактивный белок; ИЛ — интерлейкин; ФНО-α — α-фактор некроза опухолей; нд — недостоверно.

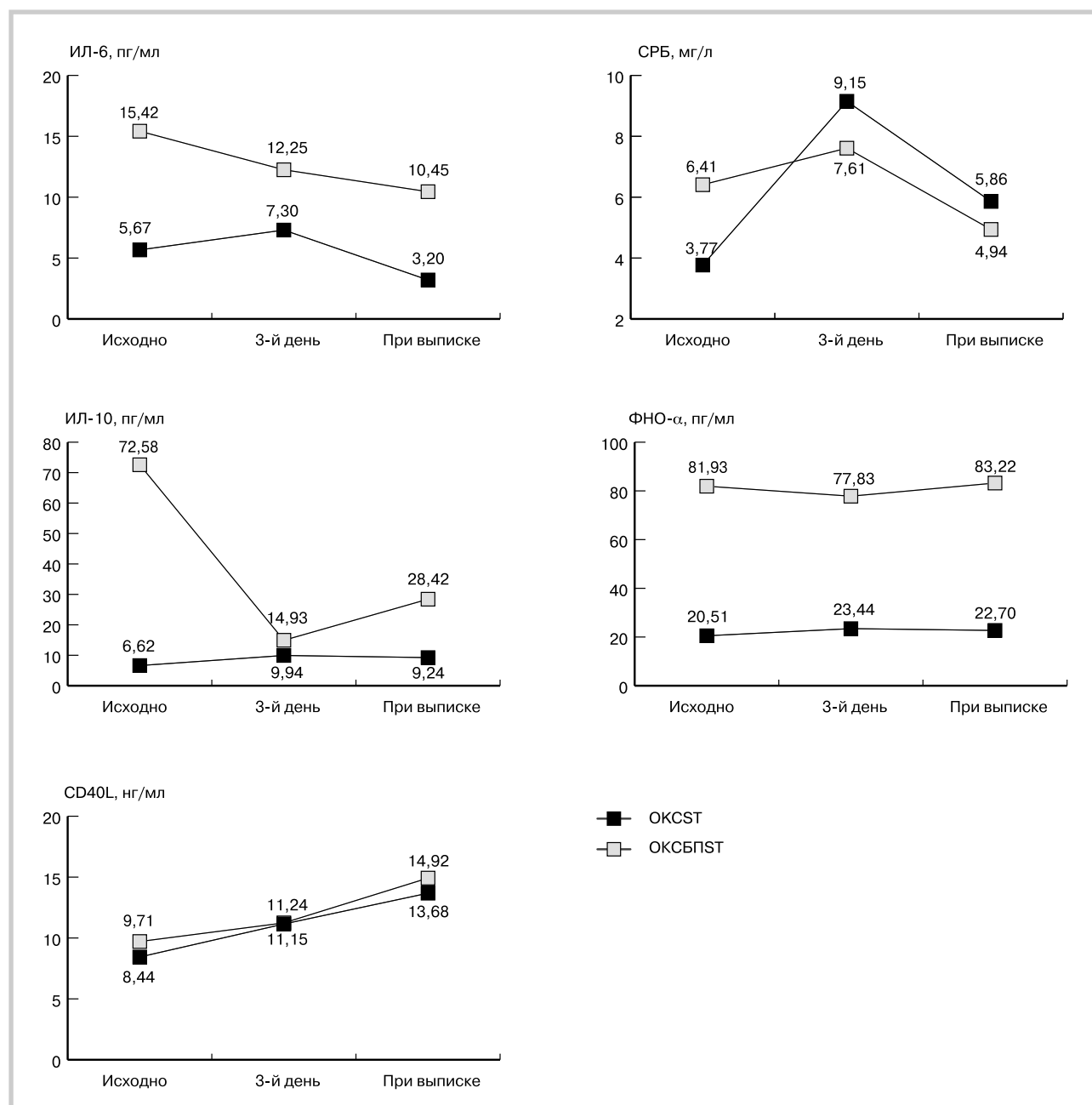


Рис. 1. Динамика уровней ИЛ-6, СРБ, ИЛ-10, ФНО-α и CD40L при ОКС.

ИЛ — интерлейкин; СРБ — С-реактивный белок; ФНО-α — α-фактор некроза опухолей; ОКС — острый коронарный синдром; ОКССТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

Результаты

Динамика маркеров воспаления при ОКС и в контроле.

Наиболее высокие исходные уровни провоспалительных маркеров ИЛ-6 и СРБ отмечаются во 2-й группе; в 1-й группе исходные уровни ИЛ-6 и СРБ мало отличаются от контрольных (ИЛ-6: $17,7 \pm 6,7$ пг/мл во 2-й группе и $5,7 \pm 2,7$ пг/мл в 1-й группе, $p=0,05$, $6,9 \pm 3,1$ пг/мл в контроле; СРБ: $6,4 \pm 3,9$ во 2-й группе, $3,8 \pm 2,7$, $p>0,05$ в 1-й группе, $2,6 \pm 1,7$ мг/л в контроле, $p<0,05$). В 1-й группе уровень ИЛ-10 более чем в 10 раз был выше, чем во 2-й группе и в контроле ($72,6 \pm 39,1$, $6,6 \pm 4,2$ и $2,7 \pm 2,0$ пг/мл соответственно, $p<0,01$; табл. 2).

Динамика маркеров воспаления (СРБ и ИЛ-6) при ОКСТ и ОКСБПСТ схожа. Однако во всех точках выявлены достоверные различия между группами по концентрациям маркеров (рис. 1). Уровень ИЛ-10 у больных в 1-й группе снижался, тогда как во 2-й группе значительная динамика показателя отсутствовала (см. рис. 1). Уровень ФНО- α в период пребывания больных в стационаре не претерпевал серьезных изменений в обеих группах, однако во всех точках концентрация ФНО- α была значительно выше в группе больных с ОКСТ. Различия по динамике уровня CD40L в исследуемых группах не выявлены (см. рис. 1).

Динамика NT-proBNP при ОКС и в контроле. Концентрация NT-proBNP при ОКС была значительно выше, чем в контрольной группе (676 и 89,9 пг/мл соответственно, $p=0,05$). При поступлении наиболее высокие уровни NT-proBNP отмечались во 2-й группе (761 пг/мл по сравнению с 451 пг/мл в 1-й группе, $p=0,04$) (см. табл. 2).

В 1-й группе уровень NT-proBNP увеличивался и при выписке достиг максимальных значений (1970 пг/мл). Во 2-й группе наиболее высокой была исходная концентрация (751 пг/мл), а к концу пребывания больных в стационаре отмечалась тенденция к ее снижению (476 пг/мл). Различия между группами были достоверными (рис. 2).

Влияние вариантов лечения на динамику маркеров воспаления и NT-proBNP. Больные с ОКСТ. В этой группе больных наибольшее влияние на прогноз оказывали успешность восстановления коронарного кро-

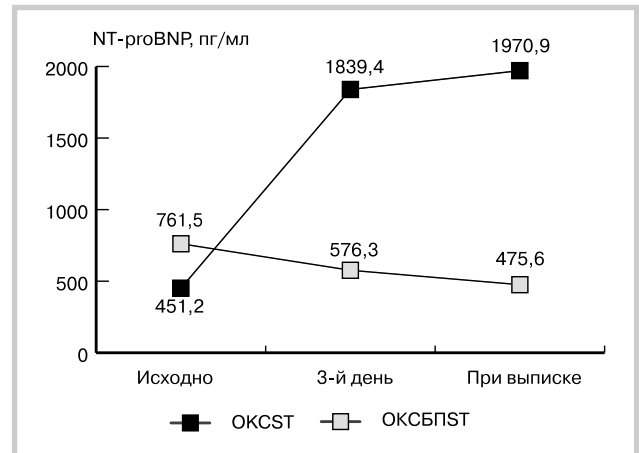


Рис. 2. Динамика концентрации NT-proBNP у больных с ОКС. ОКС — острый коронарный синдром; ОКСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST.

отока и сроки реперфузии. Практически всем больным (кроме трех) в 1-й группе была проведена реперфузионная терапия, поэтому анализ проводился только в зависимости от времени реперфузии. Достижение реперфузии инфаркт-связанной артерии (ИСА) оценивали на основании косвенных признаков ЭКГ (снижение сегмента ST на $\geq 50\%$) или ангиографических критериев (кровоток ТИМ1 1–3).

Больные были разделены на подгруппы в зависимости от сроков достижения реперфузии ИСА: до 4 ч и позднее 4 ч от начала болевого синдрома. При анализе динамики маркеров воспаления и NT-proBNP в зависимости от сроков коронарной реперфузии выявлены определенные различия. Оказалось, что исходные концентрации противовоспалительного ИЛ-10 были выше у больных с ранней реперфузией (86,2 и 34,8 пг/мл соответственно, $p=0,05$). Обратная зависимость наблюдалась для CD40L (8,6 и 12,7 нг/мл, $p=0,05$) и NT-proBNP (305 и 669 пг/мл, $p=0,05$) (рис. 3). В подгруппу с ранней реперфузией ИСА в основном вошли больные с догоспитальной ПЛТ. Согласно полученным нами результатам, исходные уровни ИЛ-10 у больных после догоспитального лечения составили 102 пг/мл, а

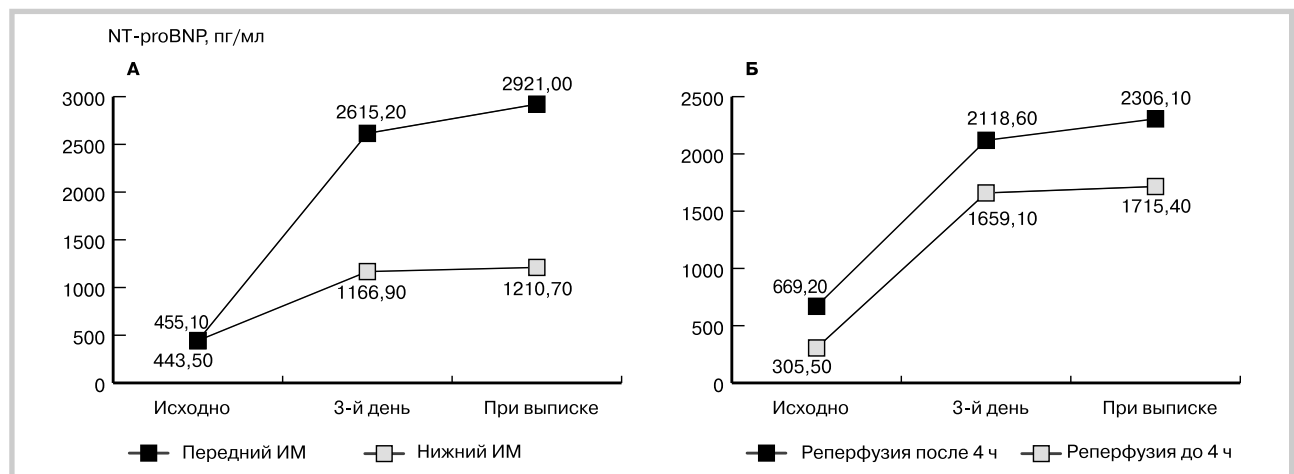


Рис. 3. Динамика концентрации NT-proBNP в зависимости от локализации инфаркта миокарда (А) и сроков реперфузии ИСА (Б). ИМ — инфаркт миокарда; ИСА — инфаркт-связанная артерия.

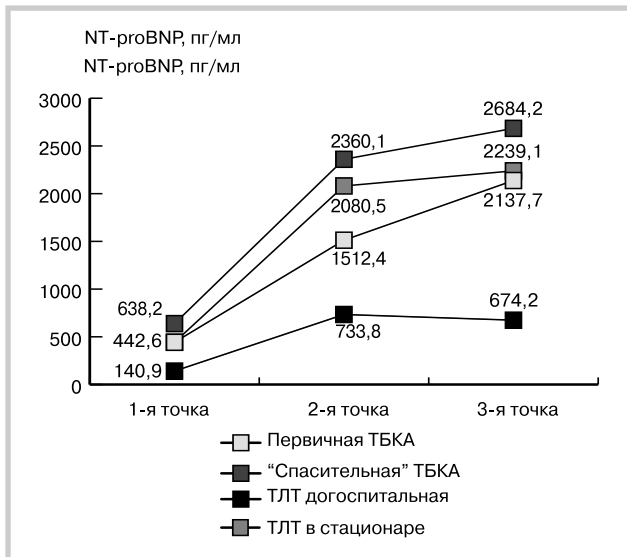


Рис. 4. Динамика концентрации NT-proBNP в зависимости от тактики лечения больных с ОКСТ.

ОКСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST; ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика; ТЛТ — тромболитическая терапия.

у больных, поступивших без ТЛТ, — 25 пг/мл ($p=0,03$). В подгруппе с догоспитальной ТЛТ уровень NT-proBNP ниже по сравнению с таковым у остальных больных (141 и 543 пг/мл соответственно, $p=0,05$). В этой же подгруппе больных концентрация NT-proBNP оставалась ниже и в дальнейшем. В подгруппе с догоспитальной ТЛТ оказались самыми ранними сроками реперфузии ИСА (4,2 ч). При реперфузионном лечении, начатом в стационаре, продолжительность периода до достижения реперфузии становилась дольше (при первичной ТБКА — 4,8 ч, ТЛТ в стационаре — 5,2–1 ч). Наибольший срок до восстановления коронарного кровотока был в подгруппе подготовленной ТБКА и составил 7,7 ч. Это нашло отражение в динамике концентрации NT-proBNP. Максимальные уровни NT-proBNP при выписке отмечены в подгруппе подготовленной ТБКА (2674 пг/мл) по сравнению с

такowymi у больных с первичной ТБКА (1284 пг/мл) и ТЛТ в стационаре (2136 пг/мл; рис. 4). Различия между группами были недостоверными. Подгруппа со "спасительной" ТБКА состояла из больных с неэффективной ТЛТ и поздними сроками коронарной реперфузии. Исходная концентрация NT-proBNP почти не зависела от локализации ИМ (455 пг/мл при переднем и 443 пг/мл — при нижнем), тогда как в дальнейшем при переднем ИМ уровень NT-proBNP был почти в 2,5 раза выше, чем при нижнем ИМ (на 3-и сутки 2615 и 1167 пг/мл, $p=0,02$; при выписке — 2921 и 1211 пг/мл, $p=0,03$; см. рис. 3А).

Больные с ОКБПСТ. Во 2-й группе выявлены различия по динамике маркеров воспаления и NT-proBNP в зависимости от наличия некроза миокарда. Наиболее выраженные различия наблюдались в динамике уровней СРБ, ИЛ-6 и NT-proBNP. Так, уровень СРБ при поступлении составил 2,4 и 8,7 мг/л ($p=0,02$) в случае нестабильной стенокардии (НС) и мелкоочагового ИМ соответственно (рис. 5). Уровни СРБ при выписке также достоверно различались (3,4 и 6,2 мг/л соответственно, $p=0,02$). Исходный уровень ИЛ-6 у больных с мелкоочаговым ИМ был почти в 5 раз выше, чем у больных с НС (25,5 и 6,7 пг/мл соответственно, $p=0,03$). Однако в динамике концентрация маркера у больных с интрамуральным ИМ снизилась и при выписке значительных различий показателя между больными с мелкоочаговым ИМ и НС не было (на 3-й день 16,4 и 6,7 пг/мл, $p=0,03$; при выписке — 10,9 и 9,9 пг/мл).

Концентрация NT-proBNP при поступлении приблизительно была одинаковой как у больных с НС, так и с мелкоочаговым ИМ (796 и 704 пг/мл, см. рис. 5). В дальнейшем при НС уровень NT-proBNP значительно снизился, при интрамуральном ИМ тенденция к снижению показателя была выражена в меньшей степени, и при выписке отмечались достоверные различия между группами (619 и 332 пг/мл, $p=0,03$).

Динамика маркеров воспаления и NT-proBNP при разных вариантах лечения больных во 2-й группе также имела определенные особенности. По сравнению с консервативной терапией проведение ТБКА

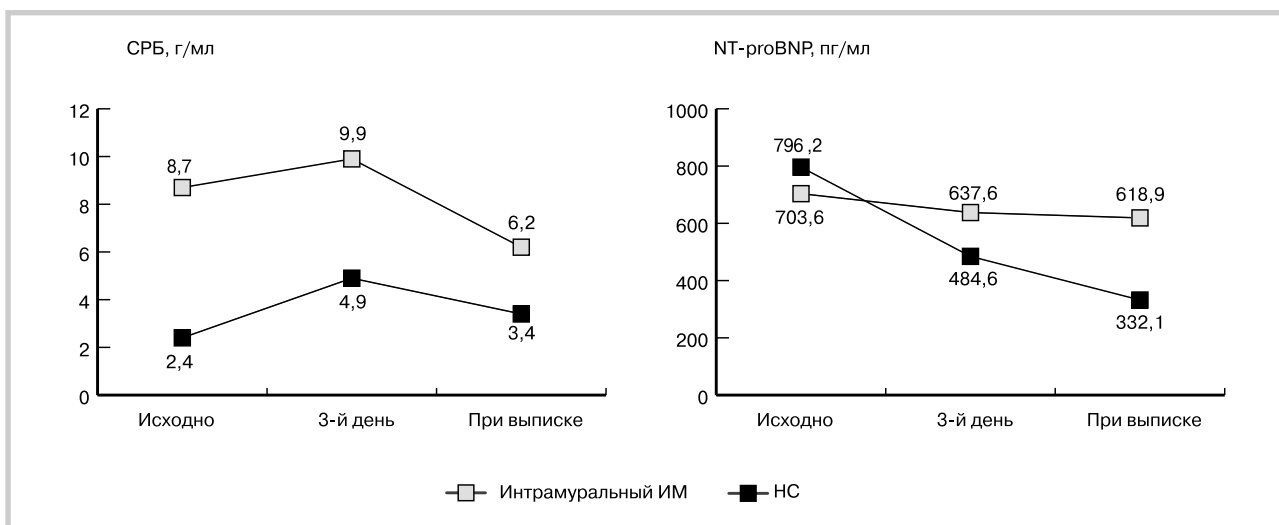


Рис. 5. Динамика уровней СРБ и NT-proBNP при НС и мелкоочаговом ИМ.

СРБ — С-реактивный белок; НС — нестабильная стенокардия; ИМ — инфаркт миокарда.

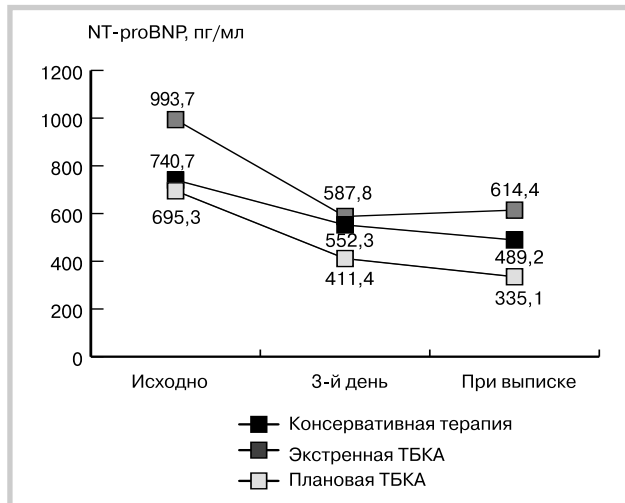


Рис. 6. Динамика концентрации NT-proBNP при ОКСБПСТ в зависимости от тактики лечения.

ОКСБПСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST; ТБКА — транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика.

способствовало большему снижению уровня СРБ и фибриногена за время пребывания больных в стационаре (СРБ при выписке 6,3 и 3,6 мг/л соответственно, $p=0,05$, фибриноген при выписке 3,8 и 2,5 мг/л соответственно, $p=0,06$). В отношении остальных маркеров воспаления достоверных различий в зависимости от разных вариантов лечения выявлено не было.

Во 2-й группе снижение уровня NT-proBNP за период пребывания в стационаре более выражено у больных, которым наряду с активной медикаментозной терапией проведена плановая ТБКА (рис. 6).

Обсуждение

Маркеры воспаления при ОКСБПСТ. Во 2-й группе исходная концентрация СРБ и ИЛ-6 оказалась выше, чем в 1-й. Принимая во внимание отсроченную экскрецию СРБ и ИЛ-6 (8 и 10 ч соответственно) после какого-либо стимула (тромбоз, инфекция, повреждение и др.), исходные значения этих маркеров можно считать характеристикой воспалительного фона, на котором развился ОКС. Следует отметить, что в обеих группах не было больных, принимавших до начала приступа противовоспалительные препараты или статины. Таким образом, исходные уровни маркеров воспаления не были изменены под действием лекарственных препаратов. В дальнейшем, со 2-х суток заболевания, всем больным к лечению добавлялись препараты из группы статинов: симвастатин в дозе 10–20 мг/сут или аторвастатин в дозе 10–20 мг/сут в зависимости от уровня липидов крови.

Согласно протоколу исследования, во 2-ю группу были включены больные с высоким риском, с ишемическими изменениями на ЭКГ либо с повышенным уровнем маркеров некроза миокарда. Эти больные нуждаются в особенно активном лечении. За время пребывания в стационаре на фоне активной антиангинальной, антитромботической терапии, а также лечения статинами во 2-й группе концентрация СРБ и ИЛ-6 снизилась. По нашим данным, инвазивное лечение способствует большему снижению уровня СРБ к

моменту выписки, по сравнению с таковым на фоне только консервативной терапии.

NT-proBNP при ОКС. По нашим данным, исходные концентрации NT-proBNP у больных с ОКСБПСТ выше, чем у больных с ОКССТ. Аналогичные данные получили М. Weber и соавт. при анализе концентрации NT-proBNP у 765 больных с ОКС [12]. Согласно результатам этого исследования, наиболее высокие концентрации NT-proBNP при поступлении были у больных с мелкоочаговым ИМ по сравнению с таковыми у больных с ОКССТ и с НС (912, 262 и 182 пг/мл соответственно, $p<0,001$). При повторном определении через 24 ч концентрации NT-proBNP при мелкоочаговом и крупноочаговом ИМ сравнивались. Такой результат авторы объяснили предшествующим эпизодом нестабильности у больных с мелкоочаговым ИМ. Аналогичные результаты наблюдались в крупном исследовании, включающем 1756 больных с ОКС [13].

Концентрация NT-proBNP значительно увеличивается именно в первые сутки после начала заболевания [14]. По нашим данным, больные с ОКССТ поступали в стационар в более ранние сроки. Так, число больных, поступивших позднее 6 ч, в группе ОКССТ составило только 17%, тогда как при ОКСБПСТ — 44,3%. Поэтому мы объяснили различия в исходной концентрации NT-proBNP более поздними сроками поступления больных с ОКСБПСТ. Однако это не согласуется с результатами А. Ogawa и соавт., которые сравнивали уровень NT-proBNP у больных с ОКС, поступивших в одинаковые сроки. Концентрация NT-proBNP составила 758 пг/мл при ОКСБПСТ и 258 пг/мл при ОКССТ. Уже через 3 ч после начала заболевания в группе больных с ОКСБПСТ концентрация NT-proBNP была выше, чем при ОКССТ [15]. При сопоставлении уровней NT-proBNP у больных, поступивших позднее 6 ч от начала заболевания, различий между группами выявлено не было. Полученные нами уровни NT-proBNP соответствуют данным А. Ogawa и соавт. (761 и 451 пг/мл соответственно). Авторы считают, что повышение концентрации NT-proBNP отражает не столько степень повреждения миокарда, сколько объем ишемизированного миокарда. Поэтому при ОКСБПСТ в первые часы заболевания этот показатель может быть выше и может отражать повторные эпизоды безболевой или симптоматичной ишемии, развившиеся в последние часы или дни.

В группе с ОКСБПСТ было больше больных с многососудистым атеросклерозом. Как известно, концентрация натрийуретических пептидов коррелирует с количеством стенозированных сосудов. Так, в работе А. Sahinparislan и соавт. изучалась связь между уровнем BNP, количеством пораженных артерий и степенью их сужения у больных со стабильной стенокардией. Концентрация BNP у больных с гемодинамически значимыми сужениями была существенно выше, чем у пациентов со стенозами менее 50% ($99,7\pm 55,4$ и $64,8\pm 29,5$ пг/мл соответственно). Анализ уровня BNP в группе с гемодинамически значимыми стенозами позволил выявить, что он повышается в зависимости от количества измененных сосудов ($p=0,02$), отражая размер области ишемии. Так, у больных с поражением одного сосуда концентрация BNP составила $77,9\pm 34,9$ пг/мл, а при поражении 2

и 3 сосудов — $109,3 \pm 67,9$ и $113,3 \pm 48,1$ пг/мл соответственно [16]. Таким образом, исходно высокий уровень NT-proBNP во 2-й группе может являться следствием большего числа больных с многососудистым поражением по сравнению с таковым в 1-й группе.

За время пребывания больных в стационаре вследствие уменьшения выраженности ишемии концентрация NT-proBNP в группе ОКСБПСТ снизилась, а процессы ремоделирования миокарда при крупноочаговом ИМ находились на начальном этапе, и уровень NT-proBNP нарастает. Такая динамика иллюстрирует чувствительность теста для выявления как ишемии, так и дисфункции миокарда при крупноочаговом ИМ. По-видимому, анализируя степень снижения концентрации NT-proBNP при ОКСБПСТ, можно оценить эффективность консервативного и инвазивного лечения.

У больных в группе ОКСБПСТ концентрация NT-proBNP после проведения ТБКА стала ниже, чем у больных, получающих консервативную терапию. По-видимому, это является следствием более полного антиишемического эффекта. У больных с полной реваскуляризацией к моменту выписки уровень NT-proBNP оказался ниже, чем у больных с признаками резидуальной ишемии ($538,7 \pm 234,8$ и $756 \pm 367,9$ пг/мл, $p > 0,05$). Таким образом, снижение уровня NT-proBNP может рассматриваться как характеристика степени ишемии и успешности проведенного лечения.

У больных с ОКСБПСТ, перенесших экстренную ТБКА, исходная концентрация NT-proBNP была выше, чем у остальных больных. После процедуры показатель существенно снизился, хотя уровни NT-proBNP в течение всего периода наблюдения сохранялись повышенными.

Маркеры воспаления при ОКССТ. При ОКССТ максимальная концентрация СРБ наблюдалась на 3-и сутки заболевания, к выписке этот показатель снижался. В работе N. Brunetti и соавт. проводилось сравнение динамики уровня СРБ за время пребывания в стационаре у больных с ОКССТ и с ОКСБПСТ [17]. В группе больных с ОКССТ отмечалось 3–4-кратное увеличение концентрации СРБ через 36–48 ч от момента поступления с последующим постепенным снижением. В группе ОКСБПСТ колебания этого показателя были незначительными. Пиковая концентрация СРБ при крупноочаговом ИМ оказалась прогностически значимой, как в период пребывания больных в стационаре, так и при 6-месячном наблюдении. Прогностическая ценность концентрации СРБ при ОКССТ в настоящее время активно изучается. По данным N. Dimitrievic и соавт., повышенный уровень СРБ через 24–72 ч от начала острого ИМ соответствует повышению риска неблагоприятных событий в 8 раз в течение 12 мес наблюдения. По данным В. Scirica и соавт., исходный уровень СРБ — важный критерий прогноза при ОКССТ [18]. Другое мнение представлено Р. Steg и соавт., по результатам исследования которых, прогностическая значимость уровня СРБ, определенного при выписке, не существенна [19].

Степень повышения концентрации СРБ при ОКСБПСТ обусловлена величиной зоны ишемии, тяжестью атеросклеротических и воспалительных изменений в коронарных сосудах [20]. Резкое увеличе-

ние концентрации СРБ при крупноочаговом ИМ, возможно, связано с большей областью повреждения и некроза миокарда, приводящей к активации воспаления. Однако, в отличие от маркеров некроза (креатинфосфокиназа, тропонин), повышение уровня СРБ лишь частично связано с объемом повреждения. Достоверного влияния различий в тактике лечения и сроков коронарной реперфузии на динамику уровня СРБ и ИЛ-6 у больных в группе ОКССТ не наблюдалось.

Концентрация ИЛ-10 у больных с ОКССТ значительно выше, чем у больных с ОКСБПСТ. Аналогичные результаты получены D. Tziakas и соавт. [21]. ИЛ-10 обладает противовоспалительными свойствами, стимулирует синтез ингибиторов ФНО- α , чем, возможно, объясняется мощный выброс ИЛ-10 при крупноочаговом ИМ. В экспериментальных моделях ИМ экспрессия ИЛ-10 была выявлена в области поврежденной мышцы сердца. Дополнительное введение ИЛ-10 перед реперфузией ИСА способствовало снижению степени инфильтрации нейтрофилами зоны некроза, уменьшению концентрации креатинфосфокиназы и ФНО- α . У ИЛ-10-дефицитных мышей наблюдались обратные эффекты, а также отмечено повышение летальности [22]. По-видимому, ИЛ-10 оказывает мощное местное противовоспалительное действие и уменьшает выраженность реперфузионного повреждения.

Согласно результатам нашего исследования, раннее восстановление коронарного кровотока приводит к более выраженному противовоспалительному ответу, определенному по уровню ИЛ-10. Исходная концентрация ИЛ-10 была достоверно выше у больных с ранней реперфузией и после догоспитальной ТЛТ. Как показано в многоцентровых исследованиях, именно раннее восстановление коронарного кровотока улучшает прогноз у больных с ОКССТ. По нашим данным, у больных, которым реперфузионная терапия начата в стационаре, уровень ИЛ-10 одинаков независимо от способа восстановления коронарного кровотока.

Иная картина наблюдалась при исследовании NT-proBNP. У больных с ранней коронарной реперфузией после догоспитальной ТЛТ уровень NT-proBNP в течение всего периода стационарного лечения был достоверно ниже, чем в остальных группах. Это можно объяснить меньшей зоной поражения миокарда после успешно проведенной ранней реперфузионной терапии. Наиболее высокие концентрации NT-proBNP наблюдались у больных со "спасительной" ТБКА. Эту группу составляли пациенты после неуспешной ТЛТ и с более поздними сроками коронарной реперфузии. Более чем у 50% больных был передний ИМ и имелись симптомы сердечной недостаточности. Концентрация NT-proBNP при ИМ передней локализации значительно превышала таковую при поражении нижней стенки ЛЖ. Такое различие может быть объяснено тем, что при переднем ИМ область поражения обычно больше, снижение сократительной функции и процессы ремоделирования ЛЖ более выражены. По-видимому, именно тяжелый контингент больных отражает такие изменения NT-proBNP при "спасительной" ТБКА. Начатая одновременно реперфузионная терапия, как ТЛТ, так и ТБКА в дальнейшем приводит к одинаковой динамике показателя при разных методах лечения. По данным литературы, уровень NT-

проBNP ценен как для краткосрочного, так и долгосрочного прогноза. При многофакторном анализе в исследовании N. Galvani оказалось, что повышение уровня NT-проBNP при поступлении в стационар увеличивает относительный риск смерти в течение 30 дней наблюдения от 2 до 7 раз (в зависимости от повышения) [13].

Выводы

1. У больных с острым коронарным синдромом исходный уровень маркеров воспаления выше, чем в группе контроля. При остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST исходный уровень маркеров воспаления (интерлейкин-6, С-реактивный белок) ниже, чем при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Исходная концентрация противовоспалительного интерлейкина-10 достоверно выше у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST.

2. Раннее восстановление коронарного кровотока (менее 4 ч от начала болевого синдрома) при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST приводит к более выраженному противовоспалительному ответу.

3. При остром коронарном синдроме исходная концентрация NT-проBNP значительно выше, чем при стабильной стенокардии и в группе контроля. За период пребывания в стационаре в группе больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST уровень NT-проBNP повышается, тогда как у больных с острым коронарным синдромом без повышения сегмента ST снижается.

4. При раннем восстановлении коронарного кровотока (менее 4 ч от начала болевого синдрома) у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST дисфункция миокарда левого желудочка менее выражена (ниже уровень NT-проBNP).

5. У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST за период пребывания в стационаре уровень маркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, фибриноген) снижается. При инвазивном лечении (транслюминальная баллонная ангиопластика) пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST уровень С-реактивного белка и фибриногена снижается в большей степени, чем при консервативной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Libby P. Inflammation: a common pathway in cardiovascular diseases. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2003;8:2.
2. Armstrong E., Morrow D., Sabatine M. Inflammatory Biomarkers in Acute Coronary Syndromes. Part I: Introduction and Cytokines. *Circulation* 2006;113:e72–e75.
3. Biasucci L.M., Vitelli A., Liuzzo G. et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996;94:874–877.
4. Aukrust P., Muller A., Ueland T. et al. Enhanced Levels of Soluble and Membrane-bound CD40ligand in Patients with Unstable Angina. *Circulation* 1999;100:614–620.
5. Smith D., Irving S., Sheldon J. et al. Serum Levels of the Inflammatory Cytokine Interleukin-10 are Decreased in Patients with Unstable Angina. *Circulation* 2001;104:746–749.
6. de Lemos J., Morrow D., Bentley J. et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2001;345:1014–1021.
7. James S., Lindahl B., Siegbahn A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
8. McDowell G., Shaw C., Buchanan K. et al. The natriuretic peptide family. *Eur J Clin Invest* 1995;25:291–298.
9. Richards A., Nicholls M., Yandle T. et al. Plasma N-terminal Pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. *Circulation* 1998;97:1921–1929.
10. Bassan R., Pötsch A., Maisel A. et al. B-type natriuretic peptide a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2005;26:234–240.
11. Hama N., Itoh H., Shirakami G. et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558–1564.
12. Weber M., Kleine C., Keil E. et al. Release pattern on N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res* 2006;95:5270–5280.
13. Galvani M., Ottani F., Oltrona L. et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value. *Circulation* 2004;110:128–134.
14. Morita E., Yasue H., Yoshimura M. et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82–91.
15. Ogawa A., Seino Y., Yamashita T. et al. Difference in elevation of N-terminal proBNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2006;70:1372–1378.
16. Sahinarslan A., Cengel A., Okyay K. et al. B-type natriuretic peptide and extent of lesion on coronary angiography in stable coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 2005;16:225–229.
17. Brunetti N., Troccoli R., Correale M. et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. *Int J Cardiol* 2006;109:248–256.
18. Scirica B., Morrow D., Cannon C. et al. Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chemistry* 2007;53:1800–1807.
19. Steg P., Ravauud P., Tedgui A. et al. Discharge C-Reactive Protein and 1-year Outcome After Acute Coronary Syndromes. *Am J Med* 2006;119:684–692.
20. Lagrand W., Visser C., Hermens W. et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor — more than epiphenomenon. *Circulation* 1999;100:96–102.
21. Tziakas D., Chalakias G., Hatzinikolaou H. et al. Antiinflammatory cytokine profile in acute coronary syndromes: behavior of interleukin-10 in association with serum metalloproteinases and proinflammatory cytokines. *Int J Cardiol* 2003;92:169–175.
22. Yang Z., Zingarelli B., Szabo C. Crucial role of Endogenous Interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2000;101:1019–1026.

Получила 26.02.08

Первые результаты открытого многоцентрового рандомизированного клинического исследования по применению препарата акридилол в комбинированной терапии у больных артериальной гипертонией и ожирением или сахарным диабетом 2-го типа (АККОРД)

С.А. ШАЛЬНОВА, С.Ю. МАРЦЕВИЧ, А.Д. ДЕЕВ, Ю.В. ЛУКИНА, Р.Г. ОГАНОВ от имени участников исследования

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101953 Москва, Петроверигский пер., 10

First Results of Open Randomized Clinical Study of Acridilol in Combination Therapy of Patients With Arterial Hypertension and Obesity or Type 2 diabetes (Mellitus-Open Multicenter Clinical Study ACCORD)

S.A. SHALNOVA, S.YU. MARTSEVITCH, A.D. DEEV, YU.V. LUKINA, R.G. OGANOV, on Behalf of Study Participants

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

Цель исследования состояла в оценке эффективности и безопасности карведилола у пациентов с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ), страдающих ожирением и/или компенсированным сахарным диабетом (СД) 2-го типа. В рандомизированном сравнительном открытом исследовании, проводимом в параллельных группах, участвовали 592 пациента, страдающих мягкой и умеренной АГ в сочетании с СД и/или ожирением. Путем рандомизации больные были распределены в 2 группы. В основной группе ($n=291$) после вводного периода отмены получаемых ранее β -адреноблокаторов наряду с антигипертензивной терапией пациенты принимали в течение 24 нед карведилол. В контрольной группе ($n=301$) в течение 24 нед пациенты получали прежнюю антигипертензивную терапию, коррекция которой допускалась только на первом визите. Эффективность гипотензивной терапии оценивали во время визитов к врачу каждые 2 нед на протяжении всего исследования. В начале и в конце исследования проводили оценку биохимических параметров углеводного и липидного обмена, регистрировали электрокардиограмму в 12 отведениях, оценивали статус тревоги и депрессии. На фоне лечения у пациентов обеих групп выявлено значительное снижение гемодинамических показателей: систолического артериального давления (АД), диастолического АД и частоты сердечных сокращений; различия между группами к 24-й неделе лечения были статистически значимыми. К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 96,8% больных основной группы и у 88% пациентов контрольной ($p<0,001$). В обеих группах отмечалась положительная динамика показателей тревожно-депрессивного статуса пациентов, причем терапия карведилолом приводила к статистически значимому ($p=0,01$) улучшению статуса депрессии по сравнению с контрольным лечением. Кроме того, у пациентов обеих групп значительно уменьшилась необходимость в госпитализации: в основной группе число госпитализаций сократилось в 5 раз ($p<0,0001$), в контрольной группе — в 3 раза ($p<0,0001$). Во время исследования зарегистрированы 32 случая побочных эффектов: 17 — на фоне терапии карведилолом и 15 — на фоне контрольного лечения ($p=0,58$), однако большинство из них были слабой или умеренной степени выраженности. Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и безопасность карведилола у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: акридилол, артериальная гипертония, пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, целевой уровень АД.

Aim. To study efficacy and safety of a preparation of carvedilol Acridilol (Akrikhin, Russia) in patients with mild and moderate arterial hypertension (AH) and obesity and/or compensated type 2 diabetes mellitus (DM). *Material and methods.* Patients ($n=592$) suffering from mild to moderate AH in combination with DM and/or obesity participated in a randomized comparative open study with parallel groups. By means of randomization these patients were distributed into 2 groups: patients of group 1 ($n=291$) after washout period following withdrawal of previously taken β -blockers received acridilol for 24 weeks together with other antihypertensive therapy. In control group 2 ($n=301$) stable antihypertensive therapy was carried out during 24 weeks. Efficacy of hypotensive therapy was assessed during visits to physicians every 2 weeks throughout the whole study. At the beginning and in the end of the study we conducted assessment of biochemical parameters of carbohydrate and lipid metabolism, registered 12-lead ECG, and assessed status of anxiety and depression. *Results of the study.* At the background of the conducted treatment in patients of both groups significant lowering of hemodynamic parameters (systolic and diastolic BP and heart rate) was revealed, differences between groups by the 24-th week were statistically significant. By the end of the study target BP level was achieved in 96.8% of patients in carvedilol group and in 88% of patients of control group ($p<0.001$). In both groups positive dynamics of parameters of anxiety-depression status of patients was noted while therapy with carvedilol (acridilol) led to statistically significant ($p=0.01$) improvement of status of depression compared with control treatment. Also necessity in hospitalization significantly decreased in patients of both groups: number of hospitalizations declined 5 times in acridilol group ($p<0.0001$) and 3 times in control group ($p<0.0001$). During the study 32 cases of adverse effects were registered: 17 at the background of therapy with acridilol and 15 at the background of control treatment ($p=0.58$), however most of them were of weak or moderate degree of severity. *Conclusion.* The results obtained demonstrate high efficacy and safety of the preparation of carvedilol acridilol in patients with combination pathology, high metabolic risk, and high risk of cardiovascular complications.

Key words: acridilol; arterial hypertension; patients with high metabolic risk; target BP level.

Достижение целевого уровня артериального давления (АД), предупреждение поражения органов-

мишеней, улучшение качества жизни являются важными задачами антигипертензивной терапии. Кроме того, достижение целевого уровня АД — одно из достоверных критериев эффективности проводимого лечения. Однако монотерапия часто не позволяет достичь снижения АД до целевого уровня. Так, в

© Коллектив авторов, 2008

© Кардиология, 2008

Kardiologiya 2008; 8:28—33

исследованиях HOT, UKPDS целевое давление было достигнуто более чем у 90% пациентов, однако это оказалось возможным только при использовании комбинации антигипертензивных препаратов [1–3].

β -Адреноблокаторы являются одними из основных препаратов, используемых при лечении артериальной гипертензии (АГ), в том числе в составе комбинированной терапии. Однако применение препаратов этой группы ограничено целым рядом их побочных эффектов. Среди них — неблагоприятное влияние (особенно неселективных β -адреноблокаторов) на углеводный и липидный обмен. Даже современные селективные β -адреноблокаторы могут оказывать неблагоприятное влияние на выделение инсулина и толерантность к углеводам, маскировать ранние симптомы гипогликемии, при этом иногда требуется коррекция доз сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом (СД). Некоторые β -адреноблокаторы могут вызывать повышение уровня триглицеридов крови, увеличение массы тела, о чем указано в аннотации к этим лекарственным средствам [4]. Отрицательные метаболические эффекты особенно нежелательны у лиц с нарушениями липидного и углеводного обмена. Часто у таких пациентов отмечаются избыточная масса тела, нарушение толерантности к углеводам, клинически проявляющийся СД и т.д.

Препарат, оказывающий сочетанное неселективное β - и α -адреноблокирующее действие — карведилол — метаболически нейтрален. Оценка эффективности карведилола проводилась в основном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (исследования ВЕТАСАР, BRING-UP, COMET, МОСНА) [5–8]. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и безопасности карведилола (акрилолора ОАО "АКРИХИН", Россия) у пациентов с мягкой и умеренной АГ, страдающих ожирением и/или компенсированным СД 2-го типа.

Материал и методы

В рандомизированном сравнительном открытом исследовании продолжительностью 24 нед, проводившемся в параллельных группах, принимали участие врачи из 22 городов России. Всего в исследование были включены 592 пациента с мягкой и умеренной АГ, страдающих ожирением и/или компенсированным СД 2-го типа. Случайным образом были сформированы 2 группы — основная и контрольная.

Критериями включения в исследование были возраст старше 18 лет, наличие мягкой или умеренной АГ (АД более 139/89 мм рт.ст. и менее 179/109 мм рт.ст.) и ожирения (окружность талии — ОТ >102 см у мужчин и ОТ >88 см у женщин и/или индекс массы тела — ИМТ ≥ 30 кг/м²) или компенсированного СД 2-го типа, отсутствие антигипертензивной терапии или прием 1–2 антигипертензивных препаратов любых классов.

Женщины детородного возраста участвовали в исследовании при наличии отрицательного теста на беременность или при согласии применять надежные методы контрацепции.

В исследование не включали пациентов с симптоматической АГ, застойной сердечной недостаточностью

(III–IV функционального класса по классификации NYHA), пороками сердца, обструктивной кардиомиопатией, острым инфарктом миокарда, инфарктом миокарда давностью менее 3 мес, с поражениями печени, почек, нестабильной стенокардией, стенокардией напряжения III–IV функционального класса, атрио-вентрикулярной блокадой II–III степени, синоаурикулярной блокадой; бронхиальной астмой, СД 1-го типа или с декомпенсированным СД 2-го типа, с выраженными нарушениями периферического кровообращения, повышенной чувствительностью к карведилолу.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий. Каждый больной перед началом исследования подписал информированное согласие на участие в нем.

В день каждого визита пациенты не принимали антигипертензивные препараты. При первом посещении пациентом клиники проводили сбор анамнеза, на всех визитах измеряли АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) после 10-минутного отдыха в положении сидя. В качестве результирующего АД принимали среднее значение из трех измерений, проведенных через каждые 2 мин в положении сидя. У пациентов, включаемых в исследование, среднее АД в положении сидя было более 139/89 мм рт.ст. и менее 179/109 мм рт.ст. до приема гипотензивных препаратов. У всех пациентов измеряли массу тела (в одежде, без обуви), ОТ, рассчитывали ИМТ = масса тела (кг)/рост² (м).

Все пациенты заполняли вопросник "Госпитальная шкала тревоги и депрессии".

Рандомизация в группы проводилась методом генерации случайных чисел с сохранением паритета последовательности в каждом квартете. Пациенты основной группы в течение 24 нед продолжали прием назначенных ранее антигипертензивных препаратов (за исключением β -адреноблокаторов) с добавлением карведилола. Контрольная группа в течение всего времени исследования получала обычную антигипертензивную терапию.

Пациентам, распределенным в основную группу и принимавшим β -адреноблокаторы, в течение вводного периода (7 дней) препараты этой группы отменяли по схеме. В остальных случаях вводного периода не было (визит скрининга и рандомизации проводился в один день). Первоначальная доза карведилола составляла 12,5 мг/сут при двукратном приеме по 6,25 мг. В случае, если целевое АД через 2 нед лечения с добавлением карведилола не было достигнуто, на первом визите дозу его увеличивали до 25 мг/сут (по 12,5 мг 2 раза в день). При необходимости антигипертензивную терапию корректировали и в контрольной группе.

Целью лечения было достижение целевого уровня АД <140/90 мм рт.ст.

На всех визитах пациентам трижды измеряли АД в положении сидя, определяли ЧСС с вычислением среднего значения; начиная с первого визита регистрировали побочные эффекты терапии, определяли приверженность к лечению в группе с добавлением карведилола. На первом и последнем визитах у всех пациентов оценивали тревогу и депрессию по специальной госпитальной шкале.

В начале и конце исследования (на визитах 0 и 6) у больных регистрировали ЭКГ, выполняли биохими-

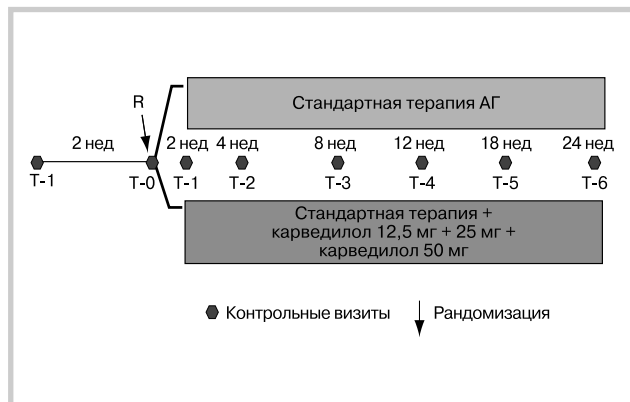


Рис. 1. Схема исследования.

ческое исследование крови с определением следующих показателей: ОХС, ТГ, ХС ЛВП, глюкоза, гликозилированный гемоглобин, K^+ , Na^+ (схема исследования представлена на рис. 1).

Статистический анализ данных проводили с помощью системы статистического анализа и извлечения информации — SAS (версия 6.12).

Сопутствующее лечение. В основной группе не разрешалось применение β -адреноблокаторов. Любое сопутствующее лечение, которое больной получал на момент включения в исследование или назначенное во время исследования, указывалось в индивидуальной карте пациента.

Результаты

Из включенных в исследование АККОРД 592 пациентов с мягкой и умеренной АГ, ожирением и/или компенсированным СД 2-го типа 582 (98,5%) полностью завершили его согласно протоколу.

Путем рандомизации 291 (49,2%) пациент был распределен в основную группу, а 301 (50,8%) — в контрольную. Статистически значимых различий между пациентами обеих групп по возрасту, антропометрическим данным, гемодинамическим параметрам, наличию факторов риска на начало лечения обнаружено не было (табл. 1).

При анализе терапии, которую пациенты получали до включения в исследование, оказалось, что на момент включения в исследование примерно 18% не получали никакой терапии, больше 50% лечились неэффективно (целевой уровень АД не был достигнут). Исходное распределение классов лекарственных препаратов, использованных в двух группах, представлено в табл. 2. Чаще всего у данного контингента больных для лечения использовались ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и диуретики. Остальные классы препаратов, за исключением β -адреноблокаторов, применялись значительно реже. β -Адреноблокаторами исходно чаще лечились пациенты контрольной группы. Коррекция антигипертензивной терапии в ходе исследования значительно чаще проводилась в группе контроля. Так, в основной группе в основном проводили титрование дозы карведилола, в группе контроля дополнительно назначали препараты других классов

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Основная группа ($M \pm m$)	Контрольная группа ($M \pm m$)	<i>p</i>
Возраст, годы	55,3 \pm 0,6	56,0 \pm 0,6	0,4
Пол: м/ж	90/201	86/215	0,5
САД, мм рт.ст.	156,6 \pm 0,6	155,5 \pm 0,6	0,1
ДАД, мм рт.ст.	95,0 \pm 0,4	94,1 \pm 0,4	0,1
ЧСС, уд/мин	78,1 \pm 0,5	78,2 \pm 0,5	0,9
Длительность АГ, годы	10,4 \pm 0,5	10,1 \pm 0,1	0,6
ИМТ, кг/м ²	34,4 \pm 0,3	33,6 \pm 0,3	0,1
СД, %	33,3	31,2	0,8
Курение, %	22,7	21,3	0,6
Гиперлипидемия, %	42,3	49,2	0,2
Гипертрофия ЛЖ, %	60,1	60,3	0,9
Протеинурия, %	4,8	4,7	0,4
Заболевания сердца, %	40,6	41,2	0,9
Заболевания почек, %	2,1	3,0	0,8
ЦВЗ, %	4,5	6,0	0,5

Примечание. $M \pm m$ — среднее значение \pm ошибка среднего; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ЛЖ — левый желудочек; ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания.

Таблица 2. Исходная антигипертензивная терапия в исследуемых группах

Группа препаратов	Основная группа	Контрольная группа	<i>p</i>
Диуретики	121	110	0,2
β -Адреноблокаторы	50	83	0,02
Ингибиторы АПФ	183	172	0,2
Антагонисты кальция	51	58	0,6
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	15	19	0,6
Центрального действия	4	5	0,8
Спазмолитики	3	2	0,6
Другие	16	19	0,7

Примечание. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

и осуществляли их замену. Количество дополнительных назначаемых или заменяемых препаратов в данной группе было достоверно выше, чем в основной группе (2,1 против 2,7; $p < 0,001$). Среди препаратов дополнительно назначаемых классов следует отметить ингибиторы АПФ (71,8% против 48,1%), антагонисты кальция (28,5% против 14,4%) и диуретики (61,1% против 34,4%).

На фоне лечения у пациентов обеих групп выявлено значительное снижение гемодинамических показателей: САД, ДАД и ЧСС (рис. 2—4). В обеих группах отмечено достоверное снижение АД по сравнению с исходным. Через 24 нед терапии САД снизилось на 31,3 \pm 0,8 мм рт.ст. в основной группе и на 23,6 \pm 0,7 мм рт.ст. в контрольной ($p < 0,0001$), ДАД — соответственно на 15,8 \pm 0,3 и 13,6 \pm 0,3 мм рт.ст. ($p < 0,001$). Максимальное снижение ЧСС отмечено в конце исследования в обеих группах; оно составило

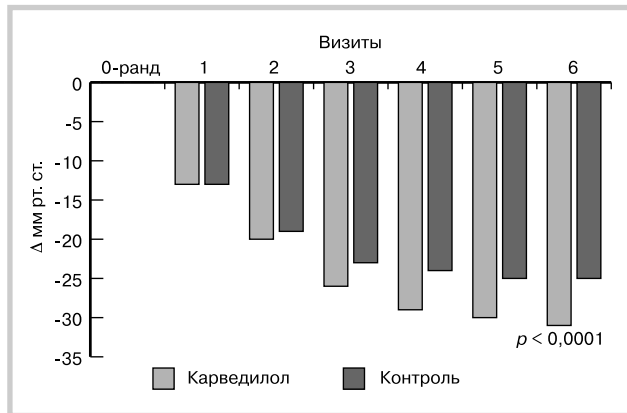


Рис. 2. Динамика САД в исследуемых группах.
САД — систолическое артериальное давление.

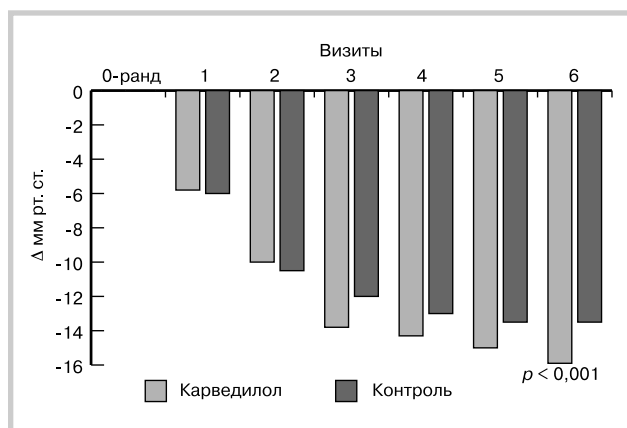


Рис. 3. Динамика ДАД в исследуемых группах.
ДАД — диастолическое артериальное давление.

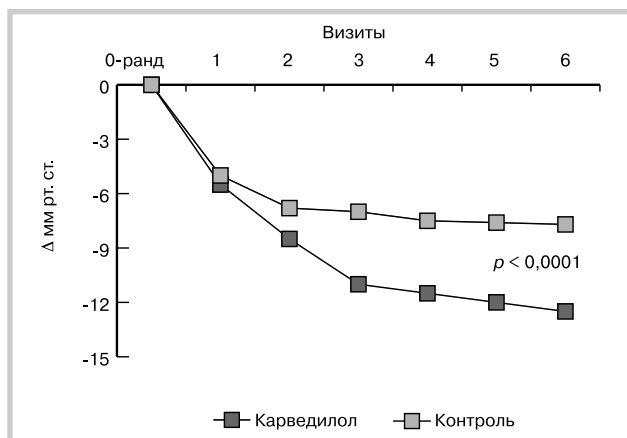


Рис. 4. Динамика ЧСС в исследуемых группах.
ЧСС — частота сердечных сокращений.

12,8±0,6 уд/мин в основной группе и 8,0±0,5 уд/мин в контрольной ($p < 0,0001$) (см. рис. 4).

К концу исследования целевой уровень АД был достигнут у 96,8% больных основной группы и у 88% пациентов контрольной группы ($p < 0,001$), несмотря на то, что в данной группе использовалось существенно большее число классов препаратов. В то же время этот показатель у больных с СД составил всего 57,7 и 45,7% соответственно ($p < 0,001$).

Таблица 3. Динамика биохимических показателей в процессе лечения

Группа больных	ΔОХС	ΔХС ЛВП	ΔГлюкоза	ΔНbA ₁
Основная	-0,42**	0,04	-0,26**	-0,11
Контрольная	-0,36**	0,03	-0,13*	-0,11
<i>p</i> (для различий между группами)	0,5	0,9	0,1	0,1

Примечание. Δ — различия показателей на визитах 1 и 6. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ для различий между визитами 1 и 6.

Существенных различий показателей биохимического анализа крови между группами на фоне терапии не выявлено (табл. 3). Вместе с тем уровни ОХС и глюкозы достоверно снизились в ходе исследования. Более выраженные изменения отмечены в основной группе.

На фоне антигипертензивной терапии в обеих группах отмечалась положительная динамика показателей тревожно-депрессивного статуса пациентов, оцениваемого по шкале тревоги и депрессии, причем терапия carvedilолом приводила к статистически значимому ($p = 0,01$) улучшению статуса депрессии по сравнению с лечением в контрольной группе.

В результате лечения у пациентов обеих групп значительно уменьшилась необходимость в госпитализации. Число госпитализаций в группе carvedilолола сократилось в 5 раз ($p < 0,0001$), в контрольной группе — в 3 раза ($p < 0,0001$).

Во время исследования зарегистрированы 32 случая побочных эффектов: 17 — на фоне терапии carvedilолом и 15 — на фоне контрольного лечения ($p = 0,58$).

Обсуждение

Препараты группы β-адреноблокаторов находят широкое применение в лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний. Однако неоднородность этой группы лекарственных средств предполагает избирательный подход при назначении терапии их пациентам с различными сопутствующими заболеваниями [9, 10].

Carvedilолом оказывает сочетанное неселективное β₁-, β₂- и α₁-блокирующее действие, не имеет собственной симпатомиметической активности, обладает мембраностабилизирующими свойствами. Благодаря блокаде β-адренорецепторов сердца могут снижаться АД, сердечный выброс и урежается ЧСС. Carvedilолол подавляет ренин-ангиотензин-альдостероновую систему посредством блокады β-адренорецепторов почек, вызывая снижение активности ренина плазмы. Блокируя α-адренорецепторы, препарат может вызывать расширение периферических сосудов, тем самым снижая системное сопротивление сосудов, тем самым снижая системное сопротивление сосудов. Сочетание блокады β-адренорецепторов и вазодилатации оказывает следующие воздействия: у больных АГ — снижение АД, у больных ишемической болезнью сердца — противоишемическое и антиангинальное действие, у больных с дисфункцией левого желудочка и недостаточностью кровообращения благоприятно влияет на гемодинамические показатели,

повышает фракцию выброса левого желудочка и уменьшает его размеры [11, 12].

Выраженный гипотензивный эффект карведилола подтверждался данными, полученными во многих исследованиях [12—14]. Практически у всех пациентов (96,8 %), включенных в группу комбинированной терапии с карведилолом в исследовании АККОРД, удалось достичь целевого уровня АД. Преимуществом сочетанной блокады α - и β -рецепторов является отсутствие повышения общего периферического сопротивления сосудов, отсутствие нарушения кровоснабжения органов и периферического кровотока, метаболическая нейтральность. Следует отметить, что и в контрольной группе отмечалось значительное увеличение числа пациентов, достигших целевого уровня АД. Это отмечают и другие исследователи при использовании в качестве контроля так называемую обычную терапию. Однако при этом используется гораздо больший арсенал антигипертензивных препаратов. Очевидно, что большее значение имеет порядок (последовательность, схема) назначения терапии.

В исследовании, проведенном в отделе системных гипертензий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, приняли участие пациенты с АГ. Из них 29,9% страдали СД 2-го типа. На фоне терапии карведилолом не было отмечено неблагоприятных изменений в обмене липидов и глюкозы [15]. В исследовании АККОРД также не было выявлено неблагоприятных изменений метаболических показателей.

В крупном международном рандомизированном исследовании GEMINI было показано, что применение карведилола в отличие от метопролола у больных с СД и АГ, принимающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II, не приводит к ухудшению контроля уровня глюкозы в крови и сопровождается улучшением отдельных показателей метаболического синдрома [16]. В исследовании АККОРД не было выявлено статистически значимых изменений показателей углеводного (глюкоза, гликозилированный гемоглобин) обмена. Вероятно, это связано с включением в исследование больных не только с СД, но и с ожирением. Кроме того, не наблюдалось ухудшений параметров липидного (ОХС, ХС ЛВП) обмена, что подтверждает метаболическую нейтральность карведилола и согласуется с результатами других исследований по оценке этого препарата у пациентов с АГ, СД или метаболическим синдромом [15—17].

Заключение

Таким образом, при применении препарата с сочетанным неселективным β_1 -, β_2 - и α_1 -блокирующим действием карведилола (акридиллола) у больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями: ожирением или сахарным диабетом 2-го типа выявлена полная метаболическая нейтральность этого препарата наряду с выраженным гипотензивным эффектом, хорошей переносимостью, улучшением тревожно-депрессивного статуса, снижением числа госпитализаций у таких пациентов. Это подтверждает преимущества использования карведилола

по сравнению с препаратами группы β -адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией, высоким метаболическим риском и риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Участники исследования АККОРД

Координатор исследования — Р.Г. Оганов

Научные консультанты — С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев

Москва. Барт Борис Яковлевич, Байчоров Ислам Хамидович, Гиляревский Сергей Руджерович, Евдокимова Анна Григорьевна, Драпкина Оксана Михайловна, Кузнецов Борис Владимирович, Праскурничий Евгений Аркадьевич, Рыжов Сергей Александрович, Бутяева Ольга Витальевна, Андреева Елена Викторовна, Лысенко Марина Николаевна, Гетия Этерия Александровна, Малогина Лариса Александровна, Беневская Валентина Федоровна, Белавина Светлана Владиславовна, Сурнина Марина Сергеевна. **Пушино.** Сусликов Александр Владимирович. **Рязань.** Якушин Сергей Степанович, Царенко Татьяна Владимировна. **Санкт-Петербург.** Тюрина Татьяна Венедиктовна, Крылова Людмила Геннадьевна, Еременко Екатерина Юрьевна. **Казань.** Галявич Альберт Сарварович, Закирова Венера Билаловна. **Новосибирск.** Мезенцева Наталья Григорьевна, Шарапова Нина Яковлевна, Бойкова Людмила Георгиевна, Бондаренко Ирина Евгеньевна, Яковлев Владимир Тимофеевич, Герасимова Татьяна Павловна. **Омск.** Нечаева Галина Ивановна, Логинова Екатерина Николаевна. **Томск.** Репин Алексей Николаевич. **Саратов.** Соколов Иван Михайлович, Фирстов Владислав Анатольевич. **Нижний Новгород.** Мазалов Константин Викторович. **Самара.** Симерзин Василий Васильевич. **Ставрополь.** Кечеджиева Светлана Геннадьевна, Палехова Ольга Юрьевна. **Ростов-на-Дону.** Терентьев Владимир Петрович, Арсентьева Татьяна Васильевна, Фомичева Наталья Петровна, Додис Лев Исаевич, Суроедова Рита Анатольевна. **Екатеринбург.** Резник Инна Ильинична, Акулина Екатерина Николаевна. **Пермь.** Козиолова Наталья Андреевна, Суровцева Майя Васильевна, Соманчук Светлана Федоровна, Изгагина Людмила Вячеславовна, Смышляева Марина Михайловна, Шанько Ольга Викторовна. **Краснодар.** Пономарева Евгения Павловна, Линник Сергей Александрович. **Красноярск.** Никулина Светлана Юрьевна, Юрин Владимир Валентинович, Нестерова Елена Ефимовна, Кононов Евгений Николаевич. **Волгоград.** Стаценко Михаил Евгеньевич, Туркина Светлана Владимировна. **Уфа.** Закирова Аляра Нурмухаметовна, Халиков Фарит Салаватович. **Пятигорск.** Крыжановская Наталья Викторовна. **Воронеж.** Азарин Олег Генрихович. **Иркутск.** Дзинский Александр Александрович, Куклин Сергей Германович, Федоришина Ольга Васильевна. **Челябинск.** Волкова Эмилия Григорьевна, Левашов Сергей Юрьевич, Жаворонкова Елена Юрьевна.

Авторы и участники исследования АККОРД благодарят фармацевтическую компанию "АКРИХИН" за поддержку в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713–720.
2. Colagiuri S., Cull C.A., Holman R.R. Are lower fasting plasma glucose levels at diagnosis of type 2 diabetes associated with improved outcomes? UK Prospective Diabetes Study 61. *Diabetes Care* 2002;25:1410–1417.
3. Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study (the HOT Study) *Blood Pressure* 1993;2:62–68.
4. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-blockers. In: Swales J.D. (ed) *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific Publication, 1994.
5. Böhrer S., Saubadu S., Scheldewaert R., Figulla H-R. Betaxolol versus carvedilol in chronic heart failure (BETACAR study). Rationale and design. *Arzneimittelforschung. Drug Res* 1999;49:311–317.
6. Balli E., Lucci D., Gorini M. et al. Clinical variables predicting the use of b-blockers in heart failure: the BRING-UP study. *Eur Heart J* 1999;20 Suppl:95.
7. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
8. Bristow M.R., Gilbert E.M., Abraham W.T. et al. Congestive heart failure/myocardial disease: carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Clinical investigation and reports. Circulation* 1996;94:2807–2816.
9. Auerbach A.D., Goldman L. β -Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: scientific review. *JAMA*, 2002;287:1435–1444.
10. Task-force Members, Lopez-Sendon J., Swedberg K. et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1341–1362.
11. Гарбушенко С.А., Наумов В.Г., Беленков Ю.Н. Опыт курсового применения карведилола у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология* 2000;10:13–17.
12. Гельцер Б.И. Гипотензивный эффект карведилола у пожилых больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Тер арх* 2001;9:13–18.
13. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Соколова М.А. и др. Эффективность и переносимость карведилола при лечении средне-тяжелой эссенциальной гипертензии. *Кардиология* 1998;2:52–56.
14. Ярмухамедова Г.Х. Эффективность применения карведилола у больных эссенциальной артериальной гипертензией пожилого возраста. *Кардиоваск тер и проф* 2004;3:30–33.
15. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Возможности применения бета-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами у больных с артериальной гипертензией. *Consilium medicum* 2004;2:39–41.
16. Лякишев А.А. Сравнение метаболических эффектов карведилола и метопролола у больных с сахарным диабетом 2-го типа и АГ. *Кардиология* 2005;4:82–83.
17. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *JAMA* 2004;292:2227–2236.

Поступила 12.05.08

Супрессивное влияние рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность

А.Т. ТЕПЛЯКОВ, Л.А. БОЛОТСКАЯ, Т.А. СТЕПАЧЕВА, Н.В. КАРАМАН, Е.В. РЫБАЛЬЧЕНКО, С.Н. ШИЛОВ, А.П. МАСЛОВ

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, 634012 Томск, ул. Киевская, 111-а

Suppressive Effect of Recombinant Immunomodulator Ronkoleukin on the Blood Level of Antiinflammatory Cytokines, Anticardiolipin Autoantibodies and Heart Failure.

A.T. TEPLYAKOV, L.A. BOLOTSKAYA, T.A. STEPACHEVA, N.V. KARAMAN, E.V. RYBALTCHENKO, S.N. SHILOV, A.P. MASLOV

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

Цель исследования состояла в оценке клинической эффективности и изучении иммунокорректирующих свойств рекомбинантного иммуномодулятора ронколейкина у больных с постинфарктной дисфункцией сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II—III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. В 6-месячном проспективном сравнительном клинически контролируемом исследовании наблюдали 33 больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) и разделенных по ФК ХСН на 2 группы: 1-ю ($n=17$, средний возраст $52\pm 2,9$ года) с II ФК ХСН и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $>45\%$ и 2-ю ($n=16$; средний возраст $53,7\pm 3,3$ года) с III ФК ХСН и сниженной ($\leq 40\%$) ФВ ЛЖ. Группу сравнения составили практически здоровые лица. Проводили клинико-лабораторную и функциональную оценку состояния больных до начала терапии ронколейкином и через 2—3 дня после окончания двух курсов терапии с интервалом 3 мес. Иммунологическое исследование включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови, противовоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, α -фактора некроза опухолей и аутоантител к кардиолипину. Установлено, что ронколейкин является эффективным иммунокорректором, не дающим побочных эффектов у больных с ХСН II—III ФК. Наиболее выраженное влияние ронколейкин проявил в отношении гуморального иммунитета, снижая дизиммуноглобулинемию, уровень иммуноглобулинов классов А, G, циркулирующих иммунных комплексов и аутоантител к кардиолипину в крови, ингибируя избыточную активацию цитокинов в зависимости от степени тяжести ХСН. Назначение ронколейкина больным с постинфарктной дисфункцией сердца с ХСН II—III ФК для коррекции вторичного иммунодефицитного состояния в дополнение к базовой терапии обеспечивает положительные изменения гематологических, иммунологических показателей, внутрисердечной гемодинамики, способствует регрессу симптомов ХСН, а также улучшает качество жизни.

Ключевые слова: ронколейкин, иммуномодулятор, ингибирование цитокинов, аутоантитела к кардиолипину, регресс сердечной недостаточности.

Aim. To elucidate clinical efficacy and immunocorrecting properties of recombinant immunomodulator ronkoleukin in patients with postinfarction cardiac dysfunction with NYHA FC II-III CHF. *Material and methods.* In a 6-months prospective comparative clinically controlled study we observed 33 survivors of myocardial infarction divided into 2 groups according to FC of chronic heart failure (CHF): group I ($n=17$) with FC II CHF with LVEF $>45\%$ (mean age 52 ± 2.9 years) and group II ($n=16$) with FC III CHF and lowered ($\leq 40\%$) LVEF (mean age 53.7 ± 3.3 years). Comparison group comprised practically healthy subjects. Clinico-laboratory and functional assessment of state of patients was carried out before initiation of therapy with ronkoleukin and in 2–3 days after completion of 2 courses of therapy with 3 months interval. Immunological study included determination of subpopulation content of peripheral blood lymphocytes, blood plasma immunoglobulins, antiinflammatory cytokines II-1 α , II-1 β , II-2, II-6, II-8, TNF α and AB to CL. *Results.* It was found that ronkoleukin is an effective immunocorrector producing no adverse effects in patients with FC II-III CHF. Most pronounced effect ronkoleukin manifested in relation to humoral immunity lowering dysimmunoglobulinemia, blood levels of IgA, IgG, CIC and antibodies to cardiolipin, inhibiting excessive cytokine activation in dependence on degree of severity of CHF. *Conclusion.* Administration of ronkoleukin to patients with postinfarction dysfunction of the heart with FC II-III CHF for correction of secondary immunodeficient state in addition to basic therapy provides positive changes of hematological, immunological parameters, intracardiac hemodynamics, facilitates regression of symptoms of CHF and improves quality of life.

Key words: ronkoleukin; immunomodulator; inhibition of cytokines; anticardiolipin autoantibodies; regression of heart failure.

Согласно современным представлениям о патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН), иммунная активация и системное воспаление [1—7] являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и независимыми факторами высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии [4—9].

Активация провоспалительных цитокинов — интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и особен-

но α -фактора некроза опухолей (ФНО- α) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ХСН, вероятно, опосредуется высокой симпатико-адреналовой активацией, обусловленной хронической ишемией миокарда и других органов-мишеней (головного мозга, почек), вызванной ею иммунной супрессией (с развитием синдрома вторичного иммунодефицита) и усилением катаболических процессов [7—9]. У больных с выраженной ХСН влияние избыточно активированных провоспалительных цитокинов опосредуется их прямым кардиопротективным или цитокардиотоксическим действием, изменением активности нейрогормональных систем, а также модулированием

экспрессии эндогенного оксида азота (NO) и ряда других биологически активных факторов [7], в частности индуцированной цитокинами или бактериальными эндотоксинами синтазы, регулирующей синтез NO. Цитокининдуцированный NO сохраняется в крови и тканях длительное время (в отличие от естественного эндотелиального NO), оказывает прямое токсическое действие на миокард, стимулирует ремоделирование сердца, прогрессирование ХСН, апоптоз [9, 10]. Установлено, что ФНО- α способен индуцировать повышенную генерацию свободных радикалов, вызывать оксидативный стресс, ассоциированный со степенью иммунных нарушений, интенсивностью апоптоза, выраженностью дисфункции эндотелия, степенью тяжести дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [10–13]. Увеличенная экспрессия в миокарде цитокинов, других медиаторов воспаления и соответствующих им рецепторов на мембранах кардиомиоцитов и лейкоцитов, предполагает доминирующую роль иммунных нарушений в патогенезе ХСН. В связи с этим использование провоспалительных цитокинов в качестве прогностических маркеров тяжести ХСН представляется перспективным [4–9, 11].

В настоящее время исключительно важный для клинической практики вопрос, касающийся эффективности влияния на иммунный статус больных с ХСН различных лекарственных препаратов, окончательно не решен [4, 5]. Имеются немногочисленные данные об уменьшении гипертрофии ЛЖ и снижении уровня ИЛ-6 и других иммунологических показателей под действием высоких доз ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [14], о влиянии амиодарона на уровень ФНО- α [15], об уменьшении активации цитокинов и регрессе ХСН при лечении карведилолом [9]. Следует признать, что неуклонное прогрессирование патологии, сохраняющийся высокий уровень инвалидизации и смертности свидетельствует о том, что важнейшие патогенетические звенья ХСН слабо контролируются традиционно проводимой терапией [3–5, 8, 9, 14, 15].

Иммунная активация и воспаление, возможно, относятся именно к таким слабо контролируемым, но индивидуально значимым факторам риска развития сердечной недостаточности (СН). В последние годы в клинической практике все шире стали применяться отечественные иммунокорректоры различного происхождения [16–18]. Большинство известных иммунокорректоров обладают широким спектром действия. Вместе с тем в связи с широким распространением вторичных иммунодефицитных состояний особо остро встает проблема целенаправленной эффективной и безопасной иммунокоррекции [18, 19]. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику на основе достижений фундаментальной науки высокоэффективных и безопасных иммунокорректирующих лекарственных средств в дополнение к традиционной терапии является актуальной задачей клинической медицины.

В настоящей работе изучен рекомбинантный иммуномодулятор нового поколения ронколейкин.

Ронколейкин (Биотех, Россия) — биотехнологический продукт, генно-инженерный аналог эндоген-

ного цитокина человека — ИЛ-2. Рекомбинантную форму ИЛ-2 получают из клеток рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжевых клеток вида *Saccharomyces cerevisias*, в генетический аппарат которых встроены ген ИЛ-2 человека [20]. Иммуномодулирующее действие ронколейкина заключается в восполнении дефицита эндогенного ИЛ-2. Взаимодействуя с рецепторами, он индуцирует рост, дифференцировку и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, моноцитов/макрофагов, олигодендроглиальных и эпидермальных клеток Лангерганса, стимулирует цитологическую активность натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, повышает устойчивость клеток к апоптозу. Наряду с этим ронколейкин обеспечивает иммунную защиту против бактерий, вирусов, грибков и опухолей. По данным сравнительно немногочисленных публикаций, ронколейкин эффективен и хорошо переносится при использовании у больных сепсисом, инфекционными и гнойно-воспалительными заболеваниями, аутоиммунным тиреоидитом и злокачественными новообразованиями [21–25].

Вопрос об эффективности терапии ронколейкином у больных с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда с ХСН пока не решен. Супрессивное влияние ронколейкина на уровень провоспалительных цитокинов и циркулирующих иммунных комплексов продемонстрировано в отдельных пилотных исследованиях у пациентов со сниженной фракцией выброса ЛЖ <30–40% с ХСН II–IV функционального класса (ФК) по Нью-Йоркской ассоциации кардиологов [26, 27]. Крупные рандомизированные исследования по изучению влияния ронколейкина на иммунный статус и развитие сердечной недостаточности у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией миокарда, ассоциированной с иммунодефицитными нарушениями, не проводились.

Цель исследования — изучить антиишемическую, гемодинамическую эффективность, безопасность ронколейкина, его влияние на иммунный статус и регресс симптомов ХСН у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы

Проведено открытое контролируемое 6-месячное исследование влияния ронколейкина на антиишемическую, гемодинамическую эффективность и качество жизни, безопасность, показатели клеточного и гуморального иммунитета, экспрессию цитокинов в крови у 33 мужчин, страдающих ИБС с постинфарктной дисфункцией ЛЖ с левожелудочковой ХСН II–III ФК и сниженной ФВ ЛЖ.

Средний возраст обследованных составил $53,5 \pm 3,2$ года. Пациенты были распределены в 2 группы в зависимости от ФК и тяжести ХСН: в 1-ю ($n=17$) вошли пациенты с ХСН II ФК и ФВ ЛЖ $51 \pm 3,0\%$, во 2-ю ($n=16$) — с ХСН III ФК и ФВ ЛЖ $30 \pm 2,7\%$. Причиной ХСН являлась ИБС с перенесенным крупноочаговым ИМ (Q-ИМ) давностью более 6 мес. Во всех случаях ИБС проявлялась стенокардией напряжения II–IV ФК (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	1-я группа, ХСН II ФК (n=17)		2-я группа, ХСН III ФК (n=16)	
	абс.	%	абс.	%
Возраст, годы ($M \pm m$)	52,0 \pm 2,9		53,7 \pm 3,3	
Предшествующий Q-ИМ	17	100	16	100
Стенокардия напряжения:				
II ФК	14	82,4	0	0
III ФК	3	17,6	14	87,5
IV ФК	0	0	2	12,5
АГ 1–2-й степени	6	35,3	5	31,2
Нарушения ритма сердца:				
ЖЭ II–III градации по Lown	7	41,1	9	56,3
Перенесенное АКШ	4	23,5	2	12,5
Ангиопластика КА	2	11,8	0	0
Курение	9	53,0	6	37,5
Сахарный диабет 2-го типа	2	11,8	1	6,2
Предшествующее лечение:				
ингибиторы АПФ	11	64,7	12	75
нитраты	13	76,5	13	81,3
диуретики	5	29,4	8	50,0
дигоксин	0	0	4	25,0
β -адреноблокаторы	4	23,5	3	18,8

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; АГ — артериальная гипертензия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; АКШ — аортокоронарное шунтирование; КА — коронарные артерии.

У 11 больных регистрировалась артериальная гипертензия (АГ) 1–2-й степени. По данным суточного мониторирования электрокардиограммы, у 16 (48,5%) пациентов регистрировалась желудочковая эктопия II–III градации по Lown, 6 (18,2%) пациентов перенесли коронарное шунтирование, 2 (12,5%) — баллонную коронарную ангиопластику. Почти половина обследованных — 15 (45,5%) являлись курильщиками с многолетним стажем, у 3 (9%) диагностирован сахарный диабет 2-го типа легкой степени.

Согласно протоколу исследования, критериями исключения являлись тяжелая симптоматическая или злокачественная АГ, тяжелая СН (IV ФК), острые нарушения мозгового кровообращения давностью менее 12 мес, острый ИМ давностью менее 6 мес, острый коронарный синдром, брадиаритмии, нарушения атриовентрикулярной проводимости II–III степени, бронхиальная астма, хронические обструктивные бронхиты, выраженные аутоиммунные нарушения, декомпенсированный сахарный диабет, выраженные нарушения функции печени, почек, психические расстройства.

Все пациенты, включенные в протокол исследования, до начала программы лечения получали следующую медикаментозную терапию: ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, диуретики, дигоксин, β -адреноблокаторы. Ронколейкин назначали больным 1 раз в сутки в дозе 500 МЕ внутривенно капельно в количестве 10 инфузий на курс лечения. В течение 6 мес проводили по 2 курса лечения (1 курс в 3 мес).

Клиническую эффективность, состояние иммунного статуса и безопасность назначения ронколейкина оценивали на фоне использования базовой традиционной антиишемической и гемодинамической терапии. Учитывали самочувствие пациентов, исходный уровень и динамику толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии и теста с 6-минутной ходьбой.

Наблюдение пациентов в процессе лечения ронколейкином продолжали 6 мес. Исходно и через 6 мес наблюдения проводили клиничко-функциональное и лабораторное обследование, включавшее суточное мониторирование электрокардиограммы (по показаниям), велоэргометрию, тест с 6-минутной ходьбой, биохимические анализы крови (липидный состав, аспартат- и аланин-аминотрансферазы крови, креатинин и глюкоза крови), эхокардиографическую оценку внутрисердечной гемодинамики. Иммунологическое исследование включало определение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови (CD3+, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3–/CD16/56+, CD19/CD20) методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител с двойной меткой [28]. Иммуноглобулины сыворотки крови определяли методом радиальной иммунодиффузии по Манчини. Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) осуществляли стандартным методом преципитации с 4,17% полиэтиленгликолем (по В.В. Меньшикову, 1987).

Цитокины сыворотки крови (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) определяли посредством коммерческих тест-систем (Протеиновый контур, Ст-Петербург) с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике [28]. Аутоантитела класса иммуноглобулинов (Ig) G к кардиолипину (аутоАТ к КЛ) определяли с использованием коммерческой тест-системы (Биохиммак, Москва) с помощью иммуноферментного анализа по стандартной методике [28].

Обследование больных проводили до начала курсовой терапии ронколейкином, через 2–3 дня после завершения курсовой терапии, т.е. каждые 3–6 мес от начала наблюдения.

Каждый больной давал свое письменное информированное согласие на участие в исследовании. На протяжении исследования пациенты вели дневники

Таблица 2. Влияние ронколейкина на показатели гемодинамики и физическую толерантность ($M \pm m$) по данным 6-месячного наблюдения больных ИБС

Показатель	Контроль ($n=20$)	1-я группа, ХСН II ФК ($n=17$)			2-я группа, ХСН III ФК ($n=16$)		
		исходно	через 6 мес	$\Delta\%$	исходно	через 6 мес	$\Delta\%$
АД, мм рт. ст.:							
систолическое	120 \pm 3,0	125 \pm 9,0	115 \pm 5,0	-8,0	115 \pm 10,0	113 \pm 7,0	-1,7
диастолическое	80 \pm 3,1	83 \pm 3,7	68 \pm 3,7	-18,1	70 \pm 3,5	67 \pm 5,0	-4,3
ЧСС, уд/мин	63 \pm 2,7	76 \pm 5,0	66 \pm 3,0	-13,2	78 \pm 4,1	69 \pm 5,0	-1,2
КДР ЛЖ, см	4,9 \pm 0,2	5,8 \pm 0,5	5,5 \pm 0,3	-5,2	6,8 \pm 0,4**	5,9 \pm 0,3#	-13,2
КСР ЛЖ, см	3,3 \pm 0,2	4,8 \pm 0,5*	3,8 \pm 0,3##	-20,8	5,5 \pm 0,2**	5,1 \pm 0,2#	-7,3
КДО ЛЖ, мл	118 \pm 11,0	126 \pm 3,0	12,3 \pm 5,0	-2,4	133 \pm 3,0*	129 \pm 2,7	-3,0
КСО ЛЖ, мл	42 \pm 3,7	50 \pm 5,0*	48 \pm 5,0	-4,0	76 \pm 6,0***	69 \pm 5,0	-9,2
УО, мл	75 \pm 7,3	60 \pm 3,5*	65 \pm 3,0	-8,3	49 \pm 3,5**	51 \pm 3,0	4,1
ФВ ЛЖ, %	64 \pm 5,4	50 \pm 3,0*	53 \pm 3,0	6,0	38 \pm 5,0**	41 \pm 3,0#	7,9
ММ ЛЖ, г	279 \pm 36,0	360 \pm 11*	310 \pm 7,0#	-13,9	385 \pm 10,0**	350 \pm 7,0#	-9,1
L, м	500 \pm 10,0	310 \pm 21,0**	388 \pm 11,0##	25,2	260 \pm 15,0**	310 \pm 11,0##	19,2

Примечание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ФК — функциональный класс; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЛЖ — левый желудочек; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем; УО — ударный объем; ФВ — фракция выброса; ММ — масса миокарда; L — расстояние, проходимое при выполнении теста с 6-минутной ходьбой. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — при сравнении с контролем; # — $p < 0,05$; ## — $p < 0,01$; ### — $p < 0,001$ — при сравнении с исходными данными.

наблюдения, в которых ежедневно фиксировали сведения о самочувствии, толерантности к физической нагрузке, самостоятельно измеренном артериальном давлении и частоте сердечных сокращений. При клинической оценке критериями хорошего антиишемического и гемодинамического эффектов ронколейкина считали уменьшение частоты и тяжести эпизодов стенокардии напряжения и суточной потребности в нитроглицерине, а также повышение толерантности к физической нагрузке на 30—40% и более, удовлетворительным — на 20—30%, неудовлетворительным — менее чем на 20% по сравнению с исходными данными. Переносимость ронколейкина оценивали по следующим градациям: отличная — в отсутствие местных и общих эффектов в течение всего 6-месячного наблюдения; хорошая — при наличии преходящих побочных эффектов, при которых не требовалась отмена препарата; неудовлетворительная — при наличии побочных эффектов, при которых потребовалась отмена препарата.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью прикладных программ Excel и Statistica. Данные анализировали с использованием парного критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

У всех пациентов отмечена хорошая переносимость ронколейкина. В табл. 2 представлены изменения основных показателей системной и внутрисердечной гемодинамики в процессе 6-месячного проспективного наблюдения. Систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений в 1-й, более легкой в функциональном отношении группе — в процессе наблюдения сохранялись фактически в норме. Под влиянием ронколейкина произошел достоверный ($p < 0,05$) регресс патологического ремоделирования ЛЖ. Так, отмечена тенденция к уменьшению на 5,2% конечного диастолического раз-

мера (КДР) в 1-й группе, а во 2-й группе к концу 6-го месяца этот показатель достоверно ($p < 0,05$) уменьшился на 13,2%. Конечный систолический размер (КСР) ЛЖ в 1-й группе уменьшился на 20,8% ($p < 0,01$), во 2-й — на 13,2% ($p < 0,05$). ФВ ЛЖ в 1-й группе возросла на 6% (с 50 \pm 3,0 до 53 \pm 3%), во 2-й — на 7,9% (с 38 \pm 5,0 до 41 \pm 3,0%; $p < 0,05$). Масса миокарда (ММ) ЛЖ, отражающая компенсаторную гипертрофию сердца, оказалась увеличенной ($p < 0,05$) как в 1-й, так и особенно во 2-й группе. Под влиянием ронколейкина произошло уменьшение ММ ЛЖ на 13,9 и 9,1% соответственно. Исходно сниженная толерантность к физической нагрузке (по данным теста с 6-минутной ходьбой: 310 \pm 21 м в 1-й группе и 260 \pm 11 м во 2-й группе) — к концу наблюдения достоверно ($p < 0,01$) возросла на 25,2 и 19,2% соответственно. Этому сопутствовал отчетливый положительный антиишемический эффект, проявившийся уменьшением в обеих группах ($p < 0,05$) частоты и тяжести стенокардии, снижением на 35—38% суточной потребности в нитроглицерине, а также улучшением качества жизни.

Исходно в обеих группах диагностировалась достоверное снижение процентного и абсолютного содержания субпопуляционного состава Т-клеток, отражающего ингибирование хелперно-индукторной (CD3+/CD4+), супрессорно-токсической (CD3+/CD8+) субпопуляций, а также явное снижение иммунорегуляторного индекса (CD3+/CD4+/CD3+/CD8+). Под влиянием ронколейкина отмечена положительная динамика этих показателей, однако в течение 6-месячного наблюдения они не восстанавливались до нормы.

Исходные изменения гуморального звена иммунитета в обеих группах характеризовались чрезмерной гипергаммаглобулинемией, особенно по IgA ($p < 0,001$) в 1-й группе в 2,6 раза по сравнению с нормой, во 2-й — в 2,9 раза. При этом содержание IgM оказалось сниженным в 1-й группе на 25% ($p < 0,05$), во 2-й — на 10%. Уровень IgG, ЦИК и аутоантител класса IgG к кардиолипину (аутоАТ к КЛ) как в 1-й, так и особенно во 2-й группе высоко достоверно ($p < 0,001$) превышали значе-

ния нормы и нарастали пропорционально тяжести ФК ХСН. Через 6 мес курсовой терапии ронколейкином в 1-й группе уровень IgA снизился на 39,2% ($p < 0,01$), уровни IgM и IgG существенно не изменились, в то время как уровни ЦИК и аутоАТ к КЛ снизились ($p < 0,05$) на 18,6 и 8,3% соответственно. Во 2-й группе уровень IgA снизился на 58,6% ($p < 0,01$) по сравнению с исходным, уровни IgM и IgG не претерпели существенных изменений; уровни ЦИК и аутоАТ к КЛ хотя и снизились (на 17,4 и 16,% соответственно), но остались повышенными по сравнению с контролем.

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови — ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, интерферона- α (ИФ- α) и ФНО- α — у больных 1-й и 2-й групп в процессе 6-месячной терапии ронколейкином представлено ниже. У больных 1-й группы с умеренной СН определялась избыточная активация всех исследованных цитокинов, за исключением ИФ- α . Уровень ИЛ-1 α ($58 \pm 7,3$ пкг/мл) превышал норму на 65,7% ($p < 0,01$), ИЛ-2 ($86,7 \pm 3,9$ пкг/мл) — в 2,9 раза ($p < 0,001$), ИЛ-6 — на 19,4% ($p < 0,05$), ФНО- α — ($19,1 \pm 1,5$ пкг/мл против $10,2 \pm 3,4$ пкг/мл) — почти в 2 раза ($p < 0,01$). К концу 6-месячного наблюдения после лечения ронколейкином содержание в крови ИФ- α не изменилось; уровень ИЛ-6 нормализовался, достигнув $31 \pm 2,0$ пкг/мл; уровни ФНО- α и ИЛ-2 высоко достоверно ($p < 0,01$) снизились соответственно на 31,9 и 40,4%, а ИЛ-1 α и ИЛ-8 — уменьшились ($p < 0,05$) на 27,6 и 12,2% по сравнению с исходными.

По сравнению с 1-й группой у больных 2-й группы с клиническими проявлениями более тяжелой СН исходно регистрировалась более высокая активация цитокинов. Доминировала экспрессия ИЛ-2 и ФНО- α , что в среднем составило $92,0 \pm 6,1$ и $29,4 \pm 2,3$ пкг/мл, т.е. фактически в 3 раза ($p < 0,001$) превышало норму. Уровни ИЛ-1 α ($71 \pm 5,1$ пкг/мл), ИЛ-6 ($56 \pm 1,2$ пкг/мл), ИЛ-8 ($58 \pm 2,1$ пкг/мл) достоверно превышали соответствующие показатели на 103, 81 и 87,1%. После терапии ронколейкином к концу 6-месячного наблюдения произошло высоко достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня экспрессии ИЛ-2 и ФНО- α на 24 и 38,8% соответственно. Активация других цитокинов уменьшилась ($p < 0,05$) в меньшей степени (ИЛ-1 α — на 19,7%, ИЛ-6 — на 12,5%, ИЛ-8 — на 22,4%). При этом содержание их в крови оставалось достоверно повышенным по сравнению с таковым у больных 1-й группы и с нормой. На уровень ИФ- α ронколейкин не оказывал существенного влияния.

В целом во 2-й группе (как и в 1-й группе) снижение активации провоспалительных цитокинов сопровождалось обратным развитием клинических симптомов СН, регрессом ремоделирования ЛЖ, в связи с чем КДР ЛЖ уменьшился ($p < 0,05$) за 6 мес на 7,3% (с $6,8 \pm 0,4$ до $5,9 \pm 0,3$ см при норме $4,9 \pm 0,2$ см), ФВ ЛЖ увеличилась на 7,9% (с $38 \pm 5,0$ до $41 \pm 3\%$), ММ ЛЖ уменьшилась на 9,1% (с 385 ± 10 до 350 ± 7 г), а исходно весьма низкая толерантность к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой возросла на 19,2% (с 260 до 310 м; $p < 0,01$). Этим позитивным изменениям внутрисердечной гемодинамики и иммунного статуса сопутствовало явное улучшение качества жизни.

Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о важной роли состояния иммунной системы в патогенезе ХСН у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией сердца. Установленные изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов у больных ХСН, сочетавшихся с гиперактивацией гуморального звена иммунитета, в частности с гипериммуноглобулинемией А и G, увеличением содержания в крови ЦИК и аутоАТ к КЛ на фоне сниженных почти в 2 раза значений иммунорегуляторного индекса как в 1-й группе, так и особенно во 2-й, свидетельствуют о наличии вторичного иммунодефицита. Развитие этого синдрома у больных с постинфарктной дисфункцией миокарда с выраженной ХСН создает предпосылки для аутоиммунизации организма. При этом увеличение ФК ХСН в свою очередь усугубляет Т-клеточный иммунодефицит, который в конечном итоге обуславливает торпидность либо необратимость аутоиммунной агрессии и, следовательно, низкую эффективность традиционной медикаментозной терапии и неблагоприятный отдаленный прогноз. Действительно, у больных 1-й группы титр ЦИК превышал ($p < 0,01$) норму на 69%, а уровень аутоАТ к КЛ достигал $12 \pm 4,8$ МЕ/л (в отсутствие таковых в крови у здоровых лиц), которые во 2-й группе с увеличением тяжести ХСН до III ФК и явным снижением насосной функции ЛЖ (ФВ $38 \pm 5\%$) высоко достоверно увеличивались: уровень ЦИК ($69 \pm 8,2$ усл. ед.) почти в 2 раза по сравнению с нормой, а уровень аутоАТ к КЛ — до $18 \pm 2,2$ МЕ/мл и ассоциировались с депрессией инотропной функции сердца и низкой толерантностью к физической нагрузке.

Результаты исследования подтверждают также важное патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) в развитии постинфарктного ремоделирования ЛЖ. При этом повышенная экспрессия ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-1 α как в 1-й группе ($p < 0,01$), так и особенно во 2-й ($p < 0,001$), ассоциировалась с тяжестью ХСН, сниженной сократительной способностью сердца, ремоделированием ЛЖ с увеличением ММ, которые являются неблагоприятными независимыми факторами прогноза ХСН. Этому сопутствовало выраженное снижение толерантности к физической нагрузке.

Иммунные механизмы, лежащие в основе цитокинуцированного ремоделирования ЛЖ и прогрессирования ХСН, пока не до конца ясны. Многие исследователи сходятся во мнении, что чрезмерная активация провоспалительных цитокинов отражает неблагоприятное развитие постинфарктного ремоделирования ЛЖ и неуклонное прогрессирование ХСН. Установленные закономерности изменений характера и степени выраженности экспрессии провоспалительных цитокинов при развитии ХСН позволяют объективно оценивать тонкие механизмы избыточной метаболической активации, сопряженной, вероятно, с гиперпродукцией ангиотензина II и повышенным тонусом симпатического отдела вегетативной нервной системы.

В последнее время появляется все больше сообщений о возможностях влияния различных медикамен-

тозных программ на иммунное состояние больных с дисфункцией ЛЖ, отягощенной ХСН. Так, по данным G. Torregiani и соавт. [29], в исследовании SOLVD у больных с тяжелой ХСН (III–IV ФК) и низкой ФВ ЛЖ 6-недельная терапия ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 20 мг/сут не приводила к достоверному снижению уровня ФНО- α , химокина неоптерина и простагландина E₂, в то же время содержание С-реактивного белка в крови явно снижалось. По данным предыдущих наших исследований [9], 6-месячная курсовая терапия α_1 -, β_1 -, β_2 -адреноблокатором карведилолом в дозе 25 мг/сут у больных с тяжелой ХСН (III степени) со сниженной насосной функцией ЛЖ (ФВ $30 \pm 2,7\%$), увеличенным КДР ЛЖ до $6,3 \pm 0,23$ см и низкой толерантностью к физической нагрузке ингибировала экспрессию ФНО- α , на 31%, ИЛ-6 — на 25%. При этом в целом по группе уровень провоспалительных цитокинов оставался повышенным по сравнению с нормой.

Роль коррекции ХСН с использованием ронколейкина, способного эффективно корригировать нарушения иммунной системы, предотвращая (либо существенно снижая) активацию ангиотензина II и цитокиновую агрессию у больных ИБС с постинфарктной дисфункцией сердца, еще предстоит доказать в контролируемых исследованиях. Влияние ронколейкина на экспрессию ИФ- α у пациентов обеих групп оказалось несущественным.

Суммируя представленные данные, следует подчеркнуть, что иммуномодулятор ронколейкин оказался препаратом с достаточно широким фармакологическим спектром действия, безвредным, с хорошей переносимостью и способностью восстанавливать нарушенные звенья иммунитета. Все эти свойства ронколейкина указывают на перспективность его использования в кардиологической практике для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний и при ХСН.

ВЫВОДЫ

1. Ронколейкин является эффективным иммунокорригирующим средством без побочных эффектов, что позволяет рекомендовать его для более широкого применения в клинической практике с целью коррекции вторичных иммунодефицитных состояний у больных ишемической болезнью сердца.

2. В процессе 6-месячного проспективного наблюдения после двух курсов лечения ронколейкином на фоне базовой антиишемической терапии наблюдается положительная динамика общеклинических показателей: достоверное снижение частоты и тяжести стенокардии и уменьшение на 35–38% суточной потребности в нитроглицерине, повышение толерантности к физической нагрузке на 25,2–19,2%, улучшение качества жизни.

3. Под влиянием ронколейкина регистрировались достоверные положительные изменения гематологических и иммунологических показателей, взаимосвязанных с тяжестью ХСН: увеличивалось содержание субпопуляций CD3+ и CD8+ Т-клеток, а также достоверно ($p < 0,05$) повышался иммунорегуляторный индекс на 8,3 и 10% при хронической сердечной недостаточности II и III функционального классов.

4. Наибольшее супрессивное влияние ронколейкин проявил в отношении гуморального звена иммунной системы, высоко достоверно и значимо снизив избыточную экспрессию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 α , интерлейкина-2, интерлейкина-6, интерлейкина-8, α -фактора некроза опухолей), уменьшив в 1-й и 2-й группах повышенную экспрессию иммуноглобулинов класса А на 39,2 и 58,6%, циркулирующих иммунных комплексов — на 18,6 и 17,4%, аутоантител к кардиолипину — на 8,3 и 16% соответственно. Положительной динамике иммунологических показателей сопутствовали регресс симптомов хронической сердечной недостаточности и улучшение качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bachetti T., Ferrari R.* The dynamic balance between heart function and immune activation. *Eur Heart* 1998;19:681–682.
2. *Мареев В.Ю.* Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β -блокаторов. *Кардиология* 1998;12:4–11.
3. *Беленков Ю.Н., Азеев Ф.Т., Мареев В.Ю.* Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. *Сердечная недостаточность* 2000;1:5–7.
4. *Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д.Н.* Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. *Кардиология* 1999;3:66–73.
5. *Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б.* Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность* 2001;2:132–134.
6. *Визир В.А., Березин А.В.* Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. *Тер арх* 2000;4:77–80.
7. *Mann D.L., Young J.B.* Basic mechanisms in congestive heart failure recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105:897–904.
8. *Павлюкова Е.П., Мерай И.А.* Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2003;8:68–71.
9. *Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. и др.* Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. *Кардиология* 2004;9:50–57.
10. *Kelly R.A., Smith T.W.* Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;96:778–781.
11. *Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э.* Динамика уровней провоспалительных цитокинов у больных в зависимости от различных форм ИБС. *Клин мед* 1999;11:23–27.
12. *Buttre T.M., Sandstrom P.A.* Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994;14:7–10.
13. *Hirschl M.M., Gwechenberger M., Binder T. et al.* Assessment of myocardial injury by serum tumor necrosis factor alpha measurements in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1966;17:1852–1859.
14. *Gullestad L., Aukrust P., Heland T. et al.* Effect of high-versus low dose of angiotensin converting enzyme inhibition of cytokine levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2061–2067.

15. *Dral H., Ficher S.G., Fay W.P. et al.* Effects of amiodarone on tumor necrosis factor-alpha levels in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:388—391.
16. *Петров Р.В., Хаитов Р.М., Атауллаханов Р.И.* Иммуногенетика и искусственные антигены. М: Медицина 1983;246.
17. *Климов А.Н., Нагорнев В.А., Денисенко А.Д., Константинов В.О.* Аутоиммунная теория патогенеза атеросклероза и новые пути его лечения. *Вестн РАМН* 2003;12:29—34.
18. *Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н.* Новое в диагностике и лечении иммунных миокардитов. *Вестн РАМН* 2003;12:3—6.
19. *Чазов Е.И.* Роль достижений фундаментальной науки в повышении эффективности лечения. *Тер арх* 2005;8:5—9.
20. *Справочник по иммунотерапии.* Ст-Петербург: Диалог 2002;160.
21. *Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулунов А.Н.* Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса. Ст-Петербург: Фолиант 2000;204.
22. *Козлов К.К., Смирнов М.Н., Егоров В.Н., Лебедев М.Ф.* Коррекция иммунореактивности рекомбинантным ИЛ-2. Пособие для врачей. Ст-Петербург: С-ПбГУ 2001;24.
23. *Нагорнев В.А., Зота Е.Г.* Цитокины, иммунное воспаление и атеросклероз. *Успехи современной биологии* 1996;111:48—59.
24. *Романова Е.С., Рахманова А.Г., Симбирцев А.С. и др.* Результаты лечения больных гепатитом В и С рекомбинантным интерлейкином. *Эпидемиол и инфекц бол* 2000;3:29—31.
25. *Болотская Л.А.* Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении аутоиммунного тиреоидита: Автореф дис... канд. мед. наук. М 2002;24.
26. *Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Степачева Т.А. и др.* Эффективность и безопасность иммуномодулирующей терапии хронической сердечной недостаточности у больных ИБС. Тез. доклада V ежегодной конф. общества специалистов по сердечной недостаточности. М 2004:24—25.
27. *Дибиров М.М.* Клинико-иммунологические механизмы развития ХСН у больных с постинфарктной дисфункцией сердца и возможности их коррекции β -адреноблокадой и иммуномодуляцией: Автореф дис... канд. мед. наук. Томск 2005;25.
28. *Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И.* Экологическая иммунология. М:ВНИРО 1995;218.
29. *Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al.* Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201—1206.

Поступила 20.04.07

КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ И ОБЩЕЙ ТЕРАПИИ (зав. кафедрой — проф. Б.А. Сидоренко) **ФГУ «УЧЕБНО-НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР» УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

продолжает проведение циклов усовершенствования врачей на платной основе на 2008 г.

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

ЦИКЛЫ ПРОВОДЯТСЯ В СЛЕДУЮЩИЕ СРОКИ:

- | | |
|---|--|
| 1. «Стресс-эхокардиография в клинической практике»
(заочно-очный) | (заочно) 11 сентября — 19 сентября 2008 г.
(очно) 22 сентября — 26 сентября 2008 г. — 1 (нед) |
| 2. «Клинико-функциональные аспекты в кардиологии» (сертификационный) | 06 октября — 08 ноября 2008 г. — 5 (нед) |
| 3. «Клиническая эхокардиография» (сертификационный) | 20 ноября — 19 декабря 2008 г. — 4 (нед) |
| 4. «Цветовое дуплексное сканирование сосудов в клинике»
(сертификационный, индивидуальный набор) | в течение 2008 г. |

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

Адрес ФГУ «УНМЦ»: 121359 г. Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

Справки по телефону: (495) 414-05-17 (кафедра кардиологии и общей терапии), факс: (495) 414-08-07. Секретарь — Валентина Ивановна Тимонина

Оплата по безналичному расчету:

ИНН 7725082726 ОФК по ЗАО г. Москвы. (ИНН 7731048280, КПП 773101001, ФГУ УНМЦ УД ПРФ, л/с №06303373300), счет №40503810600001009008, БИК 044583001, КЭК 30330201010010000130, Отделение №1 Московского ГТУ, Банка России г. Москва 705

Молекулярные механизмы влияния розувастатина на системный окислительный стресс и эндогенное воспаление больных с атеросклерозом

Ю.В. ШУКИН, В.А. ДЬЯЧКОВ, Е.И. СЕЛЕЗНЕВ, Е.А. ДАНИЛОВА, Е.А. ПИКАТОВА, Е.А. МЕДВЕДЕВА

Самарский государственный медицинский университет, 443099 Самара, ул. Чапаевская, 89

Molecular Mechanisms of Effects of Rosuvastatin on Systemic Oxidative Stress and Endogenous Inflammation in Patients With Atherosclerosis

YU.V. SHCHUKIN, V.A. DYACHKOV, E.I. SELEZNEV, E.A. DANILOVA, E.A. PIKATOVA, E.A. MEDVEDEVA

Samara State Medical University, ul. Chapaevskaya, 89, 443099 Samara, Russia

Цель исследования заключалась в изучении особенностей влияния розувастатина на состояние окислительного стресса и эндогенного воспаления у больных распространенным атеросклерозом. В исследование вошли 46 больных (средний возраст $56,5 \pm 2,2$ года) распространенным атеросклерозом, которые были распределены на 2 сопоставимые по клинико-инструментальным данным группы. Больным 1-й группы ($n=24$) назначали стандартную терапию (антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы и нитраты по показаниям), а пациенты 2-й группы ($n=22$) дополнительно к стандартной терапии принимали розувастатин в суточной дозе 10 мг. Исследования включали определение показателей липидного состава сыворотки, содержание тиоловых групп белков сыворотки крови, активность фермента глутатионпероксидазы, окисляемость *in vitro* ионами меди цельной сыворотки крови и липопротеидов высокой плотности, концентрацию 3-нитротирозина, высокочувствительного С-реактивного белка и интерлейкина-6, активность секреторной фосфолипазы A_2 тип IIА. Установлено, что уровень 3-нитротирозина и активность секреторной фосфолипазы A_2 наряду с высокочувствительным С-реактивным белком являются эффективными маркерами системного окислительного стресса и эндогенного воспаления у больных с распространенным атеросклерозом. Лечение розувастатином в умеренных дозах достоверно подавляет активность эндогенного воспаления и окислительного стресса путем активации антиоксидантной системы плазмы, уменьшения окисленности фракций липопротеидов, подавления "нитротирозинового" стресса, а также частичного ингибирования эффективности действия секреторной фосфолипазы A_2 , снижения содержания С-реактивного белка и интерлейкина-6.

Ключевые слова: атеросклероз, розувастатин, окислительный стресс, эндогенное воспаление.

Aim of the study was to investigate peculiarities of effects of rosuvastatin on the state of oxidative stress and endogenous inflammation in patients with extensive atherosclerosis. Patients with extensive atherosclerosis included into the study ($n=46$, mean age 56.5 ± 2.2 years) were distributed to 2 equivalent according to clinico-instrumental data groups. To patients of group 1 ($n=24$) standard therapy was prescribed (anti-aggregants, ACE inhibitors, β -adrenoblockers, and nitrates when indicated), patients of group 2 ($n=22$) in addition to standard therapy took rosuvastatin (10 mg/day). Investigations included measurement of parameters of serum lipid profile, content of thiol groups of blood serum proteins, activity of enzyme glutathione peroxidase, *in vivo* oxidation of whole blood serum and HDL, concentration of 3-nitrotyrosine, high sensitivity C-reactive protein and interleukin-6, activity of type IIА secretory phospholipase A_2 . It was found that level of 3-nitrotyrosine and activity of secretory phospholipase A_2 together with high sensitivity C-reactive protein appear to be effective markers of systemic oxidative stress and endogenous inflammation in patients with extensive atherosclerosis. Treatment with rosuvastatin in moderate doses significantly suppressed activity of endogenous inflammation and oxidative stress by way of activation of antioxidant system of plasma, decrease of oxidation of fractions of lipoproteins, suppression of "nitrotyrosine" stress, as well as partial inhibition of efficacy of action of secretory phospholipase A_2 , lowering of content of C-reactive protein and interleukin-6.

Key words: atherosclerosis; rosuvastatin; oxidative stress; endogenous inflammation.

Благодаря достигнутым в последние годы успехам молекулярной биологии установлено, что окислительный стресс и эндогенное воспаление имеют существенное значение в патогенезе атеросклероза и процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки [1, 2]. Окислительный стресс сопровождается образованием окисленно-модифицированных липопротеидов низкой плотности (ЛНП), которые способны образовывать пенные клетки и вызывать аутоиммунные реакции. ЛНП и содержащие их иммунные комплексы стимулируют секрецию моноцитами/макрофагами провоспалительных цитокинов (α -фактор некроза опухолей, интерлейкин- 1β , интерлейкин-6 — ИЛ-6), что провоцирует адгезию лейкоцитов и увеличивает прокоагулянтный потенциал эндотелиальных клеток [3]. Кроме того ЛНП, ингибируя выделение

эндотелием тканевого активатора плазминогена и активность NO-синтазы, снижают фибринолитическую активность крови и синтез простациклина, чем усиливают риск тромбообразования [4]. Развивающийся при атеросклерозе воспалительный процесс, а также активация металлопротеиназ, разрушающих коллагеновую основу фиброзной капсулы, ведут к нестабильности бляшки и способствуют ее повреждению [5]. В настоящее время для стабилизации атеросклеротического процесса нет альтернативы ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы, которые, кроме гиполипидемического, дают разнообразные плейотропные эффекты, включая мощное антиоксидантное и противовоспалительное действие [6].

В последние годы интенсивно изучаются антиатерогенные свойства розувастатина — препарата последнего поколения, который по своим липидснижающим характеристикам значительно превосходит другие статины, включая аторвастатин [7]. В исследовании ASTEROID было установлено, что лечение розуваста-

Таблица 1. Показатели липидного состава сыворотки крови больных при лечении розувастатином

Показатель, ммоль/л	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС	4,8±0,27	6,65±1,048*	6,20±0,44*	6,80±0,51*	4,27±0,37**
ТГ	1,41±0,15	1,98±0,16	1,92±0,20	2,11±0,16*	1,60±0,13**
ХС ЛНП	3,09±0,25	4,76±0,32*	4,66±0,19*	4,74±0,35*	2,38±0,25**
ХС ЛВП	1,20±0,08	0,99±0,07	1,03±0,08	1,05±0,08	1,17±0,09

Примечание. ОХС — общий холестерин; ТГ — триглицериды; ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности. Здесь и в табл. 2—4 * — достоверность различий по сравнению с группой контроля; ** — достоверность различий по сравнению с уровнем до лечения.

тином в дозе 40 мг/сут в течение 2 лет вызывает статистически значимый регресс атеросклероза коронарных артерий [8]. В исследовании МЕТЕОР двухлетний прием розувастатина привел к статистически значимому замедлению скорости увеличения толщины слоя интима—медиа сонных артерий при субклиническом атеросклерозе [9]. Вместе с тем изучение особенностей молекулярных механизмов плейотропных эффектов розувастатина, в частности противовоспалительного и антиоксидантного, с применением новых маркеров этих состояний до сих пор не окончено; в итоге оно может позволить разработать наиболее эффективные схемы применения данного препарата.

Цель работы: изучить особенности влияния розувастатина на состояние окислительного стресса и эндогенного воспаления у больных распространенным атеросклерозом.

Материал и методы

В исследование были включены 46 больных (средний возраст 56,5±2,2 года) распространенным атеросклерозом, диагноз которого ставили на основании результатов клинического и ультразвукового исследования (доплерография артерий брахиоцефальной зоны, восходящей и брюшной аорты, артерий нижних конечностей) на аппарате Logic-5 (США). Все больные перенесли инфаркт миокарда, стабильная стенокардия напряжения II и III функциональных классов наблюдалась у 38 (82%) больных, артериальная гипертензия — у 9 (19%), у 30 (65%) отмечены стенозы артерий брахиоцефального русла и у 26 (56%) — стенозы артерий нижних конечностей. Все пациенты были распределены на 2 сопоставимые по клинико-инструментальным данным группы.

Больным 1-й группы (n=24) назначали стандартную терапию (антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторы и нитраты по показаниям). Пациенты 2-й группы (n=22) дополнительно к стандартной терапии принимали розувастатин (крестор, AstraZeneca, UK Ltd) в суточной дозе 10 мг. Розувастатин назначали с учетом противопоказаний и уровня активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Увеличения активности данных ферментов в процессе лечения не отмечалось. Период наблюдения составил 12 нед.

Биохимические исследования включали определение показателей липидного состава сыворотки — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин ЛНП (ХС ЛНП) и холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), коэффициент атеро-

генности (КА), а также метаболитов и регуляторов свободнорадикального окисления (СРО). В сыворотке крови определяли содержание тиоловых SH-групп [10], активность глутатионпероксидазы (ГПО) в модификации [11], окисляемость *in vitro* ионами меди в цельной сыворотке крови и ЛВП [12, 13], концентрацию нового маркера окислительного стресса — 3-нитротирозина (3-НТ). Состояние эндогенного воспаления оценивали по изменениям высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, секреторной фосфолипазы А₂ типа ПА (сФЛА₂). Содержание СРБ (набор фирмы Biomerica), ИЛ-6 (набор фирмы Biosource), сФЛА₂ (набор фирмы BCM Diagnostics), 3-НТ (набор фирмы НВТ) определяли иммуноферментным методом на медицинском анализаторе УНИПЛАН (Россия). Исследования проводили до (исходный уровень) и после лечения. Для сравнения были обследованы 26 здоровых лиц (средний возраст 48,5±2,5 года).

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность различий рассчитывали с помощью *t*-критерия Стьюдента. При обработке полученных данных также применяли парный корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Состояние окислительного стресса плазмы крови тесно связано с ее липидсодержащими структурами, в которых происходят основные реакции СРО. У больных обеих групп по сравнению с лицами контрольной группы наблюдалась гиперхолестеринемия, выражающаяся в повышении содержания ОХС и ХС ЛНП, в то время как уровень ТГ оказался умеренно увеличенным (табл. 1). Под влиянием лечения розувастатином содержание ОХС и ХС ЛНП у больных 2-й группы снизилось соответственно на 38% ($p<0,05$) и 49,8% ($p<0,01$), а уровень ХС ЛВП возрос на 11% ($p>0,05$). В 1-й группе значимых изменений показателей липидного состава не наблюдалось (см. табл. 1).

Известно, что в плазме крови активаторам окислительного стресса противостоит система регуляторов с выраженными антиоксидантными свойствами. К активным ферментативным антиоксидантам относятся глутатионпероксидаза и параоксоназа, которые защищают липопротеиды от окисления [14, 15]. В нашем исследовании активность ГПО сыворотки крови у больных обеих групп была значительно ниже, чем у лиц контрольной группы. После лечения розувастатином активность данного фермента у больных 2-й

Таблица 2. Показатели антиоксидантной системы плазмы крови больных при лечении розувастатином

Показатель	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
SH-группы, мкМ/л	532±30	415±21*	423±24*	409±19*	482±21**
ГПО, мкМ/мл/мин	71±5,5	45±3,2*	51±3,9*	47±3,5*	60±4,1**

Примечание. ГПО — глутатионпероксидаза.

Таблица 3. Окисляемость сыворотки крови, ЛВП и содержание 3-НТ в крови больных при лечении розувастатином

Показатель	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Окисляемость сыворотки крови, мкМ/мл	70,5±3,6	120±7,5*	104±8,1*	126±8,5*	83±5,8**
Окисляемость ЛВП, мкМ/мл	8,3±1,35	14,5±1,47*	13,1±1,42*	15,1±1,61*	9,5±1,23**
3-НТ, нМ/мл	1,65±0,14	2,55±0,20*	2,30±0,18*	2,62±0,21*	1,95±0,17**

Примечание. ЛВП — липопротеиды высокой плотности; 3-НТ — 3-нитротирозин.

группы в отличие от пациентов 1-й группы увеличилась на 28% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

К субстратам, наиболее чувствительным к воздействию активных форм кислорода, относятся белки, содержащие тиоловые группы, которые сами обладают антиоксидантными свойствами [10]. У больных распространенным атеросклерозом в обеих группах отмечалось достоверное снижение концентрации SH-групп (см. табл. 2). После лечения розувастатином содержание белковых тиоловых групп возросло на 18% ($p < 0,05$), что умеренно коррелировало с активностью ГПО сыворотки крови ($r = 0,42$; $p = 0,041$).

Общая антиоксидантная активность плазмы тесно связана с уровнем ее окисляемости *in vitro* ионами меди, причем основным субстратом окисления является суммарная фракция липопротеидов [13]. У больных распространенным атеросклерозом в обеих группах окисляемость цельной сыворотки крови оказалась значительно повышенной (табл. 3), что свидетельствовало, прежде всего, о снижении мощности систем антиоксидантной защиты плазмы. Терапия розувастатином сопровождалась уменьшением окисляемости сыворотки крови у больных 2-й группы на 34% ($p < 0,01$), тогда как у пациентов 1-й группы на фоне стандартного лечения снижение этого показателя было недостоверным (см. табл. 3).

ЛВП являются функциональными антагонистами ЛНП и обладают антиатерогенной защитной функцией, удаляя избыточный холестерин из клеточных мембран. Однако окисленные ЛВП в значительной степени теряют эту способность [12]. Исходная окисляемость ЛВП, индуцируемая ионами меди, у больных обеих групп была достоверно повышена более чем на 40% (см. табл. 3). Одной из основных причин этого может являться недостаточность антиоксидантного фермента параоксоназы, связанной с ЛВП и способной отщеплять свободные жирные кислоты от фосфолипидов [14]. Таким образом, усиление окисляемости цельной сыворотки крови и ЛВП, выявленное в нашем исследовании, способно участвовать в процессах прогрессирования атеросклероза путем как активации модификации ЛНП, так и ослабления обратного транспорта холестерина. У больных 1-й группы в процессе лечения уровень окисляемости ЛВП не изменился (см. табл. 3), а у пациентов 2-й группы в

результате терапии розувастатином он снизился на 37% ($p < 0,05$), что подтверждает реактивирующее влияние статинов на параоксоназу [16].

В последние годы активно исследуется новый высокочувствительный маркер клеточного окислительного стресса 3-НТ, который является продуктом окислительной модификации нитритными оксидантами аминокислоты тирозина [17]. Этот процесс протекает при патогенной активации внутриклеточной индуцированной NO-синтазы и значительно повышает окислительный потенциал оксида азота и синтез 3-НТ, формируя "нитротирозиновый" стресс [18]. Установлено, что 3-НТ является сильным независимым предиктором, связанным с факторами риска развития атеросклероза [17]. В нашем исследовании у больных обеих групп с распространенным атеросклерозом уровень 3-НТ в крови был достоверно увеличен (см. табл. 3), что свидетельствует о наличии окислительной модификации не только липидных, но и белковых фракций структур клеток. Лечение розувастатином пациентов 2-й группы привело к снижению содержания 3-НТ на 26% ($p < 0,05$), тогда как у больных 1-й группы этот показатель недостоверно снизился на 10% ($p > 0,05$). В ходе статинотерапии ингибируется образование супероксид-анион-радикала в эндотелиальных и гладких мышечных клетках артерий, что сопряжено с редукцией супероксидзависимых нитритных оксидантов (пероксинитрита) и вызывает снижение содержания 3-НТ [17]. Известно, что NO-производные окислители активируют матриксные металлопротеиназы, которые способствуют формированию нестабильной атеросклеротической бляшки и тромбогенного состояния [19, 20]. Можно полагать, что стабилизирующее действие розувастатина на атеросклеротические поражения реализуется наряду с другими факторами также посредством ингибирования "нитротирозинового" стресса и активности матриксных металлопротеиназ.

Эндогенное воспаление играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза [21]. Из системных маркеров воспаления в нашем исследовании изучалось содержание в крови СРБ, ИЛ-6 и активность сФЛА₂.

СРБ синтезируется гепатоцитами в ответ на стимуляцию цитокинами, прежде всего ФНО- α и ИЛ-6, у которых также установлена связь с риском развития ИБС у здоровых мужчин [22]. СРБ активирует процессы СРО, непосредственно участвуя в формировании

Таблица 4. Содержание СРБ, ИЛ-6 и сФЛА₂ в плазме крови больных при лечении розувастатином

Показатель	Контрольная группа	1-я группа		2-я группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СРБ, мг/мл	1,1±0,12	3,9±0,28*	3,3±0,25*	4,0±0,29*	2,6±0,24**
ИЛ-6, пг/мл	5,5±0,53	8,3±0,78*	7,5±0,71*	8,5±0,80*	6,3±0,58**
сФЛА ₂ , пг/мл	490±57	870±95*	815±90*	910±105*	665±72**

Примечание. СРБ — С-реактивный белок; ИЛ-6 — интерлейкин-6; сФЛА₂ — секреторная фосфолипаза А₂.

окислительного стресса [23] и индуцирует продукцию эндотелина-1, экспрессию моноцитами тканевого фактора, хемоаттрактанта-1 и SICAM-1, посредством зависимого от ИЛ-6 пути [22]. Таким образом, СРБ является как маркером, так и медиатором эндогенного воспаления и, очевидно, окислительного стресса.

У больных атеросклерозом обеих групп содержание СРБ и ИЛ-6 в исходном состоянии было достоверно повышено (табл. 4). Лечение розувастатином сопровождалось достоверным снижением уровня СРБ у пациентов 2-й группы на 35% ($p < 0,05$) и ИЛ-6 на 26% ($p < 0,05$). Эффективность противовоспалительного действия розувастатина подтверждалась исследованием активности сФЛА₂. Данный фермент гидролизует мембранные фосфолипиды и липопротеиды, освобождая свободные жирные кислоты и лизофосфолипиды, являющиеся предшественниками таких провоспалительных медиаторов, как лейкотриены, простагландины и фактор активации тромбоцитов [24]. Провоспалительные цитокины значительно увеличивают экспрессию сФЛА₂ в атеросклеротических бляшках [25]. В эндотелиоцитах сФЛА₂ индуцирует экспрессию хемокинов и молекул адгезии, участвуя тем самым в формировании дисфункции эндотелия [26]. Проатерогенное действие сФЛА₂ реализуется также путем подавления активности параоксоназы, увеличения катаболизма ЛВП и окислительной модификации ЛНП [27].

У пациентов 1-й и 2-й групп с распространенным атеросклерозом активность сФЛА₂ была значительно

повышена (см. табл. 4) и положительно коррелировала с содержанием СРБ ($r_1=0,46$, $p=0,031$; $r_2=0,48$, $p=0,028$ соответственно) и 3-НТ ($r_1=0,38$, $p=0,041$; $r_2=0,43$, $p=0,022$ соответственно). После лечения розувастатином активность сФЛА₂ уменьшилась на 27% ($p < 0,05$), а в 1-й группе достоверно не изменилась (см. табл. 4). Очевидно, что процесс ингибирования активности сФЛА₂ розувастатином является одним из классовых эффектов статинов. Это находит подтверждение в работе [28], где подобный результат получен для аторвастатина.

Заключение

Таким образом, уровень 3-нитротирозина и активность секреторной фосфолипазы А₂ наряду с высокочувствительным С-реактивным белком являются эффективными маркерами системного окислительного стресса и эндогенного воспаления у больных распространенным атеросклерозом. Лечение розувастатином (крестором) в умеренных дозах достоверно подавляет активность эндогенного воспаления и окислительного стресса путем активации антиоксидантной системы плазмы, уменьшения окисленности фракций липопротеидов, подавления "нитротирозинового" стресса, а также частичного ингибирования эффективности действия секреторной фосфолипазы А₂, снижения содержания С-реактивного белка и интерлейкина-6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoll G., Bensch M. Inflammation and atherosclerosis; novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke* 2006;37:1923–1932.
2. Ланкин В.З., Лусина А.О., Арзамасцева Н.Е. и др. Окислительный стресс при атеросклерозе и диабете. *Бюл экспер биол* 2005;7:48–51.
3. Harrison D., Griendling K.K., Landmesser U. et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7A–11A.
4. Dart A., Chin-Dusting J. Lipids and endothelium. *Cardiovasc Res* 1999;43:308–322.
5. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci* 2006;11:1969–1701.
6. Васюк Ю.А., Апрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плеотропные эффекты статинов — данные фундаментальных исследований. *Сердце* 2006;5:228–237.
7. Mc Kenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A. et al. Comparison of efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving lipid goals: result from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin* 2003;19:689–698.
8. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi J. et al. Effect of very high intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–1565.
9. Crouse J.R., Raichien J.S., Evans G.W. et al. Effects of Rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis. The METEOR trial. *JAMA* 2007;297:1344–1353.
10. Kurtel H., Granger N., Tso P. Vulnerability interstitial fluid to oxidant stress. *Am J Physiol* 1992;263:573–578.
11. Монк В.М. Простой и специфичный метод определения глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Лаб дело* 1986;12:24–25.
12. Дриницина С.В., Торховская Т.И., Азизова О.А. и др. Взаимосвязь между окислительной устойчивостью и холестеринакцепторной способностью липопротеидов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2004;5:36–39.
13. Сыркин А.Л., Азизова О.А., Дриницина С.В. и др. Связь между тяжестью стенокардии, ее стабильностью и уровнем окислительной модификации липидов у больных ишемической

- болезнь сердца. Клин мед 2001;1:38–42.
14. Aviram M., Rosenblat M., Bisgater C.L. et al. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its function: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998;101:1581–1590.
 15. Torzewski M., Ochsenschirt V., Kleschov A. et al. Deficiency of Glutathione Peroxidase-1. Accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E — Deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:850.
 16. Kural B.V., Orem C., Uydu H.A. et al. The effects of lipid-lowering therapy on paraoxonase activities and their relationships with the oxidant-antioxidant system in patients with dyslipidemia. *Coron Arter Des* 2004;15:277–283.
 17. Shishchbor M.I., Aviles R.J., Brennan M.L. et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA* 2003;292:1675–1680.
 18. Vanderheyden M., Bartunek J., Knaapen M. et al. Hemodynamic effects of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine generation in heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:723–728.
 19. Galis Z.S., Khabib J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherosclerosis: the good, the bad and the ugly. *Circ Res* 2002;90:251–262.
 20. Loscalzo J. Nitric oxide insufficiency, platelet activation and arterial thrombosis. *Circ Res* 2001;88:756–762.
 21. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
 22. Сумароков А.Б., Наумов В.Г., Масенко В.П. С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология. Тверь: Триада 2006;180.
 23. Тутов В.Н. С-реактивный белок: гетерогенность и функциональная связь с окислительным стрессом как с маркером воспаления. *Клин лаб диагн* 2004;4:3–11.
 24. Hurt-Camejo E., Camejo G., Peilot H et al. Phospholipase A₂ in vascular disease. *Circ Res* 2001;89:298–304.
 25. Menschikowski M., Rosher-Schiering A., Eskey R. et al. Expression of secretory group II A phospholipase A₂ in relation to the presence of macrophage infiltrates and transcripts of proinflammatory cytokines in human aortic tissues. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2000;20:751–762.
 26. Fichtlscherer S., Kaszkin M., Breuer S. et al. Elevated secretory non-pancreatic type II phospholipase A₂ serum activity is associated with impaired endothelial vasodilator function in patients with coronary artery disease. *Clin Science* 2004;106:511–517.
 27. Burton C.A., Patel S., Mundt S. et al. Biological effects of secretory phospholipase A₂ group II A on lipoproteins and in atherogenesis. *Eur J Clin Invest* 2002;32:383–393.
 28. Пиркова А.А., Самойлова Е.В., Амелюшкина В.А. и др. Влияние терапии аторвастатином на уровень секреторной фосфолипазы А₂ группы II А и модификацию липопротеинов низкой плотности у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2007;4:37–40.

Поступила 15.04.08



Национальное Общество
Кардиоваскулярная Профилактика и Реабилитация

Уважаемые коллеги!

Информируем Вас о создании при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов и регистрации в 2007 году Российского Национального Научного Общества КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И РЕАБИЛИТАЦИЯ.

ЦЕЛЬ ОБЩЕСТВА: СПОСОБСТВОВАТЬ РАЗВИТИЮ ПОЛИТИКИ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ НАУЧНОГО ПОИСКА, КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ И ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОЕКТОВ В СФЕРЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И РЕАБИЛИТАЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.

Подробную информацию о структуре, акциях, а также условиях и преимуществах членства в Обществе можно получить на сайте: www.cardioprevent.ru или у секретаря Общества, к.м.н. Муромцевой Галины Аркадьевны по адресу: Москва, Петроверигский пер. 10, ком. 301; тел. (495) 627 03 16.

Влияние пуриновых нуклеотидов и аденозина на биоэлектрическую активность сердца летучей мыши *Pipistrellus nathusii*

В.С. КУЗЬМИН, Д.В. АБРАМОЧКИН, А.А. ЗАКАРЯН, Г.С. СУХОВА, Л.В. РОЗЕНШТРАУХ

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а, лаборатория электрофизиологии сердца МГУ им. М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра физиологии человека и животных

The Influence of Purine Nucleotides and Adenosine on Bioelectrical Activity of Bat (*Pipistrellus nathusii*) Heart

V.S. KUZMIN, D.V. ABRAMOCHKIN, A.A. ZAKARYAN, G.S. SUKHOVA, L.V. ROSENSHTRAUKH

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

Изучены особенности действия аденозина, аденозинмонофосфата (АМФ), гуанозинмонофосфата (ГМФ), а также АДФ-рибозы на биоэлектрическую активность желудочков летучей мыши. Показано, что исследованные вещества вызывают укорочение потенциала действия (ПД) в миокарде желудочков на уровне 90% от реполяризации ПД. Длительность ПД (ΔПД) при частоте стимуляции 6 Гц в контроле составила на уровне 50% реполяризации 7 ± 2 мс; на уровне 90% реполяризации 60 ± 5 мс. Аденозин на уровне 90% реполяризации ПД вызывал снижение ΔПД на $50 \pm 10\%$, АМФ — на $30 \pm 10\%$, ГМФ — на $38 \pm 5\%$, АДФ-рибоза — на $24 \pm 6\%$ (концентрации исследуемых веществ 10 мкМ). Эффекты исследованных веществ в миокарде желудочков летучей мыши превосходят эффекты данных веществ в сердце крысы и суслика. Обсуждается возможное значение нуклеотидов и нуклеозидов в регуляции работы сердца летучей мыши.

Ключевые слова: пуриновые нуклеотиды, пуриновые рецепторы, сердце, торпор, гибернация, зимняя спячка, аритмия.

The aim of work was to investigate effects of adenosine, AMP, GMP and ADP-ribose on bioelectric activity of bat heart. Purine nucleotides decreased action potential duration at level of 90% (APD90) repolarization in bat ventricular myocardium. When preparation of right ventricle was paced with frequency of 6 Hz, APD50 and APD90 were 7 ± 2 ms and 60 ± 5 ms, respectively. Adenosine decreased APD90 by $50 \pm 10\%$ (n=6), AMP — by $30 \pm 10\%$ (n=6), GMP — by $38 \pm 5\%$ (n=6), ADP-ribose — by $24 \pm 6\%$ (n=6) (concentration of all compounds — 10 nM). Effects of purine nucleotides and nucleoside in bat ventricular myocardium exceed effects of same compounds in rat and ground squirrel ventricular myocardium. Inhibitory effects of purine nucleotides and adenosine in bat heart could be mediated by A_1 adenosine receptors.

Key words: ADP-ribose; purine receptors; heart; hibernation; winter sleep; purine nucleotides; arrhythmia.

Летучие мыши за короткое время способны значительно снижать температуру тела, потребление кислорода, уровень метаболизма, частоту дыхания и частоту сердечных сокращений (ЧСС) [1, 2]. У ряда видов после прекращения двигательной активности температура тела опускается до температуры окружающей среды за несколько десятков минут [3]. ЧСС у летучих мышей может варьировать от 1000 уд/мин во время полета до 10 уд/мин в состоянии дневного оцепенения (торпора) [1, 3]. Для летучих мышей характерны как дневной торпор, так и зимняя спячка, сопровождающаяся длительными периодами гибернации, когда их температура тела может достигать $0,6$ °C [3].

Сердце летучей мыши должно выполнять свою функцию в условиях, когда температура тела значительно варьирует, а ЧСС за 15–30 мин (длительность пробуждения от спячки) меняется на два порядка. Одним из адаптационных механизмов может являться способность значительно менять длительность потенциала действия (ПД) в сердце [4], другим — значительная иннервация предсердий и желудочков [5].

Пуриновые нуклеотиды, выделяясь нервными окончаниями или кардиоцитами [6], могут принимать участие в регуляции температуры тела и ЧСС. Аденозинмонофосфат (АМФ), аденозин при внутрибрюшин-

ном введении мышам вызывали быстрое снижение температуры тела до 25 °C [7]. Экстракты фракций из тканей зимоспящих животных провоцировали спячку у гибернантов, оказывали гипометаболическое действие на мышей — активными компонентами этих фракций были пуриновые нуклеотиды [8].

Так как пуриновые нуклеотиды обладают кардиотропной активностью [6], они могут оказывать влияние на сердце летучей мыши, например, при вхождении в оцепенение или спячку. Эффекты нуклеотидов в сердце летучей мыши до сих пор были не известны.

Цель данной работы состояла в исследовании влияния таких пуриновых нуклеотидов, как аденозин, АМФ, гуанозинмонофосфат (ГМФ), АДФ-рибоза на биоэлектрическую активность сердца летучей мыши. Внеклеточная АДФ-рибоза активирует пуриновые $P1$ -, $P2Y$ -, $P2X$ -рецепторы [9, 10]. Внутриклеточная АДФ-рибоза участвует в регуляции уровня цитоплазматического Ca^{2+} [11], активности K_{Ca} - и K_{ATP} -каналов [12, 13], поэтому может принимать участие в регуляции работы сердца.

Материалы и методы

Опыты проводили на 12 взрослых лесных нетопырях (*Pipistrellus nathusii*) обоих полов, отловленных в подмосковном лесу в течение лета. Животных анестезировали хлороформом и забивали. Сердце извлекали из грудной клетки и помещали в раствор Кребса

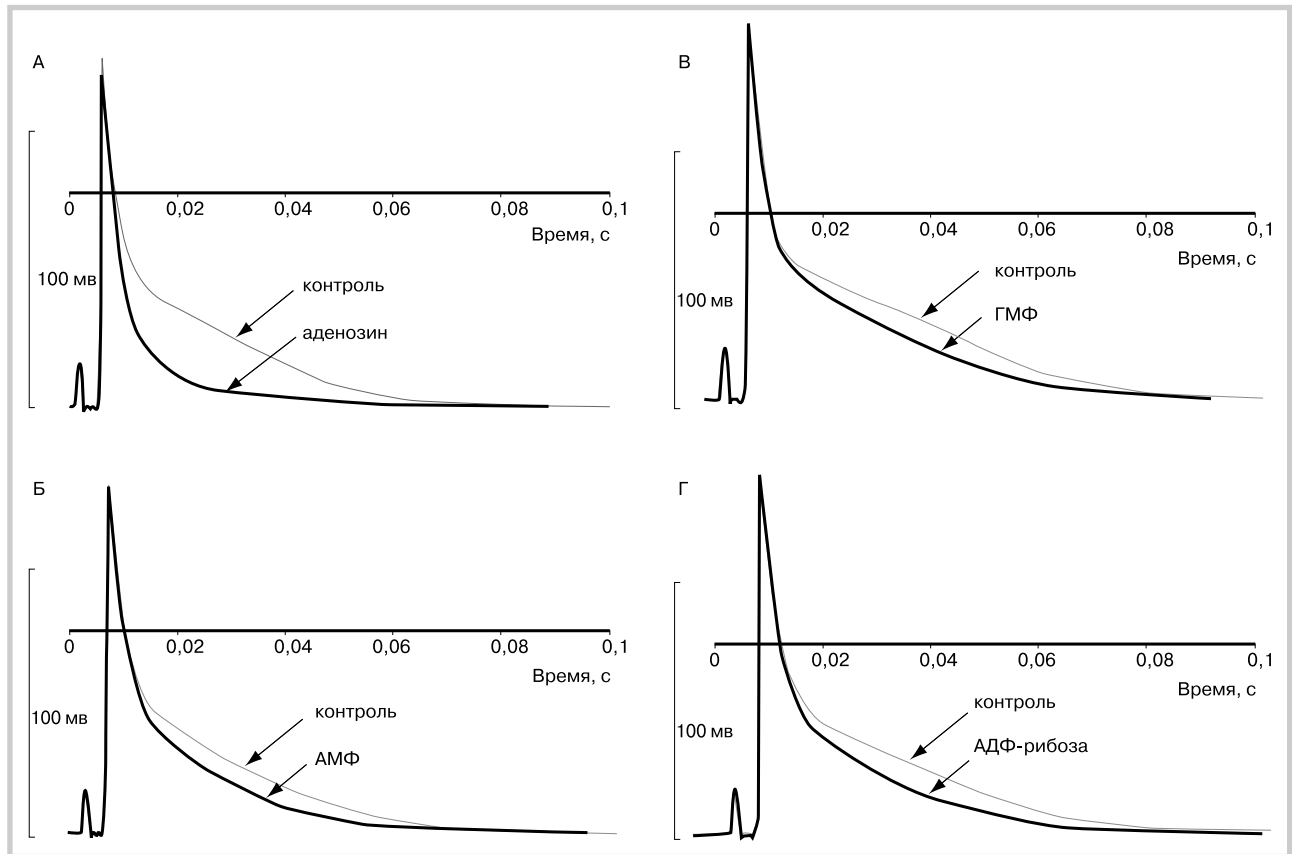


Рисунок. Примеры ПД миокарда стенки правого желудочка летучей мыши *Pipistrellus nathusi* в контроле и при действии аденозина (А; $n=6$), АМФ (Б; $n=6$), ГМФ (В; $n=6$), АДФ-рибозы (Г; $n=6$). Длительность ПД в контроле в среднем составила 7 ± 2 мс на уровне 50% реполяризации ПД; 60 ± 5 мс на уровне 90% реполяризации ПД. Концентрация исследуемых веществ во всех случаях 10 мкМ.

ПД — потенциал действия; АМФ — аденозинмонофосфат; ГМФ — гуанозинмонофосфат.

состав в ммоль/л: NaCl 133,47; KCl 4,69; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 1,35; NaHCO_3 16,31; $\text{MgSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ 1,18; $\text{CaCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 2,5; глюкоза 7,77; насыщенный карбогеном). Температура раствора равнялась 37 °С. Препарат стенки правого желудочка ($n=12$) изолировали и суперфузировали в специальной камере. Препараты стимулировали прямоугольными импульсами тока с амплитудой 2–3 В и частотой 6 Гц. Трансмембранные ПД отводили от эндокардиальной поверхности препаратов стенки желудочка с помощью стандартных стеклянных микроэлектродов, заполненных 3 М KCl (сопротивление кончика 10–30 МΩ), подключенных к усилителю KS-700 W-P Instruments (США). Усиленный сигнал поступал на аналогоцифровой преобразователь и далее обрабатывался на компьютере. После часовой суперфузии (адаптации) нормальным раствором подавали раствор, содержащий АДФ-рибозу, АМФ, аденозин или ГМФ (Sigma) в концентрации 10 мкМ в течение 5 мин, затем на протяжении 15 мин отмывали препарат нормальным раствором. При обработке записей оценивали амплитуду ПД, их длительность на уровне 50% и 90% реполяризации и изменение этих показателей после действия исследуемых веществ.

Статистическую значимость изменений оценивали с помощью непараметрических критериев Вилкоксона (t -критерий) и Манна—Уитни (U -критерий).

Результаты и обсуждение

Амплитуда ПД в желудочке летучей мыши в контроле составила 105 ± 7 мВ, что сопоставимо с амплитудой ПД у других млекопитающих. Все исследованные вещества вызвали снижение длительности ПД в желудочке летучей мыши как на уровне 50%, так и на уровне 90% реполяризации.

ПД желудочка летучей мыши практически не имеет фазы плато, что служит объяснением малой длительности ПД (ДПД) на уровне 50% реполяризации (ДПД₅₀). При частоте стимуляции 6 Гц ДПД₅₀ составляет 7 ± 2 мс. На уровне 50% реполяризации нуклеотиды вызвали незначительное изменение длительности: АМФ (1×10^{-5} М) снижает ДПД₅₀ на $5 \pm 3\%$ ($n=6$), ГМФ — на $7 \pm 5\%$ ($n=6$), АДФ-рибоза — на $5 \pm 3\%$ ($n=6$). В абсолютных значениях эти величины составляют меньше 0,5 мс. Эффект аденозина был наибольшим и статистически значимо превышал величину эффектов АМФ, ГМФ и АДФ-рибозы ($p(U) < 0,05$): при действии нуклеозидов длительность снижалась на $17 \pm 5\%$ ($n=6$, $p(T) < 0,05$ относительно контроля).

ДПД в желудочке на уровне 90% (ДПД₉₀) реполяризации в контроле составила 60 ± 5 мс. Аденозин снижал ДПД₉₀ на $50 \pm 10\%$ ($n=6$, $p(T) < 0,05$), АМФ — на $30 \pm 10\%$ ($n=6$, $p(T) < 0,05$), ГМФ — на $38 \pm 5\%$ ($n=6$, $p(T) < 0,05$), АДФ-рибоза — на $24 \pm 6\%$ ($n=6$, $p(T) < 0,05$).

Эффект аденозина был наибольшим и статистически значимо превышал величину эффектов АМФ, ГМФ и АДФ-рибозы ($p(U) < 0,05$). На рисунке приведены примеры ПД правого желудочка летучей мыши в контроле и при действии исследуемых веществ.

Нуклеотиды и аденозин практически не меняют ДПД₅₀. Известно, что ингибиторные эффекты аденозина и пуриновых нуклеотидов в сердце крысы, кролика опосредуются А₁-рецепторами, стимуляция которых, как и М₂-рецепторов ацетилхолином (Ацх), приводит к активации тока I_{KAch/Ado}, подавлению тока I_{Ca,L}, снижению ДПД и отрицательному инотропному эффекту [6, 7]. Показано, что желудочковый миокард летучей мыши чувствителен к Ацх [4], и таким образом, в нем должен развиваться ток I_{KAch/Ado}. Незначительный эффект нуклеотидов на уровне 50% реполяризации ПД обусловлен фактическим отсутствием фазы плато в желудочке летучей мыши, что связано со слабой выраженностью тока I_{Ca,L}. На уровне 90% реполяризации аденозин вызывает снижение ДПД желудочка летучей мыши на 50% (30 мс), что превышает эффекты этого нуклеотида в сердце крысы (22±9%) и гибернирующего суслика

(13±3%) [14]. На основе полученных результатов можно предположить, что в желудочке летучей мыши (*Myotis daubentoni*, *Eptesicus serotinus*) [5] имеются А₁-аденозиновые рецепторы и что ингибиторные эффекты нуклеотидов и аденозина, как и в сердце лабораторной крысы, опосредуются этими рецепторами.

Все камеры сердца летучих мышей нескольких исследованных видов имеют симпатическую и мощную парасимпатическую иннервацию. Показано, что во время зимней спячки как парасимпатический, так и симпатический тонус в сердце снижены [5]. У зимоспящих животных при снижении температуры пуриnergические медиаторы симпатической системы начинают играть в поддержании тонуса сосудов большую роль, чем норадреналин [15].

Высокая чувствительность к аденозину, приводящая к значительному снижению ДПД, может служить адаптационным дополнительным механизмом, позволяющим летучим мышам значительно и резко менять ритм работы сердца в тех условиях (например, при выходе из спячки), когда регуляторных механизмов, связанных с действием ацетилхолина или адреналина, недостаточно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hock R.J. The metabolic rates and body temperatures of bats. Biol Bull 1951;101:289–299.
2. Szwedczak J.M. Matching Gas Exchange in the Bat from Flight to Torpor. Am Zool 1997;37:92–100.
3. Burbank R.C., Young J.Z. Temperature changes and winter sleep of bats J Physiol (L) 1934;82:459–467.
4. Абрамочкин Д.В., Сухова Г.С., Розенитраух Л.В. Влияние ацетилхолина на потенциалы действия в предсердии и желудочке летучей мыши. ДАН 2006;2:272–274.
5. Pauziene N., Pauza D.H., Stropus R. Morphological study of the heart innervation of bats myotis daubentoni and eptesicus serotinus microchiroptera: vespertilionidae during hibernation. Eur J Morphology 2000;3:195–205.
6. Ralevic V., Burnstock G. Receptors for Purines and Pyrimidines. Pharmacol Rev 1998;3:415–475.
7. Swoap S.J., Rathvon M., Gutilla M. AMP does not induce torpor. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;293:468–473.
8. Сухова Г.С., Негуляев О.В., Сосулина Л.Ю. и др. Об участии 5'АМФ в кардиотропных эффектах экстрактов из тканей зимоспящих животных. Ж эвол биохим и физиол 1998;34:43–49.
9. Bortell R., Moss J., McKenna R.C. et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) and its metabolites inhibit T lymphocyte proliferation: role of cell surface NAD glycohydrolase and pyrophosphatase activities. J Immunol 2001;167:2049–2059.
10. Hoyle C.H., Edwards G.A. Activation of P1- and P2Y-purinoceptors by ADP-ribose in the guinea-pig taenia coli, but not of P2X-purinoceptors in the vas deferens. Br J Pharmacol 1992;107:367–374.
11. Jayaraman T., Brillantes A.-M., Timerman A.P. et al. FK506 binding protein associated with the calcium release channel (ryanodine receptor). J Biol Chem 1992;267:9474–9477.
12. Li P.L., Zou A.P., Campbell W.B. Regulation of the KCa channel activity by cADP-ribose and ADP-ribose in bovine coronary arterial smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1998;275:1002–1010.
13. Kim U.-H., Han M.K., Park B.N. et al. Function of NAD glycohydrolase in ADP-ribose uptake from NAD by human erythrocytes. Biochim Biophys Acta 1993;1178:121–152.
14. Кузьмин В.С., Абрамочкин Д.В., Сухова Г.С., Розенитраух Л.В. Влияние АДФ-рибозы, АМФ и аденозина на электрическую активность в предсердии и папиллярной мышце гибернирующего суслика. Кардиология 2008 (в печати).
15. Saito H., Thapaliya S., Matsuyama H. et al. Enhancement of ATP release in hindlimb sympathetic perivascular nerve of the golden hamster during hibernation. J Physiol (L) 2001;2:495–507.

Поступила 20.02.08

Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления*

Ю.В. ПОСТНОВ, С.Н. ОРЛОВ, Е.Ю. БУДНИКОВ, А.Д. ДОРОШУК, А.Ю. ПОСТНОВ

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а; Госпитальный центр Монреальского университета; Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Mitochondrial Energy Conversion Disturbance With Decrease in ATP Production as a Source of Systemic Arterial Hypertension

Y.V. POSTNOV, S.N. ORLOV, E.Y. BUDNIKOV, A.D. DOROSCHUK, A.Y. POSTNOV

Russian Cardiology Scientific and Production Center, ul. Tretiya Cherepkovskaya 15a, 121552 Moscow, Russia; Research Centre, Centre hospitalier de l'Universite´ de Montre´al (CHUM) — Technopole Angus, Montreal, Quebec, Canada

Несмотря на многочисленные попытки, включая последние генетические и молекулярно-биологические исследования, непосредственная причина устойчивого повышения артериального давления (АД) при гипертензии любого типа до сих пор не находит удовлетворительного объяснения. Данный обзор посвящен клеточным механизмам, лежащим в основе сниженного энергетического статуса, обнаруженного в тканях крыс экспериментальных моделей первичной и вторичных форм гипертензии, а также вовлечению этих аномалий в патогенез заболевания. Такой анализ позволяет предполагать, что нарушения преобразования энергии в митохондриях, вызванное определенными стимулами, включая генерализованные нарушения обмена внутриклеточного Ca^{2+} и перегрузку митохондрий кальцием, найденными при первичной гипертензии, ведут к разобщению процессов окисления и фосфорилирования и угнетению синтеза АТФ. Примеры артериальной гипертензии, сопровождаемой митохондриальным разобщением и снижением уровня АТФ в клетке (гипертиреоз, холодная гипертензия, прием циклоспорина А и т.д.), могут рассматриваться как дополнительный аргумент в поддержку этого мнения. Это также означает, что несмотря на различия в пусковых механизмах нарушений в митохондриях, во всех этих моделях достигается один и тот же результат, т.е. уменьшение производства АТФ. Снижение внутриклеточного содержания АТФ в свою очередь приводит к длительному подъему АД из-за повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, тогда как усиленное образование активных форм кислорода вследствие нарушений в митохондриях снижает способность сосудов к NO-зависимой релаксации. В свете этих данных стабильное повышение АД при хронической артериальной гипертензии следует считать компенсаторным ответом на снижение синтеза АТФ в митохондриях.

Ключевые слова: гипертензия, преобразование энергии, АТФ, митохондрии.

This review deals with the cellular mechanisms underlying decreased energy status documented in different tissues from experimental rat models of primary and secondary hypertension as well as the involvement of these abnormalities in the pathogenesis of the disease. Such analyses allow us to hypothesize that dysfunction of mitochondrial energy conversion, caused by distinct stimuli, including generalized disturbances of intracellular Ca^{2+} handling and mitochondria calcium overload found in primary hypertension, leads to uncoupling of oxidation and phosphorylation and attenuated ATP synthesis. Examples of arterial hypertension accompanied by mitochondrial uncoupling and cell ATP depletion (hyperthyroidism, cold hypertension, cyclosporine A intake, etc.) may be considered as an additional argument supporting this opinion. It means also that despite of differences in triggering mechanisms of mitochondrial dysfunction in all these models, the final outcome, i.e. decreased mitochondrial ATP production, is similar. Attenuated intracellular ATP content, in turn, results in the long-term maintenance of elevated BP by increased sympathetic outflow, whereas augmented ROS production following mitochondrial dysfunction lowers the capacity of the NO-dependent vascular relaxation. In the light of these data the cause of stationary elevated BP in chronic arterial hypertension should be regarded as a compensatory response to decreased mitochondrial ATP synthesis.

Key words: hypertension, energy conversion, ATP, mitochondria

Непосредственная причина стабильного повышения артериального давления (АД) — основного проявления эссенциальной, или первичной, артериальной гипертензии (АГ) — на протяжении многих десятилетий не находит удовлетворительного объяснения. АГ по-прежнему остается "феноменом без причины", что может указывать на уникальность явления, истоки которого могут оказаться в области, далекой от традиционного поиска.

Во многом сходная ситуация сложилась и в отношении так называемых вторичных гипертензий, при которых наличие легко распознаваемого "этиологического" фактора, казалось бы, обеспечивает достаточную прозрачность механизма повышения АД. В действи-

тельности здесь также нет ожидаемой ясности: этиологический фактор, давая номенклатурное определение каждой конкретной формы вторичной гипертензии, в действительности не позволяет объяснить непосредственной причины длительного повышения системного АД, ограничиваясь ролью триггера, инициирующего запуск нераспознанного по своей природе процесса становления хронической гипертензии.

В большинстве случаев причину гипертензии постоянно связывают с нарушениями в системах регуляции АД. В работах A. Guyton и соавт. со временем было, однако, установлено, что названные системы, осуществляя "подгонку" АД к некоему постоянному уровню, отнюдь не определяют его абсолютное значе-

Таблица. Содержание адениннуклеотидов (мкг/г сухого веса), коэффициент АТФ/АДФ и энергетический заряд (ЭЗ) в сердце, печени и селезенке крыс SHR и WKY

Орган	Сердце		Печень		Селезенка	
	WKY	SHR	WKY	SHR	WKY	SHR
Крысы						
АТФ	20,22±1,31	16,68±1,42	8,41±0,30	6,84±0,25*	7,63±0,33	6,25±0,40**
АДФ	7,52±0,41	7,24±0,50	6,43±0,15	6,49±0,14	6,62±0,24	7,82±0,40**
АМФ	1,82±0,18	1,74±0,29	1,95±0,08	2,34±0,12**	1,60±0,10	2,16±0,14*
ΣАХФ	30,38±1,92	25,66±2,51	16,79±0,25	15,67±0,30*	15,85±0,42	16,24±0,43
АТФ/АДФ	2,67±0,08	2,39±0,09***	1,31±0,04	1,05±0,04***	1,15±0,04	0,80±0,05***
ЭЗ	0,80±0,04	0,79±0,02	0,70±0,01	0,65±0,01***	0,69±0,01	0,63±0,02***

Примечание. ΣАХФ = (АТФ + АДФ + АМФ); ЭЗ = (АТФ + 0,5 × АДФ) / ΣАХФ; * — $p < 0,01$, ** — $p < 0,02$, *** — $p < 0,05$ по сравнению с WKY. Дополнительные подробности см. в работе О.И. Pisarenko и соавт. [9].

системного АД, начатое в рамках представлений о гипертензии как следствии нарушенной регуляции кровообращения, перемещается в область биоэнергетики. Данные, полученные в этих исследованиях, суммированы в следующем разделе.

1. Доказательства дефицита энергии при артериальной гипертензии

Большинство работ по энергетическому статусу клеток при гипертензии посвящены выяснению содержания макроэргических фосфатов и креатинфосфата в миокарде при нагрузочных пробах или временной его ишемии. Несколько лет назад мы провели сравнительный анализ содержания этих соединений и продуктов их реакций, образующихся при функционировании АТФаз и других энергопотребляющих процессов (АДФ, АМФ, а также креатинфосфата и креатина), в ряде тканей крыс с различными формами экспериментальной гипертензии [9]. Было обнаружено, что в тканях со сравнительно низким уровнем энергетического обмена (печень, селезенка) у крыс со спонтанной гипертензией (SHR), являющихся к настоящему времени наиболее адекватной моделью эссенциальной гипертензии, по отношению к нормотензивному контролю (крысы линии WKY) уменьшено содержание АТФ и повышено содержание АДФ, что сопровождается снижением энергетического заряда системы: параметр $EC = (АТФ + 0,5 АДФ) / (АТФ + АДФ + АМФ)$ (см. таблицу). В миокарде, отличающемся критической зависимостью сократительной функции от поступления энергии, этот сдвиг менее выражен, поскольку стабильный уровень АТФ поддерживается здесь за счет креатинфосфата.

В ряде работ было показано, что более глубокие нарушения энергетики миокарда у SHR проявляются в виде неполного восстановления энергетического метаболизма при реперфузии сердца после его ишемии [10] или под воздействием перфузионной перегрузки [11]. Снижение энергетического статуса в скелетной мышце SHR отмечено в виде снижения содержания креатинфосфата [9]. Здесь важно подчеркнуть, что снижение содержания креатинфосфата было выявлено и в скелетной мышце больных эссенциальной гипертензией, у которых отмечено также более глубокое, чем в норме, снижение отношения АТФ/Рi и замедленное восстановление этих показателей после физической нагрузки [12].

Следует особо отметить, что подобные нарушения не ограничены первичной гипертензией, но были

также обнаружены на экспериментальных моделях вторичной гипертензии: крысы с почечной гипертензией (зажим на одной почечной артерии по Н. Goldblatt) и гипертензией, вызванной избыточным введением тиреоидных гормонов [13]. Результаты этих исследований свидетельствовали о широко распространенном (не ограниченном одним типом ткани) снижении энергетического статуса клеток независимо от пусковых механизмов АГ. Возможные причины снижения энергетического статуса клеток и роль этого явления в длительном поддержании повышенного АД рассмотрены ниже.

II. Митохондрии как основной источник клеточных энергетических нарушений при гипертензии

За исключением эритроцитов млекопитающих, лишенных митохондрий и других внутриклеточных органелл, около 90% общего количества АТФ производится путем окислительного фосфорилирования. Это свидетельствует о том, что нарушение образования энергии в митохондриях является ключевым фактором, определяющим наблюдаемое при гипертензии изменение энергетического заряда клетки. Ключевая роль митохондрий может иллюстрироваться на примере тиреотоксикоза как в клиническом его варианте, так и в случае экспериментальных моделей с избыточным введением животным тиреоидных гормонов. Снижение энергетического статуса, отмеченное при этой форме вторичной гипертензии в клетках ряда тканей [13, 14], происходит, по-видимому, вследствие разобщения процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и сопровождается рассеиванием энергии в виде избыточного теплообразования взамен синтеза АТФ [15].

Другим примером связи АГ с нарушением преобразования энергии в митохондриях является феномен стабильного повышения АД при длительном воздействии на организм низкой температуры [16]. Основу нарушения преобразования энергии в митохондриях в этом случае составляет так называемое холодное разобщение, результатом которого являются уменьшение скорости синтеза АТФ и рассеивание ΔP с образованием тепла как защитной меры от холодовой инактивации ферментов. В этой связи повышенная температура тела, зарегистрированная у SHR в контрольных условиях [17, 18] и при иммобилизационном стрессе [19], может быть рассмотрена как указание на нарушение энергообразующей функции митохондрий при первичной гипертензии.

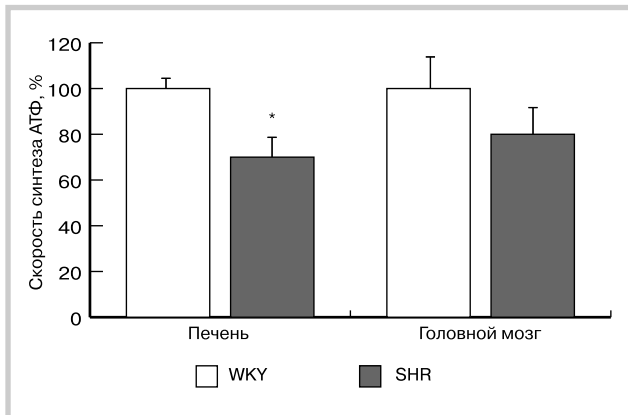


Рис. 2. Скорость синтеза АТФ изолированными митохондриями печени и головного мозга SHR и WKY при измерении в среде, не содержащей Ca^{2+} . В качестве 100% считаются средние значения, полученные для WKY. * — $p < 0,01$. Дополнительные подробности см. в [22, 23].

Непосредственные доказательства вовлеченности нарушения функции преобразования энергии в митохондриях в развитие гипертензии были получены в недавнем исследовании на мышах, в артериях которых с помощью доксициклин-индуцируемого промотора стимулировали экспрессию митохондриального разобщающего белка (UCP1). В контрольных условиях экспрессия этого белка главным образом ограничена бурой жировой тканью, отвечающей за термогенез в условиях холодового воздействия. Было показано, что у мышей с усиленной экспрессией UCP1 наблюдается повышение систолического и диастолического АД на 46 и 21 мм рт.ст. соответственно по сравнению с животными дикого типа, не подвергнутыми действию доксициклина [20].

С помощью электронной микроскопии было установлено, что развитие гипертензии у SHR сопровождается изменениями ультраструктуры митохондрий кардиомиоцитов, сходных с нарушениями, которые были отмечены при состояниях, характеризующихся разобщением окислительного фосфорилирования [21]. Исследование продукции АТФ изолированными митохондриями клеток печени и головного мозга

позволило выявить существенно более низкую скорость синтеза АТФ в митохондриях SHR по сравнению с таковой у нормотензивного контроля (WKY) (рис. 2) [22, 23]. Эти данные следует рассматривать как прямое доказательство митохондриальной природы сниженного энергетического баланса клеток при первичной гипертензии. Возможные механизмы этого явления рассмотрены ниже.

III. Транспорт Ca^{2+} в митохондриях: особенности, обнаруженные при первичной гипертензии

Надежно установлено, что Ca^{2+} поступает в матрикс митохондрий через чувствительные к рутениевому красному каналы внутренней мембраны под воздействием отрицательного мембранного потенциала, поддерживаемого на уровне $\Delta\Psi^- = 180$ мВ (ruthenium red-sensitive uniporters). Выход Ca^{2+} осуществляется механизмами $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ - и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -противотранспорта [24] (см. рис. 1). Важно, что относительное содержание этих переносчиков ионов зависит от типа клетки. Так, митохондрии кардиомиоцитов, головного мозга и других электрически возбудимых тканей изобилуют $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ -обменниками, тогда как выход Ca^{2+} из митохондрий жировой ткани и подавляющего числа других электрически невозбудимых тканей осуществляется главным образом через $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$ -обменник [25].

В ранних работах нами было установлено увеличение Ca^{2+} -аккумулирующей способности митохондрий, изолированных из миокарда, жировой ткани и мозга SHR (рис. 3), что контрастировало со сниженной Ca^{2+} -аккумулирующей способностью эндоплазматической сети этих тканей [26–28]. В этой связи мы рассматривали перегрузку митохондрий кальцием как основную причину увеличения содержания обмениваемого внутриклеточного кальция, зарегистрированного в жировой ткани SHR [29] и больных эссенциальной гипертензией [30].

Можно предположить, что ускоренный вход Ca^{2+} , обнаруженный в митохондриях SHR, вызван повышенной активностью упомянутого выше $\Delta\Psi^-$ -зависимого канала и/или снижением потока Ca^{2+} через обменники $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ и $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^+$. Однако перечи-

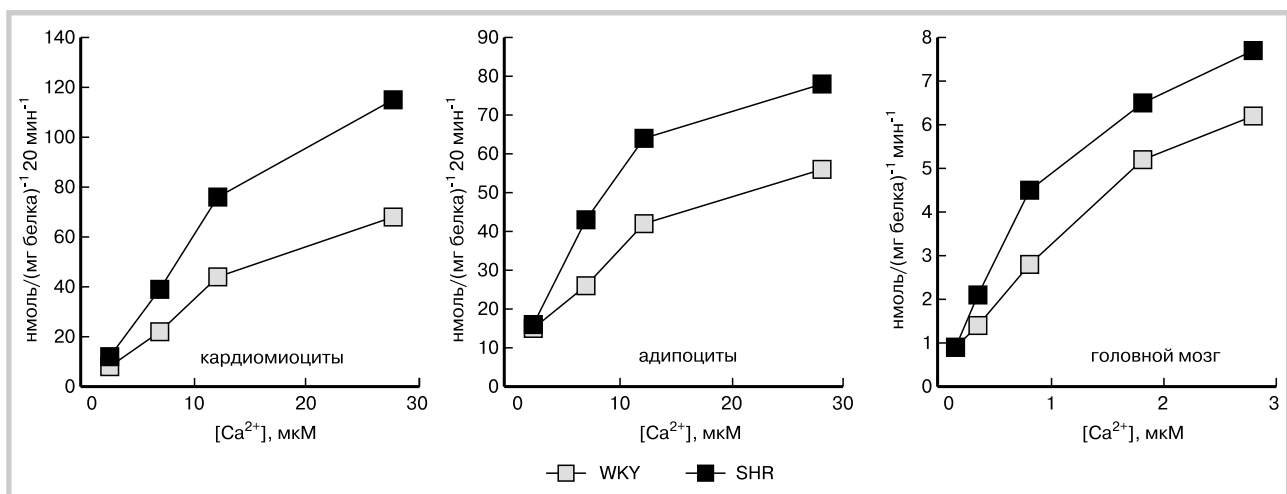


Рис. 3. Поглощение Ca^{2+} митохондриями, выделенными из сердца, жировой ткани и головного мозга для WKY и SHR, в зависимости от концентрации свободного Ca^{2+} . Дополнительные подробности см. в [26–28].

сленные ниже данные опровергают подобное предположение. Во-первых, данные, приведенные на рис. 3, были получены в присутствии экзогенного АТФ, который активирует митохондриальную F_1F_0 -АТФазу и является движущей силой для входа Ca^{2+} независимо от базовых значений $\Delta\Psi$. Во-вторых, инкубационная среда содержала неорганический фосфат, который в присутствии Ca^{2+} образует осадок в митохондриальном матриксе и резко ингибирует выход Ca^{2+} (см. рис. 1). Эти комментарии неизбежно ведут к выводу, что повышенная Ca^{2+} -аккумулирующая способность митохондрий SHR, обнаруженная в этих экспериментах, вызвана системой, которая отличается от вышеупомянутых ионных транспортеров митохондрий.

Мы полагаем, что увеличенное содержание митохондриального ($[Ca^{2+}]_m$) вызвано длительным повышением концентрации свободного кальция в цитозоле, впервые обнаруженного в тромбоцитах пациентов с эссенциальной гипертензией $[Ca^{2+}]_c$ [31] и подтвержденном многими группами исследователей [32, 33]. В свою очередь увеличение $[Ca^{2+}]_c$ может быть обусловлено либо исходно повышенной проницаемостью плазматической мембраны для ионов, не компенсируемой работой мембранных насосов (эти данные суммированы в наших ранних обзорах [33–36]) или недостатком энергии, поступающей к насосам, или тем и другим одновременно. Для первичной гипертензии наиболее вероятен вариант, предусматривающий существование нарушений микроструктуры мембраны, исходно обнаруженных в эритроцитах SHR [37–39] и больших гипертонической болезнью с помощью флуоресцентных зондов и зондов на основе электронного парамагнитного резонанса [40, 41]. Это предположение подтверждается тем, что в эритроцитах больных эссенциальной гипертензией находят изменения в количественном составе мембранных белков, в частности, актинсвязывающих белков цитоскелета — 4.1, 4.9 [42], имеющих отношение к формированию объема и формы эритроцитов. В самом деле, усиление фосфорилирования этих белков *in vitro* при добавлении активатора протеинкиназы С воспроизводит характерные для гипертензии изменения объема и формы эритроцитов и сопровождается сходным с ней нарушением ионотранспортной функции мембран этих клеток [43].

При использовании F_2 -гибридов, полученных при скрещивании крыс со спонтанной гипертензией и соответствующего нормотензивного контроля, было установлено, что нарушения транспорта ионов [44, 45] и изменение содержания белков цитоскелета эритроцитов [46] коррелируют с величиной АД. Данные, полученные G. Bianchi и соавт., служат вескими доказательствами того, что вклад в вариации АД у пациентов с эссенциальной гипертензией вносят мутации в генах, кодирующих белок цитоскелета аддуцин [47]. Данные, полученные в этих исследованиях, позволяют сделать вывод, что измененные структурные и функциональные свойства плазматической мембраны играют существенную роль в перегрузке митохондрий кальцием, которая наблюдается при гипертензии.

IV. Перегрузка митохондрий кальцием как возможная причина дисфункция преобразования энергии в митохондриях

С помощью Ca^{2+} -селективных флуоресцентных зондов было установлено, что объемная концентрация $[Ca^{2+}]_c$ в покоящихся клетках находится в пределах 0,1 мкМ и достигает уровня 1–2 мкМ при гормональном и электрическом возбуждении клеток. Эти значения на порядок ниже сродства Ca^{2+} -транспортирующей системы изолированных митохондрий [48], что в течение долгого времени рассматривалось как свидетельство несущественной роли этих органелл в регуляции кальциевого баланса клеток. Однако данные, полученные в последнее десятилетие с помощью новейших методик визуализации митохондрий, загруженных Ca^{2+} -чувствительными флуоресцентными белками, привели к переоценке этой концепции. С использованием новых подходов было показано, что локальная концентрация свободного Ca^{2+} в зонах сближения эндоплазматической сети и плазматической мембраны (последние содержат большое количество потенциалзависимых, Ca^{2+} -зависимых и чувствительных к вторичным посредникам Ca^{2+} -каналов) может во много раз превышать объемную концентрацию $[Ca^{2+}]_c$ и достигать величин, достаточных для полномасштабной активации митохондриальных Ca^{2+} -каналов, осуществляющих вход Ca^{2+} [49–51]. Учитывая повышенную активность при гипертензии сигнальных систем, в которых медиатором служит Ca^{2+} [32–52], можно рассматривать устойчивое повышение $[Ca^{2+}]_c$ в пространственно ограниченных компартментах в качестве основного механизма Ca^{2+} -перегрузки митохондрий *in vivo*.

В плане патогенеза первичной гипертензии наиболее значимым проявлением генерализованных мембранных нарушений служит сдвиг пределов регуляции объемной концентрации $[Ca^{2+}]_c$ в клетках в сторону более высоких значений. Этот сдвиг, усиливаясь при возрастании нагрузки на механизмы кальциевого гомеостаза клеток, опосредует влияние неблагоприятных факторов среды, составляющих 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 присутствуют в тканях молодых животных в предгипертензивной стадии, т.е. до повышения у них АД и при нормальной концентрации $[Ca^{2+}]_c$ [53]. Окончание предгипертензивной стадии и появление стабильной гипертензии можно, по-видимому, объяснить дальнейшим повышением концентрации $[Ca^{2+}]_c$, в прямой связи с последующей перегрузкой кальцием митохондрий и подавлением синтеза АТФ.

Временное и умеренное повышение концентрации $[Ca^{2+}]_m$ приводит к активации пируватизоцитрат- и 2-оксоглутаратдегидрогеназ, что дает вклад в повышение $\Delta\Psi$ и усиление производства АТФ [50, 54]. Напротив, продолжительное повышение концентрации $[Ca^{2+}]_m$ подавляет окислительное фосфорилирование и синтез АТФ, как это было впервые продемонстрировано А. Lehninger и соавт. [55] и подтверждено в многочисленных исследованиях [51, 56]. Важно, что повышение Ca^{2+} в среде инкубации подавляет синтез АТФ

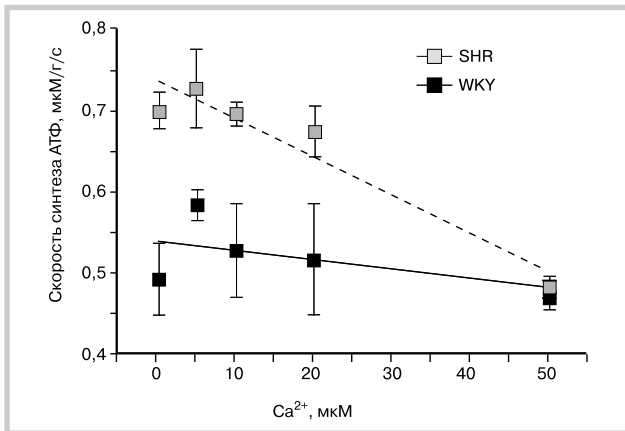


Рис. 4. Зависимость скорости синтеза АТФ митохондриями, выделенными из печени SHR и WKY, от концентрации свободного Ca²⁺. Дополнительные подробности см. в [26–28].

в выделенных из печени митохондриях и полностью устраняет различия между SHR и WKY (рис. 4). Этот феномен послужил отправной точкой для наших исследований по выяснению механизма подавления энергетической функции митохондрий в условиях хронической перегрузки кальцием.

Критическим фактором, определяющим начало перегрузки кальцием и дисфункции преобразования энергии в митохондриях, является, по-видимому, модификация Ca²⁺-транспортирующей способности особых мегапор (mitochondrial permeability transition pores — МРТ), локализованных во внутренней мембране митохондрий [57, 58]. Некоторые особенности этой модификации совпадают с работой МРТ-пор в режиме высокой проводимости (high conductance mode), не достигая, однако, крайних степеней, ведущих к апоптозу клеток или их некротической гибели [59].

МРТ-поры функционируют как проницаемые для катионов потенциалзависимые каналы, открытию которых способствуют увеличение [Ca²⁺]_{in}, рН, деполаризация мембраны, появление в матриксе окисляющих веществ (см. рис. 1). Пора отвечает закрытием в ответ на закисление и на появление в матриксе адениннуклеотидфосфатов [57]. Когда кальций проникает в матрикс митохондрий, обмениваясь на протоны, рН матрикса повышается, пора открывается, снижается ΔΨ, что вызывает движение Ca²⁺ через открытую пору наружу и последующее закисление матрикса. Последнее стимулирует закрытие поры и восстановление ΔΨ до исходных значений.

Описанное циклическое функционирование МРТ-пор в режиме низкой проводимости (low conductance mode) создает в цитозоле клеток пикообразные повышения концентраций Ca²⁺, близкие по механизму Ca²⁺-индуцированному высвобождению Ca²⁺, которое изначально было обнаружено для цитоплазматической сети. Оба механизма, действуя в функциональном единстве и создавая осцилляции [Ca²⁺]_c, осуществляют преобразование и усиление сигналов, поступающих, в частности, при активации инозитол-1,4,5-трифосфат-сопряженных рецепторов, опосредуя регуляторную связь между функциональным ответом и энергетическими процессами на уровне клетки [49, 58].

Некоторые особенности проводимости МРТ-пор при первичной гипертензии были выяснены недавно в сравнительном изучении кальцийиндуцированного выхода Ca²⁺ из изолированных митохондрий печени SHR [60]. На рис. 5 показано, что, сохраняя цикличность работы при сокращении продолжительности цикла, МРТ-поры митохондрий SHR отличаются от нормотензивного контроля повышенной скоростью выхода Ca²⁺ и снижением на 30% предельного уровня поглощения иона из среды. Описанные изменения указанных параметров у SHR предполагают уменьшение мощности главного механизма выведения Ca²⁺ из митохондрий и наличие условий для возникновения перегрузки последних кальцием. Перегрузка кальцием снижает ΔΨ и уменьшает синтез АТФ в митохондриях.

Рассеивание ΔΨ при перегрузке митохондрий кальцием, возможно, происходит при участии разобщающих белков UCP 2 and UCP 3, содержание которых во внутренней мембране митохондрий контролируется поступлением жирных кислот [61, 62]. На уровне организма разобщение окислительного фосфорилирования, вызванного этими белками, проявляется в виде повышения внутренней температуры тела, отмеченного у SHR рядом исследователей [17, 18].

Исходя из упомянутых представлений можно объяснить развитие симптоматической гипертензии при приеме циклоспорина А — препарата, подавляющего тканевый иммунитет. Известно, что циклоспорин А ингибирует переключение МРТ-пор (мегапор) в митохондриальной мембране в режим проводимости, связываясь с одним из компонентов их сборки, белком циклофилином. Это ведет к нарушению выведения кальция из митохондрий, нарушению продукции АТФ и, как следствие, к повышению АД [63].

V. Механизмы вовлечения энергетического дисбаланса в патогенез артериальной гипертензии

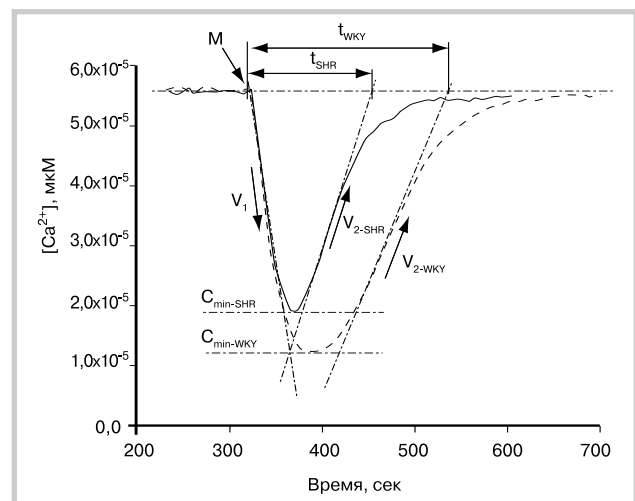


Рис. 5. Кальцийиндуцируемый выход кальция из митохондрий, выделенных из печени SHR и WKY.

V₁ — скорость поглощения кальция митохондриями; C_{min-SHR}, C_{min-WKY} — минимальное значение концентрации Ca²⁺ в среде инкубации; V_{2-SHR}, V_{2-WKY} — скорость выхода Ca²⁺ из митохондрий; t_{SHR}, t_{WKY} — продолжительность цикла; М — добавление митохондрий в среду инкубации, содержащую 55 мкМ свободного [Ca²⁺]_{in}. Дополнительные подробности см. в [60].

Как уже отмечалось выше, основная часть энергии, запасенной в виде АТФ, расходуется на поддержание трансмембранных ионных градиентов, генерируемых Na^+/K^+ -АТФазой, Ca^{2+} -АТФазой и другими АТФазами Р-типа (см. рис. 1). Важно, что сродство к АТФ для АТФаз Р-типа ($\text{EC}_{50} \sim 1\text{--}2\text{ мМ}$) находится в диапазоне внутриклеточного содержания АТФ (2—4 мМ). Следует также заметить, что АТФазы Р-типа в качестве субстрата используют не свободный АТФ, а комплекс $\text{Mg}\text{--}\text{АТФ}$. В некоторых моделях первичной и вторичной гипертензии было обнаружено сниженное содержание внутриклеточного Mg^{2+} [64], что также может служить одним из доказательств энергетической недостаточности. Учитывая все эти данные в целом, можно предположить, что сниженное содержание АТФ может быть достаточным для снижения активности транспортных АТФаз и для рассеивания трансмембранных градиентов одновалентных катионов и Ca^{2+} , т.е. явления, обнаруженного в различных типах клеток у крыс с экспериментальными моделями первичной и вторичной гипертензии [33—36].

Роль диссипации градиентов Na^+ и повышения $[\text{Na}^+]_c$ в патогенезе гипертензии широко обсуждается [65—67]. Здесь важно подчеркнуть, что к повышению $[\text{Ca}^{2+}]_c$ приводит как $[\text{Na}^+]_c$ -опосредованная активация $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника, включаемая снижением содержания АТФ, так и подавление активности Na^+/K^+ -АТФазы и частичное ингибирование Ca^{2+} -АТФаз плазматической мембраны и эндоплазматической сети, что вызывает перегрузку митохондрий с включением механизма обратной связи.

Учитывая центральную роль ионных градиентов в работе нервных клеток, дефицит продукции АТФ в митохондриях можно рассматривать в качестве основной причины повышения симпатической активности и последующего постоянного поддержания повышенного АД по механизмам, рассмотренным в ряде обзоров [68—71]. 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, как уже отмечалось выше, механизм дисфункции митохондрий в приведенных примерах и в случае первичной гипертензии неодинаков и имеет сходство лишь по конечному результату — понижению синтеза АТФ в митохондриях.

Повышение $[\text{Ca}^{2+}]_c$ при первичной гипертензии изменяет характер взаимодействия клеточной мишени с норадреналином, делая ее менее чувствительной к симпатическому нейромедиатору. Это положение было показано нами на примере снижения липолитического ответа на норадреналин в жировой ткани больных эссенциальной гипертензией [72]. Для восстановления величины ответа на норадреналин требуется увеличение силы воздействия нейромедиатора на клеточную мишень, что достигается усилением его выделения терминалями симпатического отдела вегетативной нервной системы. Таким образом, активирование эфферентного звена симпатического отдела вегетативной нервной системы при гипертензии может отчасти инициироваться клеточной мишенью и имеет

характер адаптации, корректирующей метаболические отклонения, вызванные нарушением мембранной регуляции цитоплазматического Ca^{2+} .

В качестве основного источника активирования симпатического отдела вегетативной нервной системы при гипертензии можно, по-видимому, рассматривать головной мозг, стволовая часть которого имеет специализированные структуры, регулирующие АД. Из них особое значение отводят ядру солитарного тракта и *area postrema*, расположенных 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 [73].

Опыты по воспроизведению устойчивой гипертензии поэтапным выключением кровоснабжения мозга по сонным [74] и частично по вертебральным артериям [75] дали основание рассматривать хроническую ишемию мозга в связи с атеросклерозом как главную причину повышения системного АД, предназначенного для компенсации тканевой гипоксии [73]. 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 преобразования и дефицит энергии в результате дисфункции митохондрий на основе перегрузки их кальцием находят подтверждение в исследованиях как по регистрации проявлений мембранного дефекта в нейронах головного мозга SHR [28, 76, 77], так и по снижению АТФ-синтетической способности митохондрий этих клеток [23].

Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток нервной ткани позволяет объяснить сдвиги газового состава крови, притекающей к мозгу и оттекающей от него, выявленные у больных эссенциальной гипертензией [78]. Уменьшение дыхательного коэффициента, отмечаемое в этой работе, может быть следствием частичного блокирования работы транспортной цепи электронов в митохондриях, ведущего к избыточному расходованию кислорода, что сопровождается уменьшением парциального давления кислорода и увеличением парциального давления CO_2 .

Проявления дисфункции митохондрий, вызванной перегрузкой кальцием, не ограничены нарушением продукции АТФ, но также включают отклонения в работе транспортной (дыхательной) цепи электронов в виде усиленного образования в ней побочных токсичных продуктов. К числу последних относятся активные формы кислорода — супероксид-анион $\text{O}_2^{\cdot-}$; перекись водорода H_2O_2 ; гидроксильный радикал OH^{\cdot} . При нормальной работе дыхательной цепи небольшое количество образующихся токсичных веществ обезвреживается системой ферментной защиты (супероксиддисмутазы, каталаза, глутатионпероксидаза и др.). При перегрузке митохондрий кальцием нормальное движение в электронной транспортной цепи нарушается, вызывая накопление электронов в начальной части транспортного пути (комплекс I и CoQ) (см. рис. 1), где создаются условия для прямой передачи электронов на молекулярный кислород с

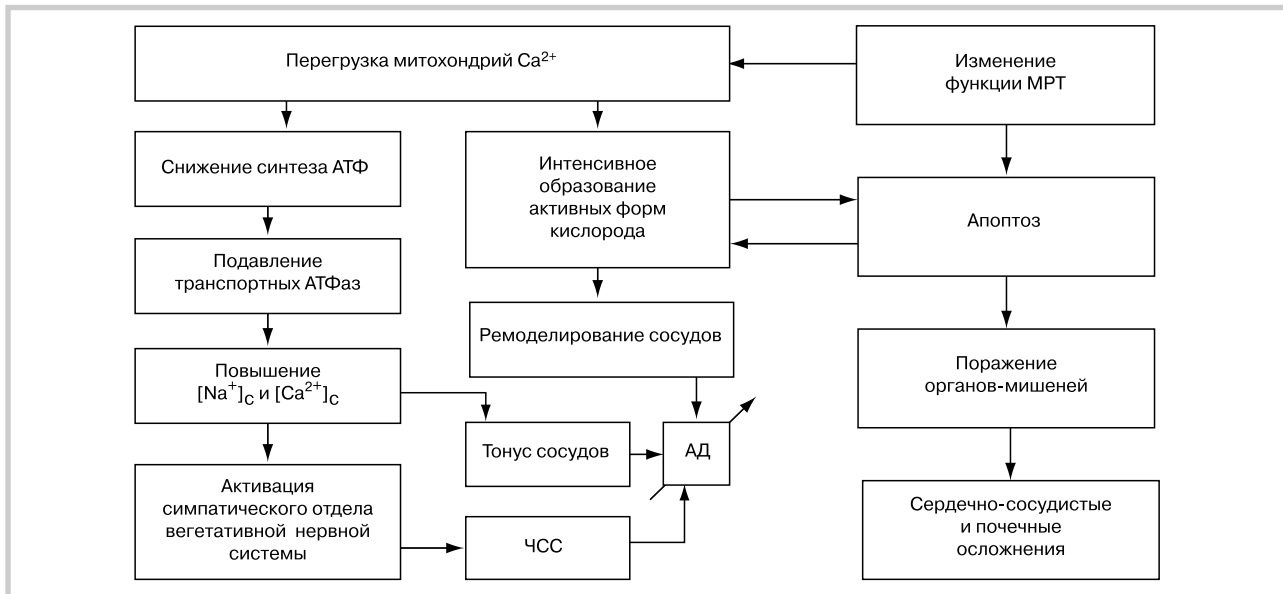


Рис. 6. Схема, отражающая возможные механизмы вовлечения аномальной функции митохондрий в патогенез гипертензии. МРТ — мегапоры внутренней мембраны митохондрий.

образованием большого количества супероксида. Супероксид детоксицируется митохондриальной супероксиддисмутазой с образованием перекиси водорода (H_2O_2), которая с участием глутатионпероксидазы превращается в высоко реактивный гидроксильный радикал ($OH\cdot$).

Не рассматривая подробно последовательных стадий детоксикации супероксида с образованием перекиси водорода и $OH\cdot$, отметим, что ROS вместе с высокотоксичным пероксинитритом (результатом реакции супероксида с NO) могут оказывать прямое повреждающее действие на элементы транспортной цепи электронов, понижая тем самым энергопродукцию митохондрий. В патогенезе гипертензии большее значение имеет, по-видимому, инактивация NO супероксидом, выделяющимся из митохондрий эндотелия сосудов, вызывая нарушение NO-зависимого расслабления сосудов [79].

Завершая этот раздел, следует подчеркнуть, что помимо угнетения синтеза АТФ и повышения образования активных форм кислорода, изменение функции МРТ-пор, запускаемое перегрузкой кальцием, может вызвать высвобождение цитохрома C и других низкомолекулярных веществ, вызывающих апоптоз [80]. Учитывая это, в будущих исследованиях необходимо изучить возможную роль измененной функции МРТ-пор при преждевременном апоптозе, отмеченном в различных органах-мишенях, включая сердце и головной мозг SHR и спонтанно-гипертензивных мышей [81, 82], и их роль в наблюдаемом при гипертензии ремоделировании сердечно-сосудистой системы.

VI. Достижение постоянного повышения артериального давления: роль разрежения капиллярной сети

Данные, представленные в предыдущих разделах, позволяют рассматривать постоянное повышение системного АД как некую форму компенсации нарушения преобразования энергии в митохондриях. Подобная компенсация нарушения энергетического метаболизма

в головном мозге является, по-видимому, ключевым по значимости звеном патогенеза первичной гипертензии в силу критической зависимости мозга от кровоснабжения и присутствия в нем вазомоторных центров [83].

Имея общей причиной клеточно-тканевой дефицит энергии, гипертензия начинается с усиления эфферентной активности симпатического отдела вегетативной 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 [84, 85] и связанная с ним централизация системы кровообращения (рис. 6).

Редукция капилляров и разряжение 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 длительную гемодинамическую связь между изменениями клеточно-тканевой энергетики и артериальной гипертензией.

Конкретное содержание этой связи, как и сам механизм достижения стационарного повышения 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 транкапиллярного обмена в оставшейся части капиллярного русла, а это-то должно уравниваться более высоким системным АД.

Заключение

Результаты анализа проявлений энергетических нарушений в клетках тканей при первичной гипертензии и данные о накоплении Ca^{2+} , сочетающемся с уменьшением продукции АТФ в митохондриях SHR, подтверждают ранее высказанное предположение о причинной связи длительного повышения артериального давления с дисфункцией митохондриального аппарата и недостаточностью синтеза АТФ. Основу указанных отклонений при первичной гипертензии составляют, по-видимому, генерализованные нарушения ионотранспортной функции и структуры клеточных мембран, нарушения мембранной регуляции внутриклеточного распределения Ca^{2+} и перегрузка кальцием митохондрий. Последняя составляет основную причину снижения $\Delta\psi$, разобщения тканевого дыхания и фосфорилирования и уменьшения продукции АТФ.

Главным фактором, определяющим перегрузку митохондрий кальцием, является развитие в предгипертензивной стадии функциональной недостаточности МРТ-пор, осуществляющих выведение кальция из митохондрий. Образование дефицита энергии в тка-

нях (в том числе в ткани головного мозга) изменяет активность вазомоторных центров стволовой части мозга, повышая также активность эфферентного звена симпатического отдела вегетативной нервной системы, обеспечивающей кровообращение. Последнее определяет содержание начальной, преимущественно нейрогенной, стадии первичной гипертензии.

Нарушение преобразования энергии в митохондриях с уменьшением продукции АТФ является, по-видимому, универсальной причиной повышения системного АД и для других (вторичных) форм артериальной гипертензии. Различаясь по характеру начального воздействия на митохондрии (например, разобщающее действие тиреоидных гормонов, блокирование МРТ-пор циклоспорином А), эти формы гипертензии в конечном счете протекают при понижении митохондриального синтеза АТФ в тканях организма. Кроме сокращения синтеза АТФ дисфункция митохондрий усиливает образование в них активных форм кислорода и ускоряет развитие апоптоза, обеспечивая вклад митохондриальных нарушений в характерное для гипертензии ремоделирование сердечно-сосудистой системы и поражение органов-мишеней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guyton A.C., Coleman T.G., Cowley A.W.Jr. et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidney in long-term regulation and in hypertension, in: J.H.Laragh (Ed.), Hypertension Mechanisms New York: York Medical Books 1975:1–24.
2. Guyton A.C. Blood pressure control – special role of the kidney and body fluids. Science 1991;252:1813–1816.
3. Постнов Ю.В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики. Кардиология 1998;12:41–48.
4. Постнов Ю.В. О роли кальциевой перегрузки митохондрий и энергетического дефицита в патогенезе первичной артериальной гипертензии. Арх пат 2001;3:3–10.
5. Engelhardt W.A., Lyubimova M.N. Myosin and adenosine triphosphatase, Nature 1939;144:668–669.
6. Engelhardt W.A. [Correlation between respiration and conversion of pyrophosphate in pavian erythrocytes]. Biochem Zeitschrift 1932;251:343–368.
7. Mitchell P., Moyle J. Chemiosmotic hypothesis of oxidative phosphorylation. Nature 1967;213:137–139.
8. Skulachev V.P. Enzymatic generators of membrane potential in mitochondria. Ann N Y Acad Sci 1974;227:188–202.
9. Pisarenko O.I., Studneva I.M., Postnov A.Y., Postnov Y.V. Alteration of cellular energy state in tissues of spontaneously hypertensive rats. Trace Elements Electrolytes 2000;17:138–141.
10. Aussedat S., Lortet S., Ray A. et al. Energy metabolism of the hypertrophied heart studied by ^{31}P nuclear magnetic resonance. Cardiosci 1992;3:233–239.
11. Jelicks L.A., Gupta R.K. Intracellular free magnesium and high energy phosphates in the perfused normotensive and spontaneously hypertensive rat heart. A ^{31}P NMR study Am J Hypertens 1991;4:131–136.
12. Ronquist G., Soussi B., Frithz G. et al. Disturbed energy balance in skeletal muscle of patients with untreated primary hypertension. J Intern Med 1995;238:165–174.
13. 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.
14. Satav J.G., Katyare S.S. Effect of experimental thyrotoxicosis on oxidative phosphorylation in rat liver, kidney and brain mitochondria. Mol Cell Endocrin 1982;28:173–189.
15. Silvestri E., Schiavo L., Lombardi A., Goglia F. Thyroid hormones as molecular determinants of thermogenesis. Acta Physiol Scand 2005;184:265–283.
16. Shechtman O., Fregly M.J., Papanek P.E. Factors affecting cold-induced hypertension in rats. Proc Soc Exp Biol Med;1990;195:364–368.
17. Price J.M., Wilmoth F.R. Elevated body temperature and increased blood vessel sensitivity in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1990;258:H945–H953.
18. Collins M.G., Hunter C.M., Blatteis C.M. Factors producing elevated core temperature in spontaneously hypertensive rats. J Appl Physiol 1987;63:740–745.
19. Dumas P., Pausova Z., Kren V. et al. Contribution of autosomal loci and the Y chromosome to the stress response in rats. Hypertension 2000;35:568–573.
20. Bernal-Mizrachi C., Gates A.C., Weng S. et al. Vascular respiratory uncoupling increases blood pressure and atherosclerosis. Nature 2005;435:502–506.
21. Постнов Ю.В., Бакеева Л.Е., Цыпенкова В.Г., Постнов А.Ю. Нарушение ультраструктуры митохондриального аппарата кардиомиоцитов крыс со спонтанной гипертензией (SHR). Кардиология 2000;1:55–63.
22. Будников Е.Ю., Постнов А.Ю., Дорожук А.Д. и др. Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий печени спонтанно гипертензивных крыс (SHR): роль кальциевой перегрузки митохондрий. Кардиология 2002;12:47–50.
23. Дорожук А.Д., Постнов А.Ю., Афанасьева Г.В. и др. Сниженная АТФ-синтезирующая способность митохондрий клеток

- головного мозга крыс со спонтанной гипертензией (SHR). Кардиология 2004;3:64–65.
24. *Gunter T.E., Pfeifer D.R.* Mechanisms by which mitochondria transport calcium. *Am J Physiol* 1990;258:C755–C786.
 25. *Орлов С.Н., Покудин Н.И., Кравцов Г.М.* О влиянии одновалентных катионов на транспорт кальция в митохондриях. Бюлл экспер биол и мед 1982;5:50–52.
 26. *Орлов С.Н., Покудин Н.И., Постнов Ю.В.* Са-аккумулирующая способность клеточных мембран миокарда и гладкой мускулатуры крыс со спонтанной генетической гипертензией. Кардиология 1980;2:94–100.
 27. *Postnov Yu.V., Orlov S.N.* Evidence of altered calcium binding and calcium accumulation by the membranes of adipocytes in spontaneously hypertensive rats. *Pflugers Archiv* 1980;385:85–90.
 28. *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.
 29. *Postnov Yu.V., Orlov S.N.* Features of intracellular calcium distribution in the adipose tissue of spontaneously hypertensive rats (SHR). *Experientia* 1979;35:1480–1481.
 30. *Postnov Yu.V., Orlov S.N., Pokudin N.I.* Alteration of intracellular calcium distribution in adipose tissue of human patients with essential hypertension. *Pflugers Archiv* 1980;388:89–91.
 31. *Erne P., Bolli P., Burgisser F., Buhler F.R.* Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy. *New Engl J Med* 1984;310:1084–1088.
 32. *Hamet P., Orlov S.N., Tremblay J.* Intracellular signalling mechanisms in hypertension, in: J.H.Laragh, B.M.Brenner (eds.). *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. New York:Raven Press 1995:575–608.
 33. *Orlov S.N., Li J.-M., Tremblay J., Hamet P.* Genes of intracellular calcium metabolism and blood pressure control in primary hypertension. *Seminar in Nephrology* 1995;15:569–592.
 34. *Postnov Yu.V., Orlov S.N.* Cell membrane alteration as source of primary hypertension. *J Hypertens* 1984;2:1–6.
 35. *Postnov Yu.V., Orlov S.N.* Ion transport across plasma membrane in primary hypertension. *Physiol Rev* 1985;65:904–945.
 36. *Orlov S.N.* Hypertension. In: I.Bernhardt, J.C.Ellory (eds.). *Red Cell Membrane Transport in Health and Disease*. Berlin: Springer 2003:587–602.
 37. *Orlov S.N., Gulak P.V., Litvinov I.S., Postnov Yu.V.* Evidence of altered structure of the erythrocyte membrane in spontaneously hypertensive rats. *Clin Sci* 1982;63:43–45.
 38. *Montenay-Garestier T., Aragon I., Devynck M.A. et al.* Evidence for structural changes in erythrocyte membranes of spontaneously hypertensive rats. A fluorescence polarization study. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;100:660–665.
 39. *Gulak P.V., Orlov S.N., Postnov Yu.V. et al.* Investigation of membrane proteins in rat erythrocytes in spontaneous hypertension by means of spin-label technique. *J Hypertens* 1986;4:313–317.
 40. *Orlov S.N., Postnov Yu.V.* Са-binding and membrane fluidity in essential and renal hypertension. *Clin Sci* 1982;63:282–284.
 41. *Zicha J., Kunes J., Devynck M.A.* Abnormalities of membrane function and lipid metabolism in hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:315–331.
 42. *Иванов В.П., Полоников А.В., Солодилова М.А., Лукашов А.А.* Содержание основных белков мембран эритроцитов у больных первичной артериальной гипотонией и его связь с наследственной предрасположенностью к сердечно-сосудистой патологии. *Тер арх* 2000;9:73–76.
 43. *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 abnormalities revealed in essential hypertension. *Hypertension* 1988;12:267–273.
 44. *Bianchi G., Ferrari P., Trizio P. et al.* Red blood cell abnormalities and spontaneous hypertension in rats. A genetically determined link. *Hypertension* 1985;7:319–325.
 45. *Котелевцев Ю.В., Орлов С.Н., Покудин Н.И. и др.* Генетический анализ исследования величины скорости Na^+ , K^+ -котранспорта, содержания кальция в эритроцитах и артериального давления у гибридов F_2 спонтанно гипертензивных и нормотензивных крыс. Бюлл экспер биол и мед 1987;4:456–458.
 46. *Купреева А.Ю., Постнов А.Ю., Иванов В.П. и др.* Спонтанная гипертензия крыс: особенности экспрессии белков мембраны эритроцитов у гибридов второго поколения F (SHR \times WKY). Кардиология 1999;4:54–58.
 47. *Bianchi G., Tripodi G., Cassari G. et al.* Two point mutations within the adducin genes are involved in blood pressure variation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:3999–4003.
 48. *Орлов С.Н., Ситожевский А.В., Покудин Н.И. и др.* Сродство к Ca^{2+} Ca^{2+} -насосов плазматической мембраны, саркоплазматического ретикулума и митохондрий. Биологические мембраны 1985;10:976–984.
 49. *Ichas F., Jonaville L.S., Maia J.P.* Mitochondria are excitable organelles capable of generating and conveying electrical and calcium signals. *Cell* 1997;89:1145–1153.
 50. *Hainoczkay G., Robb-Gaspers L.D., Seitz M.B., Thomas A.P.* Decoding of cytosolic calcium oscillations in the mitochondria. *Cell* 1995;82:415–424.
 51. *Duszynski J., Koziel R., Brutkowski W. et al.* The regulatory role of mitochondria in capacitive calcium entry. *Biochim Biophys Acta* 2006;1757:380–387.
 52. *Touyz R.M., Schiffrin E.L.* Signal transduction in hypertension, *Curr Opin Nephrol Hypert* 1993;2:5–26.
 53. *David-Duffilho M., Koutouzov S., Marche P. et al.* Structural and functional alterations of the cell membrane in the prehypertensive rats of the Okamoto Aoki strain. *J Hypertens* 1986;4:S263–S265.
 54. *Bernardi P.* Mitochondrial transport of cations: channels, exchangers, and permeability transition. *Physiol Rev* 1999;79:1127–1155.
 55. *Lehninger A.L., Carafoli E., Rossi C.S.* Linked ion movements in mitochondrial systems. *Adv Enzymol* 1967;29:259–320.
 56. *Carafoli E.* Intracellular calcium homeostasis. *Ann Rev Biochem* 1987;56:395–433.
 57. *Szabo I., Zoratti M.* The mitochondrial megachannel is the permeability transition pore. *J Bioenerg Biomemb* 1992;24:111–117.
 58. *Rizzuto R., Bastianutto M., Brini M. et al.* Mitochondrial Ca^{2+} homeostasis in intact cells. *J Cell Biol* 1994;126:1183–1194.
 59. *Miller R.J.* Mitochondria – the kraken wakes! *Trends Neurosci* 1998;21:95–97.
 60. *Будников Е.Ю., Постнов А.Ю., Афанасьева Г.В. и др.* Особенности кальций-индуцируемого выхода кальция из митохондрий печени спонтанно-гипертензивных крыс. Кардиология 2005;7:49–53.
 61. *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.
 62. *Garlid K.D., Orosz D.E., Modriansky M. et al.* On the mechanism of fatty acid-induced proton transport by mitochondrial uncoupling proteins. *J Biol Chem* 1996;271:2615–2620.
 63. *Martin A., Wong K.S., Li M. et al.* Cyclosporin hypertension in the Wistar rat: role of uninephrectomy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994;21:287–292.

64. *Sonita B., Touyz R.M.* Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys* 2007;458:33–39.
65. *Orlov S.N., Akimova O.A., Hamet P.* Cardiotonic steroids: novel mechanisms of Na⁺-mediated and -independent signaling involved in the regulation of gene expression, proliferation and cell death. *Curr Hypertens Rev* 2005;1:143–257.
66. *Blaustein M.P., Zhang J., Chen L., Hamilton B.P.* How does salt retention raise blood pressure? *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 2006;290:R514–R523.
67. *Huang B.S., Van Vliet B.N., Leenen F.H.* Increases in CSF [Na⁺] precede the increases in blood pressure in Dahl S rats and SHR on high-salt diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1160–H1166.
68. *Esler M.D., Jennings G.L., Johns J. et al.* Estimation of "total", renal, cardiac and splanchnic nervous tone in essential hypertension from the measurement of noradrenalin release. *J Hypertens* 1984;2:S123–S125.
69. *Folkow B.* Perspectives on the integrative functions of the "sympathoadrenomedullary system". *Auton Neurosci* 2000;83:101–115.
70. *Reis D.* Experimental evidence in support of a central nervous imbalance hypothesis of hypertension. In: J.H. Laragh, F.R. Buhler, D.W. Seldin (eds.). *Frontiers in Hypertension Research*. New York: Springer-Verlag 1981:341–343.
71. *Norman R.A., Dzielak D.* Role of renal nerves in onset and maintenance of spontaneous hypertension. *Am J Physiol* 1982;243:H284–H288.
72. *Постнов Ю.В.* К патогенезу первичной гипертензии: ресетинг на клеточном, органном и системном уровнях. *Кардиология* 1995;10:4–13.
73. *Dickinson C.J.* Neurogenic Hypertension. A synthesis and review. Chapman and Hall Medical London-New York: Madras 1991.
74. *Rosenfeld S.* Production of persistent hypertension induced in rabbit by occlusion of arteries supplying the brain. *Am J Physiol* 1952;169:733–737.
75. *Nastev G.T., Popov S.I.* Hypertension in dogs due to ligation of the three major cerebral arteries. *Bull Exp Biol Med* 1969;62:35–38.
76. *Postnov Y.V., Kravtsov G.G., Postnov I.Y.* Evidence of lowered plasma membrane potential in different cell types in primary hypertension. *J Hypertens* 1985;3:S9–S11.
77. *Orlov S.N., Pokudin N.I., Kravtsov G.M. et al.* Free calcium concentration in the nerve endings in the brain of rats with spontaneous hypertension. *Bull Exp Biol Med* 1987;103:538–540.
78. *Dickinson C.J.* Cerebral oxidative metabolism in essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 1995;13:653–658.
79. *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;26:854–857.
80. *Hajnoczky G., Csordas G., Das S. et al.* Mitochondrial calcium signaling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondrial Ca²⁺ uptake in apoptosis. *Cell Calcium* 2006;40:553–560.
81. *Hamet P., Richard L., Dam T.V. et al.* Apoptosis in target organs of hypertension. *Hypertension* 1995;26:642–648.
82. *Orlov S.N., Tremblay J., DeBlois D., Hamet P.* Genetics in programmed cell death and proliferation. *Semin Nephrol* 2002;22:161–171.
83. *Постнов Ю.В.* О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии. *Кардиология* 2004;6:52–58.
84. *Sullivan J.M., Prewitt R.I., Josephs J.A.* Attenuation of the microcirculation in young patients with high-output borderline hypertension. *Hypertension* 1983;5:844–851.
85. *Sokolova I.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 20.02.08

Объявление

Лаборатория клинической кардиологии и Центр атеросклероза (руководитель Н.А.Грацианский) НИИ Физико-химической медицины Росздрава приглашают читателей журнала "Кардиология" посетить в Интернете сайт "athero.ru". На этом сайте размещаются материалы, посвященные различным аспектам лечения и профилактики атеросклеротических заболеваний и их осложнений, публикации и выступления сотрудников лаборатории и Центра. Сообщения о событиях, происходящих в различных областях клинической кардиологии, сопровождаются комментариями.

Плейотропные эффекты статинов

Д.М. АРОНОВ

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, 101953 Москва, Петроверигский пер., 10

Pleiotropic Effects of Statins

D.M. ARONOV

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

В обзоре представлена систематизация плейотропных эффектов статинов с выделением эффектов, важных при профилактике атеросклеротических заболеваний, неатеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний некардиоваскулярного происхождения. Показана зависимость плейотропных эффектов статинов от дозы и длительности приема лекарства. Приводятся данные по новым исследованиям плейотропных эффектов, благоприятно влияющих на функцию эндотелия, оксидативный стресс, артериальное давление, ангиогенез, сердечную недостаточность и нарушения ритма сердца.

Ключевые слова: статины, плейотропные эффекты, дисфункция эндотелия, оксидативный стресс, артериальное давление, ангиогенез, сердечная недостаточность, аритмии.

Systematization of pleiotropic actions of statins is presented with special stress on effects important for prevention of atherosclerotic diseases, nonatherosclerotic cardiovascular diseases, and diseases of noncardiovascular origin. Dependence of pleiotropic effects of statins on dose and duration of administration is shown. The review contains data on novel studies of pleiotropic effects favorably affecting endothelial function, oxidative stress, arterial pressure, angiogenesis, heart failure, and disturbances of cardiac rhythm.

Key words: statins; pleiotropic effects; dysfunction of endothelium; oxidative stress; arterial pressure; angiogenesis; heart failure; arrhythmias.

Нередко при использовании результатов новых открытий и изобретений у них выявляются совершенно неожиданные свойства, не совпадающие с первоначальными представлениями о назначении нового открытия. Подобное явление нередко встречается и в фармакотерапии. У вновь разрабатываемых средств, предназначенных для лечения определенного синдрома или болезни, неожиданно выявляются такие положительные терапевтические свойства, которые оказываются очень эффективными при лечении других заболеваний или синдромов. Эти дополнительные положительные свойства называются множественными или дополнительными (по-гречески — плейотропными).

Феномен плейотропии свойственен многим лекарственным средствам. Наиболее яркими и хорошо известными из них являются, например, антиаритмические свойства хинидина (противомалярийного средства) и дифенина (противосудорожного средства) или дезагрегационные свойства аспирина — классического противовоспалительного средства.

В последние годы у статинов обнаружено столько новых терапевтических свойств, что они могли бы претендовать на роль новых лекарственных средств. В связи с этим можно утверждать, что в ближайшем будущем показания к применению статинов значительно расширятся и будут направлены в том числе на лечение заболеваний человека, никак не связанных с дис- и гиперлипидемиями. Дело в том, что многие из вновь обнаруженных свойств статинов не связаны с гиполипидемическим действием, а в некоторых случаях один и тот же нелипидный эффект может быть достигнут липидным и нелипидным действием статинов.

Плейотропный эффект впервые был описан у лова-статина. Однако вскоре внимание исследователей

сосредоточилось на изучении феномена плейотропии у симвастатина, наиболее эффективного статина в первую половину эры статинов. Интенсивность изучения плейотропных эффектов симвастатина не ослабевала и в последующие годы. Поэтому плейотропные эффекты этого статина изучены наиболее полно, и число выявленных новых эффектов у симвастатина представляется наибольшим.

Нами произведена систематизация плейотропных эффектов статинов и обозначены временные параметры их проявления и основной компонент воздействия [1]. В табл. 1 представлены более или менее изученные плейотропные эффекты статинов, основные пути развития и сроки их наступления. В ней перечислены наиболее характерные плейотропные эффекты, не вызывающие у большинства исследователей (по результатам оригинальных исследований) сомнений.

Прежде чем перейти к феноменологии плейотропных свойств статинов, следует рассмотреть один из важнейших фармакотерапевтических аспектов терапии статинов — время- и дозозависимость их эффектов.

Каковы сроки наступления плейотропных эффектов?

Значение этого вопроса состоит в том, что достижение с помощью статинов тех или иных клинических результатов может быть ранним или поздним, а это имеет практическое значение.

Например, для ангиографически диагностируемого торможения коронарного атеросклероза и его частичного регресса требуется 2—3 года непрерывного лечения статинами. Этот эффект самый главный для статинов и зависит от основного их свойства — достижения и длительного поддержания гиполипидемии [2].

Для стабилизации нестабильных бляшек требуется не менее 4—6 мес лечения. Этот феномен главным образом зависит от суммы плейотропных эффектов, объединяющих частные эффекты: восстановление (улучшение) функции эндотелия, противовоспалитель-

Таблица 1. Плейотропные эффекты статинов [1]

Эффект	Механизм	
	липидный	нелипидный
I. Влияние на эндотелий:		
сохранение (восстановление) барьерной функции	—	+
сосудорасширяющий эффект (усиление экспрессии NO-синтазы⇒увеличение выработки NO⇒вазодилатация)	+	+
стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек	+	+
подавление выработки эндотелинов	—	+
Антиишемический	+	+
Антитромботический:	+	+
↓ агрегации тромбоцитов	?	+
↓ тромбогенности крови	?	+
↑ фибринолиза	?	+
II. Влияние на атерогенез:		
сохранение (восстановление) барьерной функции	—	+
антиоксидантное действие	—	+
подавление пролиферации и миграции гладких мышечных клеток	—	+
противовоспалительный эффект	—	+
предотвращение разрушения покрышки "уязвимой" бляшки	+	+
стабилизация нестабильных атеросклеротических бляшек	+	+
предотвращение постпрандиальной гипер- и дислипидемии	+	+
III. Другие кардиальные эффекты:		
антиаритмический	—	+
улучшение сократительной функции миокарда	—	+
ограничение размера некроза миокарда	—	+
регресс ГЛЖ	—	+
гипотензивный эффект	—	+
предупреждение атеросклероза и кальциноза аортального кольца и митрального клапана	+	+
IV. Влияние на другие органы и системы:		
предотвращение развития сахарного диабета (СД) 2-го типа у лиц с факторами риска	+	+
улучшение прогноза у больных СД обоих типов	+	+
снижение риска развития инсульта и смерти от ОНМК	?	+
снижение риска развития болезни Альцгеймера и сосудистых деменций	—	+
иммунодепрессивное	—	—
снижение риска развития остеопороза, переломов костей	—	+
снижение риска развития рака молочной железы	—	+
снижение насыщения желчи холестерином, растворение холестериновых камней	+	+
положительное плейотропное действие на почки	—	+
антисептическое (антибактериальное) воздействие	—	+

тельную активность, предотвращение выработки металлопротеаз, разрушающих соединительнотканную основу покрышки атероматозной бляшки — антиоксидантное действие и, видимо, другие эффекты.

Один из главных эффектов статинов — улучшение нарушенной функции эндотелия, приводящее к сосудорасширяющему эффекту и предотвращению патологического вазоспазма под влиянием введения ацетилхолина, развивается уже через 24 ч после приема разовой дозы статина [3]. Антиишемический эффект статинов в группе больных ишемической болезнью сердца (ИБС) со стабильной стенокардией отчетливо обнаруживается по результатам суточного мониторирования электрокардиограммы и нагрузочной пробы

уже через 2 мес от начала лечения [4]. При назначении больным всего лишь 5 мг симвастатина через 4 нед концентрация оксида азота (NO) — основного сосудорасширяющего вещества — возросла на 35%, а через 12 нед — на 69% ($p < 0,02$) [5]. Эффект целиком обусловлен плейотропными свойствами статинов, хотя на более позднем этапе (к 3-му месяцу лечения) он усиливается и под влиянием развившихся к этому времени липидных изменений в крови.

Следует отметить, что при патологии сердца, не связанной с атеросклерозом (сердечная недостаточность при идиопатической кардиомиопатии), улучшение состояния кровотока плечевой артерии при введении в нее ацетилхолина, увеличение кровотока, снижение

концентрации вазоконстрикторного фактора эндотелина-1, а также предсердного натрийуретического пептида произошло через 6 нед лечения аторвастатином в дозе 40 мг/сут [6].

Установлено, что кроме увеличения концентрации NO, под влиянием статинов (через 2 нед от начала лечения) улучшается усвояемость продуцируемым эндотелием NO [7].

Важно отметить, что для поддержания достигнутого улучшения функции эндотелия требуется продолжение приема статинов. Через 36 ч после прекращения приема аторвастатина его вазодилатирующий эффект исчезал [8].

Другой важный общеклинический эффект статинов, противовоспалительный, также развивается быстро — через 2 нед [9].

Приведенные сроки достижения того или иного плейотропного эффекта статинов нельзя считать абсолютно объективными, так как авторы не выполняли последовательного серийного анализа исследуемых показателей с первого дня, а следовали срокам, принятым протоколом исследования (обычно через 2, 4, 6, 12, 24 нед и т.д.)

Если бы исследование изучаемых параметров производилось более часто и с первых дней, то можно было бы выявить и более ранние сроки наступления эффектов. А. Link и соавт. [10] изучали динамику ряда показателей воспаления у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) через 1, 3 и 42 дня с момента поступления больных в стационар. Оказалось, что уже через 72 ч розувастатин достоверно снижал уровни противовоспалительных цитокинов: тканевого α -фактора некроза, интерферона- γ и стимулировал продукцию важного иммуномодулятора — Т-лимфоцитов.

Существует ли дозозависимость в развитии плейотропных эффектов статинов? Да, существует. Это определенно установлено в отношении вазодилатирующего потенциала эндотелия [11, 12], подавления асептического воспаления интимы, способности подавления нестабильности атероматозной бляшки.

Заслуживает более подробного упоминания исследование бостонских авторов [13], которые изучали клиническое значение повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ), определяемого высокочувствительным методом, у 3813 больных с разными формами ОКС. Выживаемость больных, получавших более высокие дозы симвастатина и включенных в группу лечения симвастатином раньше, была выше, а степень снижения концентрации СРБ у них была значительно больше, чем у больных, получавших меньшую дозу статина и приступивших к лечению в поздние сроки. Авторы, проанализировав большой материал, еще раз подтвердили хорошо известный факт: чем выше исходный уровень СРБ при ОКС, тем хуже отдаленный прогноз.

Примерно к таким же выводам пришли Г.П. Аругинов и соавт. [9] при лечении 211 больных с ОКС, которые были рандомизированы в группы лечения симвастатином (зокор) в дозе 10 и 40 мг/сут. При максимальной дозе препарата достоверное снижение уровня СРБ наступало уже к 14-му дню лечения, чего не было отмечено при приеме минимальной дозы.

Еще более впечатляющи результаты 4-летнего лечения и наблюдения за 889 больными инфарктом миокарда (ИМ), с начала поступления в стационар рандомизированно получавшими симвастатин или плацебо [14]. Смертность больных в группе статинов была достоверно меньше, чем в группе плацебо. Но особенно впечатляющими оказались результаты применения симвастатина у больных острым ИМ (ОИМ), отнесенным к пятой, самой высокой, квинтили уровня СРБ. Если у подобных больных в группе плацебо смертность достигала 18,5% за 4 года, то у больных, получавших симвастатин, она была в 4 раза ниже (4,6%).

Симвастатин в возрастающей до максимума дозе (40 мг/сут) в сочетании с 10 мг эзетимиба снижал уровень СРБ в большей степени, чем каждая предшествующая доза препарата [15].

У женщин в пре- и постменопаузе малая доза аторвастатина (10 мг/сут) снижала уровень СРБ на 47 и 58% через 3 и 6 мес лечения соответственно. Одновременно уменьшалось отношение тканевый активатор плазминогена/ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 на 31 и 40% соответственно. Снижение этого показателя имело отношение к усилению антикоагуляционного потенциала крови и также было дозозависимым [16].

Согласно данным, представленным в табл. 1, число плейотропных эффектов статинов велико. К настоящему времени врачи хорошо знакомы с наиболее важными из них, положительно влияющими на функцию эндотелия, противовоспалительным эффектом, некоторыми кардиопротективными свойствами.

В связи с этим считается целесообразным в ограниченных рамках журнальной статьи остановиться на некоторых вновь выявленных и мало известных плейотропных эффектах.

Некоторые кардио- и ангиопротективные свойства статинов

Новые данные о влиянии статинов на эндотелиальную функцию. В частности, уточнен один из механизмов подавления формирования пенистых клеток и уменьшения объема липидного ядра атеромы. В эксперименте на кроликах Ватанабе с наследственной гиперлипидемией установлено, что правастатин, назначавшийся животным в течение 6 мес, ингибировал экспрессию лектиноподобных рецепторов-1, поглощающих окисленные липопротеины низкой плотности (ЛНП), формирующие пенистую клетку и липидное ядро атероматозной бляшки. Под влиянием статина число этих рецепторов в дуге аорты кроликов было значительно снижено, как и экспрессия матричной РНК [17].

Известно, что белки теплового шока 90 и 70 участвуют в регуляции синтеза NO и других вазоактивных факторов в стенке артерий. Правастатин увеличивает уровень белков теплового шока 90 и 70, что приводит к увеличению синтеза NO [18].

Сфингозин-1-фосфат (С1Ф) является сфингомиелином, которым богаты липопротеины высокой плотности. С1Ф связывает рецепторы белка G и тем активирует синтез NO. J. Igarashi и соавт. [19] изучали механизм модулирования экспрессии С1Ф-рецепторов культуры бычьих клеток аорты при воздействии на

них питавастати́на или аторвастати́на. Под влиянием лечения происходило достоверное увеличение С1Ф-рецепторов и активности NO. При добавлении мевалоната этот эффект блокировался, что подтверждало липиднезависимый механизм увеличения С1Ф-рецепторов и, соответственно, уровня NO.

Клетки пупочной вены, обработанные аторвастатином, усиливали активацию аденозинмонофосфатактивированных протеинкиназ, вызывая стимуляцию синтеза NO и неоангиогенеза в дозо- и времязависимой форме [20].

Следует отметить способность статинов ингибировать ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Этот феномен был обнаружен в 2006 г. финскими авторами [21] в лабораторных исследованиях с культурой моноцитов человека в период их дифференциации в макрофаги. Ингибирование АПФ было дозо- и времязависимым. F. Pernice и соавт. [22] выявили, что симвастатин дозозависимо смягчает повреждение хромосомы лимфоцитов у больных атеросклерозом, особенно у почечных больных, находящихся на гемодиализе.

Оксидативный стресс и статины. Свободные радикалы кислорода (СРК) могут играть весьма негативную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы. Основным источником СРК является активация оксидазы никотинамиднуклеотидфосфата (НАДФ).

Увеличение количества СРК ведет к целому ряду явлений, вносящих вклад в развитие атеросклероза, гипертонии, сахарного диабета, нарушений ритма сердца и т.д. С точки зрения кардиологии, наиболее важными последствиями усиления образования СРК, ведущими к так называемому оксидативному стрессу, является избыточное образование окисленных ЛНП, подавление биоактивности NO, ремоделирование различных тканей, в том числе миокарда. При этом стимулируются гиперплазия, пролиферация или апоптоз клеток. Под влиянием свободных радикалов активизируются ЛНП, стимулируя злокачественное течение атеросклероза с быстро наступающими осложнениями, происходят активация тромбоцитов, лейкоцитов, моноцитов и их превращение в макрофаги; нарушается функция мембран клеток, в том числе проводящей системы сердца. СРК являются следствием оксидативного стресса и сами стимулируют формирование ионов кислорода (O_2^-). Таким образом, создается порочный круг самовоспроизведения негативных факторов, угрожающих сердечно-сосудистой системе [23]. Этот порочный круг может быть прерван антиоксидантами.

Надежды на теоретически возможное благоприятное воздействие естественных антиоксидантов на оксидативный стресс, к сожалению, не оправдались. Отрицательные результаты применения α -токоферола, β -каротина, аскорбиновой кислоты и других так называемых естественных антиоксидантов широко известны.

К счастью, оказалось, что статины являются действенным средством подавления оксидативного стресса. Еще в 1993 г. было показано, что симвастатин, добавленный к предварительно активированным моноцитам/макрофагам человека, дозозависимо подавлял их способность к окислению липидов. При добавлении к симвастатину мевалоната, т.е. восстановлению синтеза

холестерина (ХС) через образование мевалоновой кислоты (как это происходит в естественных условиях), восстанавливалась способность активизированных макрофагов к окислению ЛНП. Это является прямым доказательством антиоксидантной эффективности симвастати́на [24]. Об этом же свидетельствуют результаты экспериментов с кроликами, которых кормили пищей, богатой ХС. Половина из них получали флувастатин. Концентрация O_2^- в стенке аорты кроликов группы статинов была достоверно меньше, чем у кроликов контрольной группы [25]. В другом исследовании флувастатин предотвратил атероматоз аорты кроликов, уменьшил выраженность оксидативного стресса [26].

В исследовании А.Н. Wagner и соавт. [27] в эксперименте на кроликах испытывали аторвастатин, правастатин и церивастатин. С помощью этих статинов удалось достоверно снизить формирование анионов кислорода (O_2^-) за счет снижения активности НАДФ-редуктазы. Добавление к стати́нам мевалоната препятствовало благоприятному влиянию статинов на показатели оксидативного стресса. Это свидетельствует о том, что в данном случае благоприятные эффекты препаратов не зависели от уровня гипополидемии, т.е. являлись плейотропными [27].

Влияние статинов на артериальное давление

Статины снижают артериальное давление (АД) [28]. Умеренное, но достоверное снижение АД под влиянием статинов стало известно еще около 10 лет назад. К настоящему времени накоплен громадный материал по влиянию статинов на АД по результатам многоцентровых плацебо-контролируемых двойных слепых исследований.

В тщательном мета-анализе, проведенном P. Strazzullo и соавт. [29], установлено, что у больных, получавших статины, систолическое АД в среднем снижалось на 1,9 мм рт.ст. ($p < 0,01$). Диастолическое АД достоверно снижалось в 3 из 14 рандомизированных исследований, а в целом по всем исследованиям снижение диастолического АД на 1,2 мм рт.ст. не было достоверным. Систолическое АД более выражено снижалось у больных сахарным диабетом, при более высоком уровне АД. Обсуждая механизм снижения АД под влиянием статинов, авторы отмечают, что большая исходная выраженность дисфункции эндотелия сопровождается более выраженным снижением АД; это указывает на то, что механизм снижения АД под влиянием статинов связан с известным эффектом улучшения функции эндотелия при лечении статинами.

Фактически благоприятное воздействие статинов на уровень АД — лишь небольшая составная часть общего влияния статинов на больных ИБС, лиц с факторами риска, сахарным диабетом (СД) 2-го типа и другими заболеваниями, при которых под действием статинов снижаются смертность и частота развития других "конечных" точек как при наличии АГ, так и без нее.

Влияние статинов на ангиогенез

Статины могут двояко влиять на ангиогенез, как подавляя, так и стимулируя его (см. табл. 1).

Антиангиогенный эффект статинов интересен онкологам. Известно, что бурный рост опухоли

Таблица 2. Смертность при СН в зависимости от уровня холестеринемии и лечения статинами [40]

Популяции больных СН	Общий ХС, мг/дл				
	<151	151–179	180–205	206–235	>235
Не получавшие статины	16,6	10,8	8,9	9,0	7,4
Получавшие статины	5,8	5,2	4,0	3,1	5,2

Примечание. СН — сердечная недостаточность; ХС — холестерин.

обусловлен ее способностью продуцировать опухолевый фактор ангиогенеза. Этот фактор способствует быстрому росту сосудов, обеспечивающих усиленное питание опухоли и ее рост.

По данным экспериментальных исследований, в микромолярных концентрациях статины предотвращают неоангиогенез за счет подавления миграции эндотелиальных клеток и экспрессии эндотелиального фактора роста сосудов, а также экспрессии матричных металлопротеаз. В последнее время установлено, что кроме этого, статины подавляют рост *vasa vasorum* сосудов [30].

В материале, взятом у больных, которым проводилась эндартерэктомия и которые до этой процедуры получали статины, также обнаружена обедненность атеромы сосудами [31]. То же самое обнаружено у свиней, получавших большую дозу аторвастатина [32]. Понятно, что подавление неоангиогенеза внутри самой атероматозной бляшки — положительное явление.

В то же время статины стимулируют неоангиогенез (см. табл. 1). Об этом судили по усиленной стимуляции под влиянием статина роста предшественников эндотелиальных клеток, из которых по крайней мере формируются эндотелиальные клетки. Этот процесс является инициальным при развитии коллатералей.

К. Schonig и соавт. [33] исследовали у больных ОИМ и стабильной стенокардией количество предшественников клеток CD133+CD45 и предшественников эндотелиальных клеток, интерлейкина-8 и сосудистый фактор роста. У больных со стабильной стенокардией число указанных клеток и факторов было минимально. У больных после ОИМ содержание предшественников эндотелиальных клеток, ДНК, интерлейкина-8, а также CD45 и экспрессия Е-селектина возрастала. Указанные факторы — активные участники воспаления — принимают участие и в неоангиогенезе — мобилизуются при критических состояниях, таких как ИМ.

В целом проблема влияния статинов на ангиогенез пока не выходит за рамки экспериментальных исследований и нуждается в дальнейшем изучении, в том числе в клинических условиях.

Статины и сердечная недостаточность

Впервые благоприятное влияние статинов при сердечной недостаточности (СН) было обнаружено в широко известном Скандинавском исследовании 4S [34]. За 5 лет наблюдения СН у больных, перенесших ИМ, развилась в 10,3% случаев в группе плацебо и в 8,3% случаев у больных, получавших симвастатин ($p < 0,015$). Кроме того, у больных, страдавших СН и получавших симвастатин, снижалась смертность (22,5% по сравнению с контролем 31,9%).

В дальнейшем подобные же результаты были получены и в других крупных исследованиях с применением

других статинов. Причем в исследованиях с менее интенсивным снижением (правастатин) и более интенсивным снижением (аторвастатин 80 мг/сут) уровня ХС была выявлена достоверная разница в пользу больных второй группы по риску развития СН. При сравнении эффективности аторвастатина по 40 и 80 мг/сут частота госпитализаций в связи с СН оказалась ниже при назначении максимальной дозы препарата ($p < 0,01$) [35]. Здесь мы вновь встречаемся с ярким феноменом дозозависимости клинического эффекта при терапии статинами.

Наиболее впечатляющие результаты, на наш взгляд, получены W. Aronov и соавт. [36], изучавшими эффективность лечения статинами по сравнению с контролем у 1410 больных старше 80 лет, перенесших ОИМ. За 3 года наблюдения у больных преклонного возраста, получавших статины, частота впервые выявленной СН составляла 31% против 42% в группе контроля (снижение риска на 26%). Частота развития конечной точки "смерть + нефатальный ИМ" достигала 46% против 72% в контрольной группе (снижение риска на 72%).

Совсем недавно J. Foody и соавт. [37] подтвердили особую эффективность статинов в предупреждении СН у пожилых. Среди 54 960 больных старше 65 лет, выписанных из стационаров, статины были рекомендованы только 16,7%. Смертность от СН за 1 и 3 года у них оказалась ниже, чем у таких же больных, не получавших статины.

СН как при ИБС (ишемическая), так и при идиопатической кардиомиопатии (неишемическая), в определенной степени поддается лечению статинами. При этом они не являются основным средством лечения СН, а назначаются на фоне обычно применяющейся комбинированной медикаментозной терапии.

СН является уникальной моделью, при которой снижение уровня ХС — на что направлено основное действие гиплипидемических средств — вступает в противоречие с некоторыми особенностями, присутствующими у больных с СН. Дело в том, что СН развивается на фоне снижения концентрации коэнзима Q10, играющего важную роль в сократительной функции миокарда. Коэнзим Q10 лежит на пути синтеза ХС. Подавляя синтез ХС, статины попутно подавляют синтез коэнзима Q10 и уменьшают его концентрацию в крови и тканях [38, 39]. Кроме того, существует другой парадокс: выявлена обратная зависимость между уровнем ХС в крови и смертностью при СН [6]. Согласно данным, представленным в табл. 2, при холестеринемии <150 мг/дл смертность при СН составляет 16,6%, а при холестеринемии более 238 мг/дл — всего лишь 7,4% [40, 41]. У больных с промежуточными уровнями ХС в крови смертность постепенно снижается по мере увеличения холестеринемии.

В то же время у больных СН, получавших лечение статинами, при всех уровнях холестеринемии смерт-

ность значительно ниже и ее уровень независимо от высокого или низкого уровня холестеринемии практически одинаков (см. табл. 2).

Следовательно, статины преодолевают естественную обратную зависимость смертности при СН от уровня холестеринемии и одинаково успешно снижают ее у больных всех подгрупп. Это удивительное и редкое парадоксальное явление в мире медицины.

Мы упоминали и о другом парадоксе — о подавлении эндогенного митохондриального коэнзима Q10 статинами, что должно привести к снижению сократимости миокарда. Тем не менее доказаны улучшение функции сердца, снижение частоты появления новых случаев СН и снижение смертности в когорте больных СН, получающих статины.

Для преодоления отрицательного влияния двух указанных факторов статины должны обладать уникальными способностями для стимулирования компенсаторных механизмов организма и подавления механизмов, ведущих к резкому ремоделированию сердца. Научные данные свидетельствуют, что статины действительно комплексно влияют на все механизмы развития СН, при этом задействуется максимальное число плейотропных свойств этих препаратов. Безусловно, улучшение течения ИБС под влиянием статинов (торможение и регресс коронарного атеросклероза, предотвращение новых случаев ИМ, ОКС, снижение уровня ишемии миокарда) является мощным фактором в сохранении морфологической и функциональной характеристик миокарда, препятствующих развитию СН. Поэтому нельзя отрицать роли липидного компонента влияния статинов на СН ишемического происхождения. Однако при СН, связанной с неишемической кардиопатией, фактор ишемии вследствие коронарного атеросклероза отсутствует, и положительные результаты применения статинов полностью обусловлены плейотропными эффектами.

В связи с тем что недавно появились результаты исследования CORONA [43], взволновавшие медицинское сообщество, стоит четко подчеркнуть, что статины, назначаемые с целью первичной и вторичной профилактики ИБС, однозначно снижают риск развития новых случаев СН. Представленные выше доказательства вполне определенно подтверждают этот тезис. Механизм подобного эффекта вполне ясен — предотвращая развитие ишемических осложнений, статины сохраняют сократительную функцию миокарда.

Другое дело — применение статинов у лиц, страдающих СН. Исследование CORONA [43] является классическим: кооперативное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в которое включены 5011 больных с хронической СН в возрасте 60 лет и старше. В основной группе больные получали розувастатин, в контрольной — плацебо. Длительность наблюдения составила 5 лет. За время наблюдения в группе статина не выявлено достоверных различий по смертности по сравнению с группой плацебо, однако наблюдалось достоверное уменьшение количества госпитализаций. Если даже допустить, что полученный результат при СН является отражением эффекта, присущего всей группе статинов, а не только одного, изучавше-

гося в данном исследовании, то все равно групповой эффект статинов по предотвращению новых случаев СН остается вне сомнений.

Нарушения ритма сердца и статины

Выявляется, что статины обладают антиаритмическими свойствами, наиболее выраженными по отношению к желудочковым аритмиям высокой градации и пароксизмальной мерцательной аритмии. Механизм антиаритмического эффекта достаточно сложен и до конца не изучен. Тем не менее можно считать, что существуют опосредованные (через антиишемический и кардиопротективный эффекты) и собственные, первичные, антиаритмические эффекты.

Между нарушениями variability ритма сердца и выраженностью гиперхолестеринемии, с одной стороны, и проявлениями воспаления, с другой, существует обратная связь [44]. Поэтому статины, благодаря их гипохолестеринемическому и противовоспалительному эффекту могут предотвратить отрицательные последствия снижения variability ритма сердца — развитие тяжелых аритмий, внезапная смерть. Предотвращение негативного прогноза у больных с аритмиями с помощью статинов сопряжено также с подавлением оксидативного стресса, имеющего определенное значение в развитии аритмий [26, 45].

Нарушение баланса симпатической и парасимпатической нервной регуляции сердца также может способствовать развитию аритмий. По экспериментальным данным, симвастатин восстанавливает баланс вегетативной нервной системы при экспериментальной СН и аритмии [46]. В другом эксперименте этих же исследователей происходила нормализация автономного нервного контроля работы сердца у кроликов с СН, получавших симвастатин. При этом экскреция норадреналина в группе кроликов, получавших симвастатин, достоверно снижалась [46].

A.N. Pehlivanidis и соавт. [44] выявили благоприятный эффект лечения аторвастатином в дозе 20 мг/сут в течение 2 лет 20 больных ИБС и 20 здоровых добровольцев. В обеих группах обследуемых отмечено улучшение variability ритма сердца, хотя эффект был более выраженным в группе здоровых добровольцев. Авторы обнаружили также обратную корреляцию между гиперхолестеринемией и показателями variability ритма сердца.

У собак со стерильным экспериментальным перикардитом аторвастатин, назначавшийся за 7 дней до операции, подавлял воспаление (уровень СРБ), уменьшал длительность мерцательной аритмии, вызванной высокочастотной стимуляцией. Это сопровождалось удлинением эффективного рефрактерного периода предсердий и ускорением внутриведсердной проводимости. У собак контрольной группы эти эффекты отсутствовали [45].

Группа авторов из Монреаля [47, 48] в серии экспериментальных исследований на собаках с моделью хронической СН установили, что симвастатин (в отличие от фенофибрат и естественных антиоксидантов) подавлял индуцируемую фибрилляцию предсердий за счет своих антиоксидантных свойств и значительного увеличения эффективного рефрактерного периода

[47]. В другой серии опытов симвастатин предотвращал индуцируемую желудочковую тахикардию за счет предупреждения фиброза предсердий и подавления экспрессии трансформирующего фактора роста, контролирующего дифференциацию мио-, фибробластов [48]. В подобных же опытах на кроликах симвастатин ингибировал синтез ангиотензина II путем подавления активности перекисного окисления. Авторы считают, что обнаруженные феномены усиливают устойчивость миокарда к нарушениям ритма, индуцируемому электрической стимуляцией [49].

Особенно ярко проявляются антиаритмические свойства статинов у больных с имплантированным электрическим кардиовертером-дефибриллятором (ИКД). Хотя этот прибор значительно снижает частоту внезапных смертей у больных с наклонностью к желудочковой тахикардии и фибрилляции сердца, добавление статинов потенцирует эффект прибора, что проявляется достоверным уменьшением частоты срабатываний прибора [50].

Срабатывание дефибриллятора за 10,5 мес наблюдения произошло у 30% больных, принимавших статины, и у 50% больных, не принимавших их (снижение риска на 40%; $p=0,01$) [51].

Статины снижают частоту срабатываний ИКД и число случаев внезапной кардиальной смерти в связи с желудочковой тахикардией или фибрилляцией сердца при СН не только у больных с ишемической, но и с неишемической кардиомиопатией. В крупном проспективном исследовании 2521 больной с СН и фракцией выброса <35% наблюдался в течение 45,5 мес. Сравнялись данные одинаковых групп больных, получавших статины ($n=965$, 38%), и не получавших их. Выделялись подгруппы больных с ишемической, неишемической кардиомиопатией, больных с имплантированным ИКД и без него. Оказалось, что во всех подгруппах больных, получавших статины, риск смерти был достоверно ниже. При неишемической кардиомиопатии статины снижали риск смерти на 37%, при ишемической — на 31%, у лиц с имплантиро-

ванным ИКД — на 34%, без ИКД — на 39% [52]. В исследование DEFINITE были включены 458 больных с СН вследствие неишемической кардиомиопатии, некоторые из которых дожидались пересадки сердца. За 5 лет среди 110 больных, дополнительно получавших статины, умерли 5 (4,6%), а среди 348 аналогичных больных после имплантации ИКД, не получавших статины — 64 (18,4%), т.е. у больных основной группы отмечалось снижение риска смерти на 78% ($p=0,001$). В основной группе ($n=110$) зафиксирован только один (0,9%) случай внезапной сердечной смерти против 18 (5,2%) в контрольной группе ($n=348$); $p=0,04$ [53].

Антиаритмический эффект статинов отчетливо проявляется при ОИМ. По данным Германского регистра ОКС с подъемом сегмента ST, при назначении больным статинов и продолжении лечения на первом году наблюдения резко снижается смертность больных ОИМ, осложненным желудочковой тахикардией. Смертность за первый год в общей группе больных ОИМ в отсутствие лечения статинами достигала 13,2%, а в группе больных ОИМ с желудочковой тахикардией — 25%. У больных ОИМ, получавших дополнительно статины, смертность в общей группе оказалась 3,2%, а при сочетании с желудочковой тахикардией — 5,2% (Z.H. Loge и др., 2005).

Таким образом, группа ингибиторов 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзима А редуктазы (статинов) уникальна и весьма эффективна в профилактике и лечении атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, являющихся главной причиной преждевременной смерти населения России.

Нужно помнить о том, что если мы хотим добиться регресса развития атеросклероза, повысить процент выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, то должны назначать в необходимых ситуациях высокие дозы статинов (например 40 мг симвастатина — зокор форте) на протяжении длительного времени, как это практикуется в развитых зарубежных странах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Каскад терапевтических эффектов статинов. Кардиология 2004;10:85–94.
2. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М: Триада—Х 2000;411.
3. Wassmann S., Faul A., Hennen B. et al. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibition on coronary endothelial function. Circ Res 2003;31:98–103.
4. Boven van A., Jukema J.W., Zwinderman A.N. et al. on behalf of the REGRESS Study Group “Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition of the Conventional treatment in patients with angina pectoris”. Circulation 1996;94:1503–1505.
5. Nakashima Y., Toyokawa T., Tanaka S. et al. Simvastatin increases plasma NO₂- and NO₃-levels in patients with hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1996;127:43–47.
6. Strey C.H., Voung J.M. et al. Short-term statin treatment improves endothelial function and neurohormonal imbalance in normocholesterolaemic patients with non-ischaemic heart failure. Heart 2006;92:11:1603–1609.
7. John S., Delles C., Jacobi J., Schlaich M.P. Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. J Am Coll Cardiol 2001;37:5:1351–8135.
8. Taneva E., Borucki K., Wiens L. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. Am J Cardiol 2006;97:7:1002–1006.
9. Арутюнов Г.П., Карцева Т.П., Воеводина Н.Ю. и др. Влияние агрессивной терапии симвастатином у больных с острым коронарным синдромом и исходно нормальным уровнем ХС ЛПНП на сердечно-сосудистые исходы (ЛАОКООН), пилотное рандомизированное исследование. Тер арх 2005;9:53–60.
10. Link A., Ayadhi T. et al. Rapid immunomodulation by rosuvastatin in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J 2006;27:2945–2955.
11. Fichtischerer S., Schmidt-Lucke C. et al. Differential effects of shot-

- term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD clinical evidence for "pleiotropic" functions of statin therapy. *Eur Heart J* 2006;27:10:1182–1190.
12. Eto M., Rathgeb L., Cosentino F. et al. Statins blunt thrombin-induced down-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;45:5:663–667.
 13. Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial. *Circulation* 2006;114:4:281–288.
 14. Muhlestein J.B., Anderson J.L., Horne B.D. et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Early effects of statins in patients with coronary artery disease and high C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004;94:9:1107–1112.
 15. Pearson T., Ballantyne C. et al. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2007;99:12:1706–1713.
 16. Ushiyama T., Nosaka S., Ueki M. Short-term effects of low-dose atorvastatin on inflammatory status and lipid profiles in perimenopausal hypercholesterolemic, hypertriglyceridemic women. *Int J Cardiol* 2006;113:1:66–75.
 17. Hofnagel O., Luechtenborg B. et al. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: a new pleiotropic effect of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 26:3:604–610.
 18. Ushiyama T., Atsuta H., Utsugi N. et al. Simvastatin induced heat shock factor 1 in vascular endothelial cells. *Atherosclerosis* 2006;188:2:265–273.
 19. Igarashi J., Miyoshi M. et al. Statins induce S1P(1) receptors and enhance endothelial nitric oxide production in response to high-density lipoproteins. *Br J Pharmacol* 2007;150:4:470–479.
 20. Sun W., Lee T.S., Zhu M. et al. Statins activate AMP-activated protein kinase in vitro and in vivo. *Circulation* 2006;114:24:2655–2662.
 21. Saijonmaa J., Nyman N., Fyhrquist F. Atorvastatin inhibits angiotensin converting enzyme induction in differentiating human macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292(4):H1917–1921.
 22. Pernice F., Floccari F., Caccamo C. et al. Comparison of effects of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin versus atorvastatin in reducing C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2007;99:12:1706–1713.
 23. Galle J., Hansen-Hagge T. et al. Impact of oxidized low density lipoprotein on vascular cells. *Atherosclerosis* 2006;7:219–226
 24. Giroux L.M., Davignon J., Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993;1165:3:335–338.
 25. Sumi D., Hayashi T., Thakur N.K. et al. A HMG-CoA reductase inhibitor possesses a potent antiatherosclerosis effect other than serum lipid lowering effects — the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis* 2001;155:2:347–357.
 26. Rikitake Y., Kawashima S. et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001;154:1:87–96.
 27. Wagner A.H., Krzesz R., Gao D. et al. Decoy oligodeoxynucleotide characterization of transcription factors controlling endothelin-B receptor expression in vascular. *Mol Pharmacol* 2000;58:6:1333–1340.
 28. Brookes L. Meta-Analysis: The Effects of Statins on Blood Pressure. *JAMA* 2002;288:2998–3007.
 29. Strazzullo P., Kerry S.M., Barbato A. et al. Blood pressure reduction with statins: a metaanalysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:4:S151.
 30. Feinstein S.B. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization. *J Am Coll Cardiol*; 2006;48:2:236–243.
 31. Barbatis C., Kyriakides Z.S. Statin treated patients have reduced intraplaque angiogenesis in carotid endarterectomy specimens. *Atherosclerosis* 2007;192:2:457–463.
 32. Bondhwani M., Mieno S. et al. High-dose atorvastatin is associated with impaired myocardial angiogenesis response to vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic swine. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:6:1299–1306.
 33. Schomig K., Buch G., Stehlich B. et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133 + progenitor cells in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27:1032–1037.
 34. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
 35. Scirica B.M. et al. PROVE IT–TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT–TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2326–2331.
 36. Aronov W.S. and Ahn C. Frequency of congestive heart failure in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *Am J Cardiol* 2002;90:147–149.
 37. Foody J.M. et al. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation* 2006;113:1086–1092.
 38. Folkers K. et al. Lovastatin decreases coenzyme Q10 levels in humans. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:8931–8934.
 39. Berthold H.K. et al. Effect of Ezetimibe and/or simvastatin on coenzyme Q10 levels in plasma: a randomized trial. *Drug Saf* 2006;29:703–712.
 40. Velavan P., Huan Loh P., Clark A., Cleland J.G. The cholesterol paradox in heart failure. *Congest Heart Fail* 2007;13:6:336–341.
 41. Horwich T.B., Hamilton M.A., Maclean W.R., Fonarow G.C. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J card Fail* 2002;8:216–224.
 42. Lipinski M.J., Abbate A., Fuster V., Vetrovec W. Drug insight: statins for nonischemic heart failure—evidence and potential mechanisms. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:4:196–205.
 43. Kjekshus J., Apetre E., Barrias W., Bohm et al. for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:1–14.
 44. Pehlivanidis A.N., Athyros V.G., Demitriadis D.S. et al. Heart rate variability after long-term treatment with atorvastatin in hypercholesterolaemic patients with or without coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001;157:2:463–469.
 45. Kumagai K., Nakashima H., Saku K. The HMG-CoA reductase inhibitor atorvastatin prevents atrial fibrillation by inhibition in a canine sterile pericarditis model. *Cardiovasc Res* 2004;62:105–111.
 46. Pliquett R.U., Cornish K.G. et al. Simvastatin normalizes autonomic neural control in experimental heart failure. *Circulation* 2003;107:19:2493–2498.
 47. Shiroshita-Takeshita A., Schram G., Lavoie J., Nattel S. Effect of simvastatin and antioxidant vitamins on atrial fibrillation promotion by atrial-tachycardia remodeling in dogs. *Circulation* 2004;110:16:2313–2319.
 48. Shiroshita-Takeshita A., Brundel B.J., Burstein B. et al. Effect of simvastatin on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with congestive heart failure. *Cardiovasc Res* 2007;74:1:75–84.

49. Gao L., Wang W., Li Y.L. et al. Simvastatin therapy normalizes sympathetic neural control in experimental heart failure: roles of angiotensin II type 1 receptors and NAD(P)H oxidase. *Circulation* 2005;112:12:1763–1770.
50. De Sutter J., Kazmierczak J., Fonteyne W. et al. Factors determining long-term outcomes and survival in patients with coronary artery disease and ventricular tachyarrhythmias: a single center experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:11 (Pt 2):1947–1952.
51. Chiu J.H., Abdelhadi R.H. et al. Effect of statin therapy on risk of ventricular arrhythmia among patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. *Am J Cardiol* 2005;95:490–491.
52. Dickinson M.G., Ip J.H. et al. Statin use was associated with reduced mortality in both ischemic and nonischemic cardiomyopathy and in patients with implantable defibrillators: Mortality data and mechanistic insights from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Am Heart J* 2007;153:573–578.
53. Goldberger J., Subacius H., Schaechter R.N. et al. Effects of Statin Therapy on Arrhythmic Events and Survival in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *JACC* 2006;48:6:1228–1233.

Поступила 20.04.08

Подписаться на журнал "Кардиология" можно по Каталогу "РОСПЕЧАТЬ" в любом почтовом отделении связи РФ. По нижеприведенной форме СП-1 Вам необходимо только отметить месяцы, на которые Вы хотите подписаться, адрес доставки и Ф.И.О.

ф. СП-1

Федеральная служба почтовой связи РФ
ГПС «Моспочтамт»

АБОНЕМЕНТ на газету **71440**
«Кардиология» журнал (индекс издания)

(наименование издания)		Количество комплектов:									
на 2008 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)						(адрес)					
Кому											
(фамилия, инициалы)											

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

на газету **71440**
журнал (индекс издания)

ПВ	место	литер									
«Кардиология»			(наименование издания)								
Стоимость	подписки	руб. _____ коп.	Количество комплектов								
	переадресовки	руб. _____ коп.									
на 2008 год по месяцам:											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда											
(почтовый индекс)						(адрес)					
Кому											
(фамилия, инициалы)											



На все вопросы по оформлению подписки через Издательство Вам ответят по телефону (495) 332-02-63 (отдел подписки).

Юрий Петрович Никитин (К 80-летию со дня рождения)

23 августа исполняется 80 лет со дня рождения академика Российской академии медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ, профессора Юрия Петровича Никитина.

Ю.П. Никитин окончил Новосибирский медицинский институт в 1950 г. Работал терапевтом городской больницы Новокузнецка (1950—1953), ассистентом, доцентом кафедры терапии Новокузнецкого Института усовершенствования врачей (1953—1968). С 1968 по 2003 г. заведовал кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей Новосибирского государственного института. С 1970 по 1980 г. был проректором по научной работе этого же института. В 80—90-е годы XX века — заместитель председателя президиума Сибирского отделения РАМН. В 1981 г. создал Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, который возглавлял до 2003 г. В настоящее время работает почетным советником при дирекции того же института.

Ю.П. Никитин — крупный российский ученый. Им создана одна из ведущих научных школ в Сибирском регионе и России по проблемам атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний, нарушений липидного обмена. Его докторская диссертация, посвященная изучению роли сосудистой стенки в тромбообразовании и атерогенезе (1968), представляет большой научный интерес и в наши дни. В Институте терапии под его руководством проводилось изучение распространенности основных терапевтических заболеваний и их факторов риска в различных регионах Сибири и Дальнего Востока. Популяционные исследования выполнялись не только в Новосибирске, регулярно организовывались научные экспедиции на Чукотку, Горный Алтай, в Бурятию.

Уже в 80-е годы в институте выполнялись исследования полиморфизма генов аполипопротеинов, роли липопротеида I(a) в атерогенезе, гормональной регуляции липидного обмена, метаболического синдрома. Основное внимание Ю.П. Никитин уделяет проблеме атеросклероза: роли наследственности в его возникновении, липидно-белковым нарушениям, ранней диагностике предрасположенности, различным клиническим проявлениям, профилактике.

Важнейшее место в научной деятельности Ю.П. Никитина и его учеников заняло социально значимое профилактическое направление (разработка профилактических программ для врачей и различных слоев населения). Под руководством Ю.П. Никитина в 1998 г. создан первый в стране Федеральный научный центр биомантных исследований.

Юрий Петрович — один из ведущих ученых нашей страны по проблемам северной медицины. Он внес большой вклад в формирование и развитие Сибирского отделения РАМН, работая на посту заместителя председателя Президиума СО РАМН. Много раз он выезжал за полярный круг, его хорошо знают на Чукотке, в Магадане, в Якутии, на Аляске, севере Канады, Исландии. Он внес большой вклад в развитие сотрудничества отечественных исследователей с зарубежными, в частности, с учеными США, Швеции, Финляндии, Дании

активно участвовал в организации Международного Союза приполярной медицины, с 1987 по 1996 г. был членом Правления этого Союза, представляя в нем нашу страну.

Ю.П. Никитин — крупный клиницист и опытный организатор практического здравоохранения. По его инициативе создана областная кардиологическая служба в Новосибирске, впервые в стране были открыты специализированные кабинеты для больных ИБС, создан городской липидный центр. С 1993 г. на Западно-Сибирской железной дороге МПС РФ функционирует разработанный Институтом терапии мобильный автоматизированный многопрофильный диагностический центр на базе поезда.

Юрий Петрович внес большой вклад в подготовку высококвалифицированных кадров Сибири и Крайнего Севера. Под его руководством выполнены и защищены 115 диссертаций, из них 30 — на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Работы Ю.П. Никитина известны и признаны за рубежом — он много раз представлял отечественную науку на многих международных научных форумах. Он автор более 600 научных публикаций, 10 монографий, 5 изобретений, под его редакцией изданы более 28 сборников научных трудов. Наиболее важные публикации: "Печень и липидный обмен" (1985), "Клинико-генеалогический метод в медицинской генетике" (1983), "Характеристика смертности, заболеваемости и некоторых показателей здоровья населения Западной Сибири" (1992), "Здоровье населения в Сибири" (1995), "100 лет курорту Озеро Карачи" (1998), "Долгожительство в Сибири: демографические и клинические аспекты" (1999), "Клинические аспекты магнито-кардиографии" (1999), "Кардиология. Краткое руководство" (2001), "Курорты Сибири" (2001), учебник для вузов "Внутренние болезни" (соавтор и редактор, 2001), "Железодефицитные состояния и анемии в Сибири и на Севере" (2003).

Широко известна общественно-организационная деятельность Ю.П. Никитина. Он — вице-президент Российского научного общества терапевтов, вице-президент Российского общества геронтологов (1996—2002), член Правления Российского общества кардиологов СНГ, российских обществ кардиологов, геронтологов, президент общества полярной медицины, член многих международных научных обществ. Является членом редакционных советов журналов "Терапевтический архив", "Кардиология", "Сердце", "Сердечная недостаточность", "Патология кровообращения и кардиохирургия", "Профилактика заболеваний и укрепление здоровья", "Успехи геронтологии", "Атмосфера, Кардиология", "Сибирский медицинский журнал", "Бюллетень СО РАМН", входил в состав редакционных советов международных журналов "Journal of Circumpolar Health" (1987—1996) и "ТОП-медицина" (1996—2002).

Награжден орденами Трудового Красного Знамени (1986), Почета (1996), За заслуги перед Отечеством IV степени (2002) и многими медалями.

Коллектив института, ученики, коллеги и соратники сердечно желают Юрию Петровичу крепкого здоровья и дальнейшей плодотворной работы на благо отечественной медицинской науки. Редакционная коллегия журнала искренне присоединяется к этим поздравлениям.

© Коллектив авторов, 2008

© Кардиология, 2008

Kardiologija 2008; 8:69

Подготовленное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемами сегмента ST на ЭКГ: очередное разочарование. Результаты исследования FINESSE*

Facilitated PCI for ST-Elevation Myocardial Infarction: Another Disappointment. Results of FINESSE trial

Предпосылки. При остро возникшей стойкой окклюзии коронарной артерии (развивающемся инфаркте миокарда [ИМ] с подъемами сегмента ST на ЭКГ) чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), выполненное своевременно и в надлежащих условиях, обладает заметным клиническим преимуществом перед тромболитической терапией [1]. Однако добиться достаточно быстрого выполнения процедуры (раздувание баллона в коронарной артерии в пределах 90 мин после первого контакта с медицинским персоналом) во многих случаях не удается [2]. В связи с этим перспективным представлялся подход, при котором до планируемого ЧКВ вводят препарат, способный обеспечить коронарную реперфузию и таким образом уменьшить общее время ишемии миокарда (подготовленное ЧКВ) [3]. На роль подобного лечения претендуют введение полной дозы фибринолитика, сочетание уменьшенной дозы фибринолитика и блокатора гликопротеинов Пб/IIIa тромбоцитов, а также изолированное использование блокатора гликопротеинов Пб/IIIa тромбоцитов. Однако результаты проведенного изучения оказались разочаровывающими. Так, по данным мета-анализа, объединившего результаты 17 рандомизированных исследований, включавших в совокупности 5404 больных, подготовленное ЧКВ по сравнению с подходом, когда ЧКВ является первым методом коронарной реперфузии (первичное или прямое ЧКВ), не только не оказывало благоприятного влияния на исходы заболевания, но приводило к увеличению смертности, частоты рецидивов ИМ, необходимости повторного инвазивного вмешательства на том же сосуде, а также крупных кровотечений, включая геморрагический инсульт [4]. Вместе с тем, данные о ненужности и возможной опасности подготовленного ЧКВ касались в основном предварительного введения полной дозы фибринолитика, что было подтверждено в крупном контролируемом исследовании ASSENT-4 PCI [5]. При этом оставалась надежда, что два других подхода окажутся более действенными и концепция полезности подготовленного ЧКВ все-таки найдет клиническое подтверждение. Они были изучены в исследовании Облегченное Вмешательство с Повышенной Скоростью Реперфузии для Прекращения Событий (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events – FINESSE) [6].

Материал и методы. В международное (20 стран) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с августа 2002 до декабря 2006 г. были рандомизированы 2452 больных в первые 6 ч ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ, подходящие для тромболитической терапии или первичного ЧКВ. Необходимые условия включали также ожидаемое время до коронарной ангиографии от 1 до 4 ч после рандомизации. В исследование не включались больные низкого риска (например, моложе 60 лет, с нижней локализацией ИМ), а также получавшие нефракционированный гепарин в дозе, превышающей 40 МЕ/кг. В исследовании планировалось рандомизировать 3000 больных, однако оно было преждевременно остановлено из-за низкого темпа набора пациентов.

Все больные должны были получить аспирин (81–325 мг внутрь или 250–500 мг внутривенно). Трети больным после рандомизации вводили абциксимаб (внутривенно болюсом 0,25 мг/кг) и уменьшенную дозу ретеплазы (внутривенные болюсы по 5 МЕ с интервалом 30 мин, у лиц 75 лет и старше вводился один болюс). У другой трети после рандомизации внутривенно вводили болюс абциксимаба 0,25 мг/кг. Оставшаяся треть больных (группа первичного ЧКВ) получила внутривенный болюс абциксимаба 0,25 мг/кг непосредственно перед процедурой. Во всех случаях введение абциксимаба (0,125 мг/кг/мин, но не более 10 мкг/мин) продолжалось 12 ч после ЧКВ.

В качестве антикоагулянта в одних центрах использовали нефракционированный гепарин (болюсом в дозе до 40 МЕ/кг и не более 3000 МЕ, при целевых значениях активированного времени свертывания крови 200–250 с), в других – эноксапарин (внутривенно 0,5 мг/кг и 0,3 мг/кг подкожно). При этом, если ЧКВ не было отсрочено более чем на 2 ч, внутривенной инфузии абциксимаба и нефракционированного гепарина до процедуры не проводилось.

ЧКВ выполнялось по стандартам, принятым в лечебном учреждении. Данных о частоте коронарного стентирования и применения клопидогрела в публикации не содержится.

Первичной конечной точкой являлась смерть, фибрилляция желудочков более чем через 48 ч после рандомизации, кардиогенный шок или сердечная недостаточность, потребовавшая повторной госпитализации или обращения за неотложной помощью в стационар, на протяжении ближайших 90 дней. Учитывались также отдельные события, входящие в состав комбинированной конечной точки. Изучалась частота кровотечений, оцененных по критериях группы TIMI, до 7 сут или более ранней выписки, и размеры некроза миокарда по динамике уровня общей креатинфосфокиназы в первые 24 ч. Кроме того, у части больных анализировалась частота уменьшения подъемов сегмента ST более чем на 70% через 60 и 90 мин после рандомизации.

Результаты. ЧКВ было выполнено у 92% больных. Медиана времени от начала симптомов до регистрации ЭКГ в отделении неотложной помощи составила 126 мин, “от двери до баллона” 132 мин. Медиана времени от начала симптомов до введения препаратов в группах подготовленного ЧКВ составила 165 мин.

Частота событий, входящих в состав комбинированной конечной точки, составляла 9,8% в группе предварительного введения сочетания абциксимаба и ретеплазы, 10,5% в группе предварительного введения абциксимаба и 10,7% в группе первичного ЧКВ ($p=0,55$). Не было достоверных различий между группами по частоте отдельных компонентов первичной конечной точки и других осложнений ИМ. Смертность за 90 дней составила 5,2, 5,5 и 4,5% соответственно ($p=0,49$). Существенных различий эффективности подготовленного и первичного ЧКВ в различных подгруппах больных не было (включая применение нефракционированного гепарина или эноксапарина).

В группе предварительного введения сочетания абциксимаба и ретеплазы достоверно чаще отмечалось уменьшение подъемов сегмента ST более чем на 70% через 60–90 мин после рандомизации – 43,9 против 33,1% в группе предварительного введения

*Подготовил И.С. Явелов (Москва)

абцикзимаба ($p=0,01$) и 31,5% в группе первичного ЧКВ ($p=0,003$). При этом полное восстановление кровотока в коронарной артерии перед ЧКВ (градация 3 по критериям группы TIMI) отмечена в 32,8, 14,1 и 12,0% случаев соответственно ($p<0,001$). Не было различий между группами по проходимости коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ, оцененной после ЧКВ, а также по степени снижения сегмента ST через 180 и 240 мин после рандомизации.

Площадь под кривой содержания общей креатинфосфокиназы в крови была достоверно меньшей в группе больных, которым до ЧКВ вводилась уменьшенная доза ретеплазы в сочетании с абцикзимабом.

Внутричерепные, крупные и малые кровотечения отмечались у 14,5% больных в группе предварительного введения сочетания абцикзимаба и ретеплазы, 10,1% в группе предварительного введения абцикзимаба и 6,9% в группе первичного ЧКВ ($p<0,001$ при сравнении подготовленного и первичного ЧКВ). Внутричерепные кровотечения отмечались у 0,6, 0 и 0,1% больных соответственно. В целом возникновение кровотечений было взаимосвязано со смертностью, которая составляла 18,2% при крупных кровотечениях по критериям группы TIMI, 6,1% при малых и 2,6% у больных без кровотечений ($p<0,001$).

Выводы. Полученные факты свидетельствуют, что в случаях, когда при ИМ с подъемами сегмента ST на ЭКГ в ближайшие 4 ч после первого контакта с медицинским персоналом может быть выполнено ЧКВ, предварительное введение уменьшенной дозы ретеплазы в сочетании с абцикзимабом или только абцикзимаба не способствует достоверному улучшению клинических исходов заболевания по сравнению с первичным ЧКВ на фоне использования абцикзимаба, начатого в ангиографической лаборатории. При этом подготовленное ЧКВ способствует увеличению частоты кровотечений, особенно если до процедуры вводится уменьшенная доза ретеплазы в сочетании с абцикзимабом. В последнем случае риск крупного кровотечения заметно перевешивает ожидаемую пользу вмешательства.

Данное исследование подтвердило наблюдения о том, что предварительное введение уменьшенной дозы фибринолитика и абцикзимаба способствуют раннему восстановлению проходимости коронарной артерии и реперфузии миокарда, что положительно отражается на размерах ИМ [7–9]. Тем не менее, это не привело к благоприятному воздействию на течение и исходы заболевания. Для объяснения полученного результата предлага-

ют несколько гипотез. Так не исключено, что выраженная польза от достаточно быстрой реперфузии ожидается только в ранние сроки (в частности, в первые 2 ч) ИМ. В исследовании FINESSE только 60% больных лечение было начато в первые 3 ч от появления симптомов. В этих условиях фармакологическая реперфузия, отмеченная у части больных, может не компенсировать задержку до проведения ЧКВ (медиана времени от начала симптомов до ЧКВ в исследовании FINESSE составила 4,3 ч). С другой стороны, есть точка зрения, что при ЧКВ значение времени начала лечения для спасения жизнеспособного миокарда не столь велико как при тромболитической терапии, и восстановление кровотока по сосуду с помощью лекарств за 30–60 мин до ЧКВ может не дать ожидаемого выраженного эффекта. Кроме того не исключено, что пользу от подготовленного ЧКВ получают только больные с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода. Наконец, отмечают, что частота неблагоприятных исходов при применении первичного ЧКВ на фоне введения абцикзимаба в исследовании FINESSE представляется достаточно низкой. Очевидно, улучшить результаты лечения в этой ситуации трудно, особенно с учетом того, что число больных было меньше запланированного. Вклад в отсутствие пользы от предварительного введения уменьшенной дозы фибринолитика и абцикзимаба могла внести также повышенная частота геморрагических осложнений, способная повлиять на эффективность лечения.

Возможно, определенную роль могли играть и особенности антитромботического лечения при подготовленном ЧКВ (выбор фибринолитика и его дозы, особенности применения антикоагулянтов, блокаторов гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов, подходы к использованию клопидогрела), а также частота коронарного стентирования. Так, в исследовании FINESSE больные получали однократный болюс абцикзимаба без последующей внутривенной инфузии, притом что до последующей ЧКВ могло пройти вплоть до 2 ч. Возможно, в этом кроется одна из причин отсутствия заметного влияния на реперфузию заранее введенного абцикзимаба по сравнению с началом лечения в ангиографической лаборатории, наблюдавшегося в проведенных ранее исследованиях [10, 11].

Однако как бы то ни было, с учетом отрицательных результатов исследований с введением полной дозы фибринолитика незадолго до ЧКВ, до появления новых фактов (результатов изучения других режимов медикаментозной терапии, других контингентов больных) можно говорить о нецелесообразности подготовленного ЧКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361:120–130.
2. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Полная версия доступна на сайте www.acc.org.
3. Kierman T.J., Ting H.H., Gersh B.J. Facilitated percutaneous coronary intervention: current concepts, promises, and pitfalls. *Eur Heart J* 2007;28:1545–1553.
4. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
5. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) Investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
6. Ellis S.G., Tendera M., de Belder M.A. et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–2217.
7. Antman E.M., Guigliano R.P., Gibson C.M. et al. Abciximab facilitates the rate and extent of thrombolysis: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 14 trial. *Circulation* 1999;99:2720–2732.
8. de Lemos J.A., Antman E.M., Gibson C.M. et al. Abciximab improves both epicardial flow and myocardial reperfusion in ST-eleva-

- tion myocardial infarction: observations from the TIMI 14 trial. *Circulation* 2000;101:239–243.
9. *Cura F.A., Roffi M., Pasca N. et al.* ST segment resolution 60 minutes after combination treatment of abciximab with reteplase or reteplase alone for acute myocardial infarction (30-day mortality results from the Resolution of ST-Segment after Reperfusion Therapy substudy). *Am J Cardiol* 2004;94:859–863.
 10. *Maioli M., Bellandi F., Leoncini M. et al.* Randomized early versus late abciximab in acute myocardial infarction treated with primary coronary intervention (RELAx-AMI Trial). *JACC* 2007;49:1517–1524.
 11. *Montalescot G., Borentain M., Payot L. et al.* Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362–366.

Сравнение празугрела и клопидогрела у больных с острым коронарным синдромом: результаты исследования TRITON-TIMI 38*

Prasugrel versus Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Results of the TRITON-TIMI 38 trial

Обоснование и цель исследования. Производные тиенопиридина и в особенности клопидогрел в качестве антиагрегантных средств широко используются при лечении больных с острыми коронарными синдромами (ОКС) и особенно при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ). Медленное наступление антиагрегантного действия клопидогрела и его вариабельность являются его существенными недостатками при назначении больным с ОКС и при urgentных ЧКВ. Чтобы ускорить наступление антиагрегантного действия клопидогрела его нагрузочную дозу предлагается увеличить с 75 мг до 360–600 мг и даже до 900 мг. Однако проблема вариабельности антиагрегантного действия клопидогрела и даже резистентности к клопидогрелу остается нерешенной. Предполагают, что это связано с ограничениями во всасывании клопидогрела в желудочно-кишечном тракте или его трансформации в печени в активный метаболит.

Празугрел – третий необратимый блокатор P2Y₁₂-пуринергических рецепторов тромбоцитов (наряду с тиклопидином и клопидогрелем), который получил разрешение для клинического использования. Как и тиклопидин и клопидогрел, празугрел является пролекарством, которое становится активным после трансформации в печени. Однако активный метаболит празугрела образуется значительно быстрее и в более высоких концентрациях. Празугрел оказывает более стабильное антиагрегантное действие, чем клопидогрел (АПФ). Кроме того, при его назначении в большей степени подавляется агрегация тромбоцитов, индуцированная аденозиндифосфатом и реже встречается резистентность. Так, агрегация тромбоцитов, индуцированная АПФ через 6 ч после приема клопидогрела (300 мг) подавляется у 73%, а после приема празугрела – у всех больных. Предварительные данные, полученные в сравнительном исследовании JUMBO-TIMI 26, включавшем 905 больных, подвергавшихся ЧКВ, празугрел в нагрузочных дозах от 40 до 60 мг и поддерживающих дозах от 7,5 до 15 мг в сутки недостоверно увеличивал риск серьезных кровотечений по сравнению с клопидогрелом (300 мг как нагрузочная доза и поддерживающая доза 75 мг/сут). Частота случаев смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и других ишемических и тромбоцитических осложнений при лечении празугрелом была недостоверно ниже, чем при лечении клопидогрелом (7,2% против 9,5%; $p=0,26$; относительный риск – 0,76; 95% доверительный интервал [ДИ] от 0,46 до 1,25) [1].

Методы. В крупном рандомизированном исследовании TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Out-

comes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38) двойным слепым способом сравнивали эффективность и безопасность празугрела и клопидогрела у 13608 больных с ОКС с умеренным или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, у которых планировалось ЧКВ [2]. У 3534 (26%) больных был ОКС с подъемом сегмента ST, в остальных случаях имели место нестабильная стенокардия или острый ИМ без подъема сегмента ST. Нагрузочная доза празугрела составляла 60 мг, поддерживающая доза – 10 мг в сутки. Нагрузочная доза клопидогрела составляла 600 мг, поддерживающая доза – 75 мг в сутки. Первичными конечными точками были общая частота смерти от сердечно-сосудистой причины, нефатального ИМ или urgentной реваскуляризации на коронарной артерии, на которой было выполнено первоначальное ЧКВ. Наблюдение за больными продолжалось от 6 до 15 мес.

Результаты. Изучавшиеся неблагоприятные исходы достоверно реже встречались в группе больных, леченных празугрелом, по сравнению с получавшими клопидогрел – 9,9% против 12,1% соответственно. Это означает, что относительный риск, связанный с празугрелом, составляет 0,81 (95% ДИ от 0,73 до 0,90; $p<0,001$). Эффективность празугрела существенно не зависела от пола и возраста больных, типа ОКС, наличия или отсутствия почечной недостаточности или сахарного диабета в анамнезе. Отмечено достоверное снижение риска развития ИМ при лечении празугрелом (7,4% против 9,7% на клопидогреле; $p<0,001$), а также urgentных вмешательств на коронарных артериях (2,5% против 3,7% на клопидогреле; $p<0,001$) и тромбозов стентов (1,1% против 2,4% на клопидогреле; $p<0,001$). Серьезные кровотечения значительно чаще наблюдались в группе больных, леченных празугрелом, по сравнению с получавшими клопидогрел – 2,4% против 1,8% соответственно (относительный риск 1,32; 95% ДИ от 1,03 до 1,68; $p=0,03$). При лечении празугрелом достоверно чаще встречались жизнеугрожающие кровотечения (1,4% против 0,9% на клопидогреле; $p=0,01$), включая нефатальные кровотечения (1,1% против 0,9% на клопидогреле; относительный риск 1,25; $p=0,23$) и фатальные кровотечения (0,4% против 0,1% на клопидогреле; $p=0,002$). Общая смертность, а также смертность от сердечно-сосудистых причин и частота инсульта не различалась в группах больных, получавших празугрел и клопидогрел.

Анализ результатов исследования в зависимости от эффективности и безопасности отдельного препарата для некоторых категорий больных показал, что применение празугрела более предпочтительно у больных без инсульта или преходящего нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и у больных моложе 75 лет.

*Подготовил Д.В. Преображенский (Москва)

У больных с нарушением мозгового кровообращения в анамнезе лучше использовать клопидогрел. У больных в возрасте 75 лет и старше эффективность празугрела и клопидогрела примерно одинаковая, но празугрел чаще вызывает серьезные кровотечения.

Заключение. У больных с ОКС, у которых планируется ЧКВ, использование празугрела позволяет значительно уменьшить

риск развития ишемических событий, включая тромбоз стента, по сравнению с клопидогрелом. Однако терапия празугрелом сопровождается увеличением риска серьезных кровотечений, включая фатальные. Таким образом, до сих пор остается неясным, может ли празугрел в использованных дозах служить альтернативой клопидогрелу у больных с ОКС, у которых планируется ЧКВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Wiviott S.D., Antman E.M., Winters K.J. et al.* Randomized comparison of prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:3366—3373.
2. *Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *New Engl J Med* 2007;357:2001—2015.

Антигипертензивная терапия существенно снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых событий у пациентов старше 80 лет

Antihypertensive Therapy Substantially Lowers Mortality and Rate of Cardiovascular Events in Patients Aged 80 Years and Older

Снижение повышенного артериального давления (АД) у пожилых пациентов может уменьшить общую смертность на $1/5$ и риск развития сердечно-сосудистых событий — на $1/3$, согласно результатам нового исследования HYPVET (HYPertension in the Very Elderly Trial), представленным 31 марта 2008 г. на Конгрессе Американской Коллегии Кардиологов (ACC Congress) в Чикаго и одновременно опубликованным в *New England Journal of Medicine* [1].

В исследовании HYPVET приняли участие 3845 пациентов. Это клиническое исследование — крупнейшее из когда-либо проводившихся с участием пациентов старше 80 лет с целью изучения эффектов от снижения АД. Пациенты с повышенным АД (систолическое АД — САД 160—199 мм рт. ст.) из 13 стран мира были рандомизированы в двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, которое началось в 2001 г. Средний возраст участников исследования составил 83 года 7 мес. Пациенты получали плацебо или арифон ретард 1,5 мг с возможностью добавления при необходимости периндоприла для достижения целевого АД $\leq 150/80$ мм рт.ст. Средняя продолжительность наблюдения составила 2 года.

Результаты исследования HYPVET продемонстрировали снижение общей смертности на 21% ($p=0,02$), смертности от инсульта на 39% ($p=0,05$), снижение частоты развития фатальной и нефатальной сердечной недостаточности на 64% и снижение частоты развития сердечно-сосудистых событий на 34% ($p<0,001$) в группе активной терапии. Указанные различия были получены уже после первого года наблюдения.

Снижение общей смертности — совершенно новый и неожиданный результат. Проведенные ранее менее крупные исследования показывали, что снижение повышенного АД у пациентов старше 80 лет уменьшает риск развития инсульта и других сердечно-сосудистых событий. Однако по результатам этих исследований можно было предположить, что в то время

как снижение повышенного АД у пациентов старше 80 лет уменьшает вероятность инсультов, оно не только не уменьшает, но даже, возможно, увеличивает общую смертность [2].

В июле 2007 г. исследование HYPVET было остановлено досрочно по рекомендации наблюдательного комитета после обнаружения достоверного снижения общей смертности и инсультов у пациентов в группе активной терапии [3—4]. Окончательные результаты исследования подтвердили достоверное снижение частоты фатального инсульта, при этом снижение частоты развития всех инсультов на 30% не достигло статистической значимости ($p=0,06$). У пациентов старше 80 лет около половины случаев инсульта являются фатальными, поэтому достоверное снижение частоты развития фатальных инсультов — очень значимый результат.

Заслуженный профессор Кристофер Буллитт, руководитель исследования (Лондонский Имперский Колледж) сказал: “До нашего исследования врачи не были уверены, получают ли пациенты старше 80 лет с АГ такую же пользу от снижения АД, как пациенты более молодого возраста. Наши результаты ясно показали, что очень многие пациенты старше 80 могут получить огромные преимущества от лечения. Продолжительность жизни человеческой популяции возрастает и увеличивается число пациентов старше 80 лет, поэтому для нас это очень хорошая новость. Мы очень рады, что снижение частоты сердечно-сосудистых событий было безопасно, и одновременно снижалась общая смертность”.

Исследователи надеются, что эти результаты прояснят неопределенность среди клиницистов относительно преимуществ лечения пациентов старше 80 лет с высоким АД.

Профессор Найнджел Беккетт, координатор исследования (Лондонский Имперский Колледж) добавил: “Очень многие пожилые пациенты с высоким АД в настоящее время не лечатся, поскольку врачи не уверены в преимуществах лечения этой категории пациентов. Мы надеемся, что после представления результатов исследования HYPVET врачи будут лечить таких пациентов в соответствии с нашим протоколом”.

*Материал подготовила И.М. Маслова (Москва)

Поскольку исследование остановлено досрочно, в настоящее время увеличены сроки наблюдения пациентов, получающих активную терапию, с целью получения долгосрочных результатов лечения.

В исследовании приняли участие 10 российских центров. По словам академика Ю.П. Никитина, координатора исследования HҮVET в России, “назначив терапию, которая применялась в исследовании HҮVET, мы сможем предотвратить 1

смерть среди 40 пациентов и 1 инсульт среди 94 пациентов. Это очень впечатляющие результаты!”

Исследование HҮVET координировалось учеными Лондонского Имперского Колледжа, которые работали совместно со специалистами всего мира. В качестве спонсоров исследования выступили Британский Фонд Сердца (British Heart Foundation) и компания Сервье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Becket N.S., Peters R., Fletcher A.E., Staessen J.A., Liu L., Dumitrascu D., Stoyanovsky V., Antikainen R.L., Nikitin Y., Anderson C., Belhani A., Forette F., Rajkumar C., Thijs L., Banya W., Bulpitt C.J.; HҮVET Study Group.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887—1898.
2. *Gueyffier F., Bulpitt C., Boissel J.P., Schron E., Ekblom T., Fagard R., Casiglia E., Kerlikowske K., Coope J., for the INDANA group.* Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999;353:793—796.
3. *Beckett N.,* on behalf of the HҮVET Co-ordinating Centre, Committees and Investigators. Progress report of the hypertension in the Very Elderly Trial (HҮVET). *J Hypertens* 2007;25(suppl 2):S233.
4. Исследование HҮVET остановлено в связи с выявлением достоверного снижения частоты инсультов и смертности на фоне антигипертензивной терапии у лиц в возрасте 80 лет и старше. *Кардиоваск тер и проф* 2007;6:138.

ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

ПРАКТИЧЕСКАЯ

КАРДИОЛОГИЯ 8

▶▶ *Операции на сердце у больных пожилого возраста*

▶▶ *Рекомендации АКК и АСС*

Операции на сердце с искусственным кровообращением у больных пожилого возраста: факторы риска, прогноз

И.Е. ОЛОФИНСКАЯ

Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им А.Н. Бакулева, 121552 Москва, Рублевское шоссе, 135

Cardiac Operations With Artificial Circulation in Elderly Patients: Risk Factors, Prognosis

I.V. OLOFINSKAYA

A.N. Bakulev Research Center for Cardiovascular Surgery, Rublevskoye sh. 135, 121552 Moscow, Russia

В последние десятилетия отмечается значительное изменение структуры населения большинства стран, связанное с увеличением доли пожилых лиц. Если общая популяция людей растет со скоростью 1,7% в год, то популяция лиц старше 65 лет увеличивается на 2,5% в год и составляет в экономически развитых странах около 18,3%, а в развивающихся — около 7,5% от общего населения. Эти цифры по прогнозам значительно возрастут и к 2025 г. будут составлять 23,6 и 11,9% соответственно [1]. Увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста в современном обществе обуславливает приоритет задач по поддержанию наиболее возможного уровня активности пожилых людей, оказанию им необходимой медицинской помощи. Как известно, наиболее частой причиной заболеваемости и смертности в этой возрастной группе являются болезни сердечно-сосудистой системы [2]. Многие из пожилых пациентов нуждаются в хирургическом лечении. В связи с этим в последнее время в большинстве стран мира отмечается быстрое развитие сердечно-сосудистой хирургии пожилых.

Не так давно, еще в 70—80-е годы XX века отмечалась тенденция к отказу от активной хирургической тактики у пожилых пациентов в большинстве клиник мира; к ней старались прибегать лишь в крайних случаях [3, 4]. В. J. Gersh и соавт. [5] приводят следующие данные, полученные в исследовании с участием пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ): из 8913 больных только 1806 (12%) были старше 65 лет и лишь 42 (0,47%) — старше 75 лет. В последнее десятилетие отмечается увеличение количества операций на открытом сердце у пожилых. Так, количество операций КШ в США у пожилых пациентов с 1987 по 1990 г. увеличилось на 67% [6, 7]. В России также отмечается значительное увеличение числа подобных операций [8, 9]. Растет число пожилых пациентов, перенесших операцию на клапанах сердца. В этой возрастной группе наиболее распространены поражения аортального клапана — кальцинированные аортальные стенозы, тогда как у более молодых пациентов преобладают аортальная недостаточность или сочетанная патология. Из патологии митрального клапана у пожилых больных чаще встречается регургитация ишемической природы, в отличие от других возрастных групп, в которых в основном преобладают ревматические или дегенеративные поражения [10, 11] и кальцинированное поражение фиброзного кольца [12]. В группе

пожилых больных особенно высока вероятность возникновения необходимости в реваскуляризации миокарда во время протезирования клапанов.

Несмотря на очевидное увеличение количества операций на сердце у лиц пожилого и старческого возраста в последнее время, эти больные продолжают составлять группу повышенного риска в кардиохирургии. Осложнения после операций на сердце в этой возрастной группе, а также высокая летальность связаны с определенными изменениями в организме человека при старении.

Некоторые изменения, происходящие в организме человека в процессе старения. Старение рассматривается как сложный и длительный биологический процесс, проявляющийся на молекулярно-клеточном уровне в тесной взаимосвязи различных факторов, как физиологических (изменений, вызванных временем), так и патологических [2].

В результате многочисленных экспериментальных и исследовательских работ отмечено, что у многих видов животных, а также у человека масса сердца увеличивается при старении [13, 14]. Постепенное повышение систолического АД у человека обусловлено, по-видимому, увеличением жесткости основных артерий и служит причиной гипертрофии сердца [13]. Экспериментальные исследования на морских свинках и собаках позволили выявить, что сердце старой особи по многим функциональным изменениям напоминает сердце, гипертрофированное в результате физической нагрузки. К ним относятся изменения уровня катехоламинов, формы потенциала действия, длительности цикла сокращения, вязкостно-эластических свойств, скорости аккумуляции Ca^{2+} саркоплазматической сетью, активности миофибриллярной АТФазы и синтеза белков [15—17].

Изменения в сердце при старении обуславливают снижение способности миокарда к диастолическому расслаблению, что влияет на диастолическое наполнение желудочков и может стать причиной диастолической дисфункции миокарда [17, 18]. При общем снижении количества кардиомиоцитов в течение жизни (примерно так же, как это происходит в других органах — головном мозге, печени, почках и т.д.), оставшиеся кардиомиоциты подвергаются гипертрофии [19]. Наряду с процессами фиброза и отсутствием соотвествующей реваскуляризации это приводит к утолщению стенок сердца. Систолическая функция сердца страдает в меньшей степени. Хотя скорость укорочения сердечных волокон уменьшается, продолжительность контрактильности увеличивается [17, 20], отмечается повышение общего периферического сопро-

тивления. Хорошо известны описанные многими авторами изменения в сосудистой стенке магистральных и периферических артерий, приводящие к потере эластичности [21].

С увеличением возраста снижаются также функция рецепторного аппарата, инотропная, хронотропная и сосудистая реакции на катехоламины и стимуляцию симпатического отдела вегетативной нервной системы [22—24]. Результаты исследований изолированных миокардиальных препаратов свидетельствуют об уменьшении с возрастом постсинаптического компонента реакции миокарда на активацию β -адренергических рецепторов. По мере старения ослабевает релаксирующее действие β -агонистов на гладкую мускулатуру системных сосудов. Степень снижения релаксирующего действия значительна, ослабление реакции наступает уже в период полового созревания и продолжается в процессе старения [25, 26]. Сердечный выброс и ударный объем в покое с увеличением возраста могут мало измениться, но ответ сердечно-сосудистой системы на нагрузку значительно снижается. Связанная с возрастом диастолическая дисфункция обуславливает склонность пожилых больных к тахикардии [27]. Даже небольшое снижение венозного наполнения под действием наркотических препаратов, диуретиков, потеря объема циркулирующей жидкости воздействует на изменения ударного объема и сердечного выброса в большей степени, чем у молодых пациентов.

Дыхательная недостаточность в процессе старения в значительной степени обусловлена развивающейся с увеличением возраста ригидностью грудной клетки [28]. Отмечается также снижение функциональной альвеолярной поверхности на 15% к 70 годам [29, 30], что негативно влияет на газообмен. Жизненная емкость легких тоже снижается. Перечисленные факторы лишь усугубляются длительным курением, хроническими заболеваниями бронхов и легких, эмфиземой [30, 31]. Общеизвестно значение печени и почек в поддержании водно-электролитного баланса организма, в метаболизме лекарственных препаратов; очевидна необходимость оценивать их функцию особенно тщательно у пожилых пациентов в ходе предоперационной подготовки.

С увеличением возраста происходит гибель нефронов коркового слоя со скоростью 0,5—1% в год и к 70 годам отмечается потеря 30—50% нефронов [24]; таким образом, значительно снижается фильтрационная функция почек [32]. Это, в совокупности с сахарным диабетом, застойной сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией (АГ), применением нефротоксичных препаратов, может критическим образом усугубить дисфункцию почек. Повышенный уровень креатинина сыворотки является независимым фактором риска увеличения смерти и развития осложнений у больных с операциями на сердце [33, 34].

Среди основных факторов, ускоряющих возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, наряду с АГ отмечают нарушения углеводного и липидного обмена. Среди возможных эндокринных заболеваний у пожилых лиц следует выделить сахарный диабет как наиболее частое у больных этой группы. Старение сопровождается нарушением углеводного обмена в результате снижения действия инсулина. По данным

Таблица 1. Осложнения после операции коронарного шунтирования у больных разных возрастных групп, % [47, 48]

Осложнения	Моложе 70 лет (n=13 567)	Старше 70 лет (n=4237)	p
Инсульт	1,5	3,1	0,001
Кома	1,05	2,1	0,001
Остановка сердца	3,3	4,15	0,001
Искусственная вентиляция легких более 48 ч	8,2	13,2	0,001
Почечная недостаточность	0,9	1,8	0,001

Европейской группы по изучению инсулинорезистентности, с увеличением возраста у здоровых людей наблюдается отчетливое, особенно выраженное у женщин, снижение способности к инсулинстимулированному захвату глюкозы тканями [35]. Согласно опубликованным данным, сахарным диабетом страдают около 18% людей в возрасте от 65 до 70 лет, а среди лиц старше 80 лет он может встречаться у 40% [36]. В 50% случаев, по мнению специалистов, сахарный диабет у пожилых пациентов остается не выявленным [37, 38].

Таким образом, указанные изменения, наблюдаемые у пациентов старших возрастных групп, подтверждают точку зрения о полиорганной недостаточности, обусловленной как обычными для процесса старения изменениями различных органов и систем, так и наслонившейся патологией различных органов и, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы. Наиболее характерной и отличительной особенностью течения заболевания у пожилых является полиморбидность — одновременное наличие нескольких заболеваний, изменяющее общую клиническую картину, затрудняющее диагностику и выбор оптимальных способов лечения [23].

Сопутствующие заболевания и факторы риска увеличения хирургической летальности. Сочетание мультисистемных поражений у больных пожилого возраста в значительной степени затрудняет предоперационное ведение больных и ухудшает прогноз. Число сопутствующих заболеваний резко возрастает с увеличением возраста: от 30% у больных в возрасте от 21 до 30 лет до 90% у больных в возрасте 71—80 лет [3, 39]. У $1/3$ пожилых больных имеются 3 сопутствующих заболевания и более, а у $4/5$ — хотя бы одно [40]. По данным большинства исследований, выполненных в последние годы [41—46], у пожилых пациентов по сравнению с пациентами более молодого возраста отмечается значительно большее число послеоперационных осложнений (табл. 1).

Намного чаще встречаются такие осложнения, как нарушения мозгового кровообращения, острые нарушения функции почек и необходимость проведения диализа, увеличение времени вентиляции и связанные с этим возможные осложнения [46—48]. Летальность в этой группе больных также гораздо выше, чем в других возрастных группах. Так, по данным ряда авторов, операционная летальность пожилых больных после протезирования одного клапана сердца составляла от 2 до 20% [3]. В среднем отмечается более высокая летальность пожилых лиц после операций митрального протезирования по сравнению с операциями на аортальном клапане (табл. 2).

Таблица 2. Хирургическая летальность больных разных возрастных групп: АКШ, ПАК и ПМК, пл.МК [3]*

Операция	Летальность, %					
	20—50 лет	51—60 лет	61—65 лет	66—70 лет	71—80 лет	81—90 лет
КШ	1,1	1,6	2,1	2,9	4,4	7,2
ПАК	2,3	2,2	2,3	3,6	4,7	7,7
ПМК	3,4	2,4	3,9	5,1	8,4	16,2
Пл.МК	0,3	0,3	0,6	1,9	1,7	20,0
ПАК+ПМК	2,2	6,0	7,1	10,8	13,2	20,0
КШ+ПАК	3,6	2,5	4,6	5,9	7,3	10,2
КШ+ПМК	6,7	7,2	8,9	12,2	14,4	21,5
КШ+пл.МК	4,5	5,7	6,4	9,7	11,4	15,1

Примечание. * — из базы данных Ассоциации грудных хирургов (1998). АКШ — аортокоронарное шунтирование; ПАК — протезирование аортального клапана; ПМК — протезирование митрального клапана; пл.МК — пластика митрального клапана.

Таблица 3. Летальность при различных хирургических вмешательствах

Операция	Летальность, %	
	20—64 года	старше 65 лет
Аппендэктомия (экстренная) [60]	0,03	4,0—20,0
Холецистэктомия (экстренная) [61]	2,0	5,0—16,0
Холецистэктомия (плановая) [62]	0,002	5,0
Резекция кишечника [63]	5,0	12,0
Резекция желудка [64]	1,0—3,0	24,0
КШ [65]	1,9—3,0	3,0—7,0
ПАК [66]	5,7	12,1
ПМК [67]	10,0	5,0—50,0

Примечание. КШ — коронарное шунтирование; ПАК — протезирование аортального клапана; ПМК — протезирование митрального клапана; пл.МК — пластика митрального клапана.

Риск развития послеоперационных осложнений и летальность увеличиваются с увеличением возраста пациента. По данным литературы, риск смерти после операции КШ лиц старше 80 лет по сравнению с 50-летними возрастает в 3 раза [49, 50]. В группе больных старше 80 лет по сравнению с пациентами в возрасте от 65 до 70 лет значительно увеличиваются число дней, проведенных в стационаре (в среднем 14,3—10,4 дня), стоимость лечения (38 000—49 200 долларов США), а также летальность после операции КШ [51] (11,5—4,4%) и смертность в течение одного года (19,3—7,9%) и 3 лет (28,8—3,1%).

Собственно возраст является независимым фактором риска хирургического вмешательства. E.W. Evans и соавт. в 1973 г. [52] опубликовали данные о связи между возрастом и увеличением риска летального исхода у больных после операций по поводу резекции легкого: летальность пациентов моложе 65 лет составила 10%, возрасте от 65 до 69 лет — 16%, больных старше 70 лет — 27%. Эти данные были впоследствии подтверждены многими авторами в ходе оценки результатов операций на легких [53—58]. Рост хирургической летальности с увеличением возраста отмечен при различных хирургических вмешательствах. Летальность пожилых больных увеличивается в несколько, а в ряде случаев — в 10 раз по сравнению с таковой более

молодых пациентов при различных операциях на брюшной полости, в том числе на желудке, кишечнике, при операциях на сердце [59—66] (табл. 3).

В работе по оценке прогноза и качества жизни после клапанных операций у больных старше 75 лет [67] сопутствующие заболевания и факторы риска включали АГ, сахарный диабет, заболевания сосудов головного мозга, хронические обструктивные заболевания легких и курение в анамнезе, хроническую почечную недостаточность и гемодиализ, инфаркт миокарда (ИМ). Из кардиальных факторов риска авторы выделяют [48] степень миокардиальной дисфункции (снижение фракции выброса левого желудочка), повторную операцию на сердце и степень клинического проявления заболевания [68—70].

Для больных пожилого возраста более характерны 3-клапанное поражение, стеноз ствола левой коронарной артерии, снижение фракции выброса, гипертрофия миокарда левого желудочка, ИМ, критический аортальный стеноз или регургитация, то же для митрального клапана, наличие нестабильной стенокардии [71, 72]. В исследовании P. Kagen и соавт. [50] у этой группы больных отмечаются следующие заболевания: сахарный диабет — 16,1%; ИМ — 13,4%; застойная недостаточность кровообращения — 9,8%; заболевания легких — 8,6%; сосудов головного мозга — 6,0%; периферических артерий — 4,4%; хронические заболевания почек — 0,6%.

При проведении многофакторного анализа наиболее значимых независимых предикторов летальности у больных старше 80 лет после протезирования аортального клапана [44] были определены следующие факторы риска: женский пол ($p=0,0001$), почечная недостаточность ($p=0,001$), необходимость проведения аортокоронарного шунтирования ($p=0,005$), фракция выброса менее 35% ($p=0,001$) и хронические заболевания легких ($p=0,028$).

В работе E.D. Peterson и соавт. [6], которые провели анализ результатов 24 461 операции аортокоронарного шунтирования у больных старше 80 лет в ходе многоцентрового исследования, определены в качестве факторов риска смерти (30 дней и 3 лет после операции) возраст, женский пол, степень клинической выраженности заболевания (в том числе наличие ИМ и недостаточности кровообращения); хроническая почечная недостаточность, заболевания периферических артерий и артерий головного мозга. Отмечено, что наличие сахарного диабета и заболеваний легких не являлось предиктором 30-дневной летальности, но влияло на долгосрочный прогноз.

Несмотря на значительное увеличение количества операций на сердце у пожилых лиц, выбор тактики лечения в этой группе больных повышенного хирургического риска остается сложным. В исследованиях, выполненных в последние годы и посвященных данной проблеме, для оценки эффективности лечения наряду с анализом объективных и инструментальных данных проводится анализ качества жизни больного. В это понятие с начала 80-х годов XX века стали объединять такие аспекты существования человека, как физическое состояние, эмоциональный, психологический и социальный статус.

В настоящее время существует большое количество различных методов, используемых у больных с сердечной недостаточностью, в том числе методики, позволяющих оценивать один или два центральных симптома — одышку и слабость [73], краткий опросник функциональных возможностей больного, сумма показателей которых названа авторами индексом активности (The Duke Activity Status Index — DAS) [74, 75]. Одним из наиболее часто применяемых у больных с хронической сердечной недостаточностью является Миннесотский опросник качества жизни (Living with Heart Failure Questionnaire) [76].

Для изучения качества жизни пожилых больных после операций на сердце в настоящее время чаще всего используются опросник SF-36 и его модификации [77, 78]. Несмотря на часто встречающуюся критику агрессивного хирургического подхода в лечении заболеваний сердца у пожилых больных [79], в работах, опубликованных в последние годы преобладает оптимизм в отношении этого вопроса. Так, в работе J.H. Khan и соавт. по изучению качества жизни пациентов, оперированных на сердце в возрасте старше 70 лет, 5-летняя выживаемость составила 85% и практически не отличалась от уровня в общей популяции того же возраста в данном штате. Что касается показателя качества жизни, то он был примерно таким же или даже несколько выше, чем в целом в данной возрастной группе [80]. По мнению авторов, наличие сопутствующих заболеваний и их выраженность влияли на качество жизни в большей степени, чем само хирургическое вмешательство. Сахарный диабет, хронические обструктивные заболевания легких были связаны с существенно более низкими показателями качества жизни. Значительное улучшение качества жизни у больных старше 65 лет, перенесших различные операции на сердце, отмечали K.L. Yun и соавт.

В данном проспективном исследовании показатель качества жизни достигал своего пика к концу первого года наблюдения и несколько снижался к концу 2-го года после операции. Многофакторный анализ позволил выявить отрицательную корреляцию качества жизни больных сахарным диабетом, более старшего возраста, женского пола, несмотря на объективное улучшение их состояния после операции [81].

Принятие решения о том, оперировать или отказаться от операции, является трудным в данной группе больных. Интересные данные приводятся в работе B. Lung и соавт. [82], которые провели анализ принятия решения по данному вопросу у больных старше 75 лет с выраженным аортальным стенозом. Как показано, решение не оперировать было принято у 33% пациентов с выраженным аортальным стенозом. Более старший возраст и снижение фракции выброса сыграло решающую роль в отказе от операции, тогда как сопутствующая патология имела меньшее значение (кроме выраженной неврологической).

В большинстве своем ученые приходят к выводу, что необходимо проводить анализ всех возможных трудностей при решении вопроса о том, правильной ли альтернативой является хирургия у пожилого больного в каждом конкретном случае. Эта возрастная группа неоднородна, и только возраст не должен служить препятствием для оказания необходимой кардиохирургической помощи больным. Положительный настрой больного, наличие и выраженность сопутствующих заболеваний, социальные условия и многое другое следует учитывать при выборе тактики лечения пожилых пациентов. Необходимо продолжать наблюдения и исследования в этом направлении для уточнения преимуществ проведения операций на сердце у больных этой категории, связанной с повышенным хирургическим риском.

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Ageing and Health. 1999. Global movement for active ageing.
2. Рубера-Касадо Дж.М. Старение и сердечно-сосудистая система. Гериатрия в лекциях. Под ред. П.А. Воробьева. М: Ньюдиамед 2002:97—108.
3. Thomas D.R., Ritchie C.S. Preoperative assessment of older adults. J Am Geriatrics Society 1995;43:811—821.
4. Keating H.J. Preoperative considerations in the geriatric patient. Med Clin North Am 1987;71:569—582.
5. Gersh B.J., Kronmal R.A., Frye R.L. et al. Coronary arteriography and coronary artery bypass surgery morbidity and mortality in patients over 65 years and older: A report from CASS. Circulation 1983;67:483—491.
6. Peterson E.D., Cowper P.A., Jollis J.G. et al. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery in 24,461 patients aged 80 years older. Circulation 1995;Suppl II:92:85—91.
7. Alexander K.P., Peterson E.D. et al. Coronary artery bypass grafting in the elderly. Am Heart J 1997;134:856—864.
8. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Никонов С.Ф., Олофинская И.Е. Хирургическое лечение заболеваний сердца у пожилых больных. Анналы хирургии 2003;2:29—32.
9. Генделин Г.Е., Вавилов П.А., Сторожаков Г.И. и др. Протезирование клапанов сердца у лиц старше 60 лет. Клиническая геронтология 1997;2:19—24.
10. Braunwald E. Valvular Heart Disease. In: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. E. Braunwald. Philadelphia:WB Saunders 1997:1007—1076.
11. Kirklin J.W., Barratt-Boyes B.G. Mitral valve disease with or without tricuspid valve disease. In: Cardiac Surgery. Eds. J.W. Kirklin, B.G. Barratt-Boyes. NY: Churchill Livingstone 1993.
12. Simon M.A., Lin S.F. Calcification of mitral annulus and its relationship to functional valvular disturbance. Am Heart J 1954;54:497—501.
13. Lakatta E.G. Alterations in the cardiovascular system that occur in advanced age. Fed Proc 1979;38:163—167.
14. Yin F.C.P., Spurgeon H.A., Weisfeldt M.L., Lakatta E.G. Mechanical properties of myocardium from hypertrophied rat hearts: a comparison between hypertrophy induced by senescence and by aortic banding. Circulat Res 1980;46:292—300.
15. Gerstenblith G., Lakatta E.G., Weisfeldt M.L. Age changes in myocardial function and exercise response. Prog Cardiovasc Dis 1976;49:1—21
16. Lakatta E.G., Yin F.C.P. Myocardial aging: Functional alterations and related cellular mechanisms. Am J Physiol 1982;242:H927—H941.
17. Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца. Под ред. Л.В. Розенштрауха М: Медицина 1988.

18. Shapiro O.M., Ruth M., Kelleher R.M. et al. Prognosis and quality of life after valve surgery in patients older than 75 years. *Chest* 1997;112:4:885—894.
19. Olivetti G., Melissari M., Capasso J.M. et al. Cardiomyopathy of the aging heart: myocyte loss and reactive cell hypertrophy. *Circ Res* 1991;68:1560—1568.
20. Lakatta E.G. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993;73:413.
21. Nichols W.W., O'Rourke M.F. Aging. In: McDonalds blood flow in arteries: theoretical, experimental, and clinical principles. Eds. W.W. Nichols, M.F. O'Rourke. NY: Oxford University Press 1998:355—358.
22. Benetos A., Laurent S., Hoeks A.P. et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure: a non-invasive study of carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis Thromb* 1993;13:90—97.
23. Лазебник Л.Б., Постникова С.Л. Некоторые особенности течения и терапии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Сердечная недостаточность* 2000;3:94—97.
24. Linderman R.D. Renal physiology and pathophysiology of aging. *Contrib Nephrol* 1993;105:1—12.
25. Godfraind T. Alternative mechanisms for the potentiation of the relaxation evoked by isoprenaline in aortae from young and aged rats. *Eur J Pharmacol* 1979;53:273—279.
26. Parker R.J., Berkowitz B.A., Lee C-H. et al. Vascular relaxation, aging and thyroid hormones. *Mech Ageing Dev* 1978;8:397—405.
27. Geokas M.C., Lakatta E.G., Makinodan T. et al. The aging process. *Ann Intern Med* 1990;113:455—466.
28. Mittman C., Edelman N.H., Norris A.H. et al. Relationship between chest wall and pulmonary compliance and age. *J Appl Physiol* 1965;20:1211—1216.
29. Mahler D.A., Rosiella R.A., Loke J. The aging lung. *Geriatr Clin North Am* 1986;2:215—225.
30. Carpo R.O., Campbell E.J. Aging of the respiratory system. In: Pulmonary diseases and disorders. Ed. A.P. Fisham. NY: McGraw-Hill 1998:251—264.
31. Ware J.H., Dockery D.W., Louis T.A. et al. Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults. *Am J Epidemiol* 1990;132:685—700.
32. Chou S., Linderman R.D. Structural and functional changes of the aging kidney. In: The principles and practice of nephrology. Eds. H.R. Jacobson, G.E. Striker, S. Klahr. St. Louis: Mosby-Year Book 1995:510—514.
33. Chertow G.M., Levy E., Hammermeister K.E. et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998;104:343—348.
34. Rao V., Weisel R.D., Buth K.J. et al. Coronary artery bypass grafting in patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency. *Circulation* 1997;96(Suppl II):38—45.
35. Глезер М.Г. Пожилой возраст: сердечно-сосудистые заболевания и диабет. Липидснижающая терапия у лиц пожилого возраста, страдающих сахарным диабетом. *Гериатрия в лекциях*. Под ред. П.А. Воробьева М: Ньюдиамед 2002:120—151.
36. Harris M.I., Hadden W.C., Knowler W.C. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in US populations, aged 20—74 years. *Diabetes* 1987;234:523—534.
37. Harris M.I. Epidemiology of diabetes mellitus among the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990;6:703—719.
38. Tamayo-Marco B., Faure-Nogueras E., Roche Asensio M.J. et al. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragon, Spain. *Diabetes Care* 1997;20:534—536.
39. Wijesurendra R.J., Northan A.A., Millar R.A. Incidence of concurrent systemic disease in the surgical population of a tertiary care hospital. *Can Anaesth Soc J* 1981;28:67—76.
40. Vaz F.G., Seymour D.G. A prospective study of elderly general surgical patients: Preoperative medical problems. *Age Ageing* 1989;18:309—315.
41. Tseng E.E., Lee C.A., Cameron D.E. et al. Aortic valve replacement in the elderly: Risk factors and long-term results. *Ann Surg* 1997;225:793—802.
42. Davis E.A., Gardner T.J., Gillinov A. et al. Valvular disease in the elderly: Influence on surgical results. *Ann Thorac Surg* 1993;55:333—338.
43. Arom K.V., Emery R.W., Nicoloff D.M. et al. Anticoagulant related complications in elderly patients with St. Jude mechanical valve prostheses. *J Heart Valve Dis* 1996;5:505—515.
44. Gehlot A., Mullany C.J., Ilstrup D. et al. Aortic valve replacement in patients aged 80 years and older. Early and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:5:1026—1035.
45. Akins C.W., Daggett W.H., Vlahakes G.J. et al. Cardiac operations in patients 80 years and older. *Ann Thorac Surg* 1997;64:606—614.
46. Roach G.W., Kanchuger M., Agano C.M. et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1857—1863.
47. Shaw P.J., Bates D., Carlidge N.E.F. et al. Early neurological complications of coronary artery bypass surgery. *BMJ* 1985;291:1384—1387.
48. Aziz S., Crover F.L. Cardiovascular surgery in the elderly. *Cardiol Clinics* 1999;17:213—231.
49. Hannan E.L., Burke J. Effect of age on mortality in coronary artery bypass surgery in New York, 1991—1992. *Am Heart J* 1994;128:1184—1191.
50. Alexander K.P., Peterson E.D. et al. Coronary artery bypass grafting in the elderly. *Am Heart J* 1997;134:856—864.
51. Peterson E.D., Cowper P.A., Jollis J.G. et al. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery in 24,461 patients aged 80 years older. *Circulation* 1995;92:9:85—91.
52. Evans E.W. Resection for bronchial carcinoma in the elderly. *Thorax* 1973;28:86—88.
53. Jaklitsch T., Bueno R., Swanson S.J. et al. New surgical options for elderly lung cancer patients. *Chest* 1999;116:6:480—483.
54. Harviel J.D., McNamara J.J., Strachley C.J. Surgical treatment of lung cancer in patients over the age of 70 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:802—805.
55. Ginsberg R.J., Hill L.D., Eagan R.T. et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:654—658.
56. Albano W.A. Should elderly patients undergo surgery for cancer. *Geriatrics* 1977;32:105—108.
57. Breyer R.H., Zippe C., Pharr W.F. et al. Thoracotomy in patients over age seventy years: ten-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;81:187—193.
58. Zapatero J., Madrigal L., Lago J. et al. Thoracic surgery in the elderly: review of 100 cases. *Acta Chir Hung* 1990;31:227—234.
59. Milamed D.R., Hedley-Whyte J. Contributions of the surgical sciences to a reduction of the mortality rate in the United States for the period 1968 to 1988. *Ann Surg* 1994;219:94—102.
60. Roslyn J.J., Tompkins R.K. Diseases of the liver, gallbladder and biliary tract in the elderly. In: *Surgical Care for the Elderly*. Eds. R.B. Adkins, H.W. Scott. Baltimore: Williams and Wilkins 1988:285.
61. Sullivan D.M., Hood T.R., Griffen W.O. Jr. Biliary tract surgery in the elderly. *Am J Surg* 1982;143:218.
62. Ozoux J.P., de Calan L., Perrier M. et al. Surgery for carcinoma of the colon in people aged 75 and older. *Int J Colorectal Dis* 1990;5:25—30.
63. Gunshefski L., Flanchaum L., Brodin R.E., Frankel A. Changing patterns in perforated peptic ulcer disease. *Am Surg* 1990;56:270—274.
64. Gersh B., Kronmal R., Frye R. Coronary arteriography and coronary bypass surgery; morbidity and mortality in patients 65 years of age or older: A report from the Coronary artery surgery study. *Circulation*

- 1983;67:483—491.
65. Bessone L.N., Pupello D.F., Hiro S.P. Surgical management of aortic valve disease in the elderly: A longitudinal analysis. *Ann Thorac Surg* 1988;46:264—269.
 66. Christakis G.T., Weisel R.D., David T.E. et al. Predictors of operative survival after valve replacement. *Circulation* 1988;68(Suppl.): 125—134.
 67. Shapira O.M., Ruth M., Kelleher R.M. et al. Prognosis and quality of life after valve surgery in patients older than 75 years. *Chest* 1997;112:4:885—894.
 68. Curtis J.J., Wallis J.T., Salam W.H. et al. Impact of unstable angina on operative mortality with coronary revascularization at varying time intervals after myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:867—873.
 69. Higgins T.L., Estafanous F.G., Loop F.D. et al. Stratification of morbidity and mortality outcome of preoperative risk factors in coronary artery bypass patients: A clinical severity score. *JAMA* 1992;267:2344—2348.
 70. Kennedy J.W., Kaiser G.C., Fisher L.D. et al. Multivariate discriminant analysis of the clinical and angiographic predictors of operative mortality from the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:876—887.
 71. Tsai T.P., Matloff T.M., Chaux A. et al. Combined valve and coronary artery bypass procedures in septuagenarians and octogenarians: Results in 120 patients. *Ann Thorac Surg* 1986;42:681—684.
 72. Weintraub W.S., Craver J., Cohen C.L. et al. Influence of age on results of coronary artery surgery. *Circulation* 1991;84(Suppl. 3):226 — 235.
 73. Генделин Г.Е., Самсонова Е.В., Бухало О.В., Сторозжаков Г.И. Методики исследования качества жизни у больных хронической недостаточностью кровообращения. *Сердечная недостаточность* 2000;2:74—80.
 74. Briancon S., Alla F., Mejat E. et al. Measurement of functional inability and quality of life in cardiac failure. Transcultural adaptation and validation of the Goldman, Minnesota and Duke questionnaires. *Arch Mal Couer Vaiss* 1998;90:1577—1585.
 75. Hlatky M., Boineau R., Higginbotham M. et al. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J of Cardiol* 1989;64:50.
 76. Rector Th., Cohn J. Assessment of patient outcome with Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: Reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. *Am Heart J* 1992;124:4:1017—1024.
 77. RAND 36-Item Health Survey 1.0. In: RAND Health Sciences Program. Santa Monica, CA: RAND, 1992.
 78. Ware J.E. Interpretation and scoring the SF-36 Health Survey. Boston, MA: The Health Institute, 1993.
 79. Iskandrian A.S., Segal B.L. Should cardiac surgery be performed in octogenarians? *J Am Coll Cardiol* 1991;18:36—37.
 80. Khan J.H., Magnetti S., Davis E., Zhang J. Late outcomes of heart surgery in patients 70 years or older. *Ann Thorac Surg* 2000;69:165—170.
 81. Yun K.L., Sintek C.F., Fletcher A.D. et al. Time related quality of life after elective cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1314—1320.
 82. Lung B., Cachier A., Baron G. et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J* 2005;26:2714—2720.

Поступила 20.09.07

Рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца 2007 г. по ведению пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Часть V*

Составлены в сотрудничестве с Американской коллегией врачей неотложной помощи, Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций и Обществом торакальных хирургов при поддержке Американской ассоциации сердечно-сосудистой и легочной реабилитации и Общества академической неотложной медицины

Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. Part V

Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine

J Am Coll Cardiol, 2007; 50:1—157

Это пятая часть перевода Рекомендаций Американской коллегии кардиологов (АКК)/Американской ассоциации сердца (ААС) 2007 г. по ведению пациентов с нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда без подъема сегмента ST. Настоящие рекомендации представляют собой пересмотр Рекомендаций по ведению больных с нестабильной стенокардией или инфарктом миокарда без подъема сегмента ST, выпущенных АКК/ААС в 2004 г. Основанием для пересмотра послужили данные завершившихся многоцентровых рандомизированных исследований и сведения о новых классах лекарственных средств и интервенционных катетерных технологий. Официальное разрешение на перевод и публикацию было получено авторами от Директора по развитию бизнеса АКК George P. George.

Ключевые слова: рекомендации; инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; АКК/ААС.

This is the fifth part of translation of Guidelines of the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. The present Guidelines represent a revision of ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. As basis for the revision served data of completed multicenter randomized trials and information on novel classes of drugs and interventional catheter technologies. Official permission for translation and publication was obtained by the authors from ACC Director of Business Development - George P. George.

Key words: recommendations; unstable angina; myocardial infarction without elevation of ST-segment; ACC/AHA.

3.2. Рекомендации по антитромботической/антикоагулянтной терапии пациентов, для которых диагноз НС/ИМ БП ST является вероятным или определенным

Рекомендации даются по мере того, как читатель следует алгоритмам по проведению антитромботической/антикоагулянтной терапии и сортировке пациентов для ангиографии (рис. 7—9). Буквы после рекомендаций относятся к конкретным ячейкам в алгоритме. Рекомендации по дозировке см. в табл. 13.

3.2.1. Рекомендации по антитромботической терапии

Класс I

1. Терапию аспирином следует начинать у пациентов с НС/ИМ БП ST как можно скорее после госпитализации и продолжать неопределенно долго, если нет данных о непереносимости пациентами этого препарата. (*Уровень доказательности: А*) (см. рис. 7 и 8; ячейка А)
2. Клопидогрел (нагрузочную дозу, а затем ежедневную поддерживающую дозу)* следует давать пациентам с НС/ИМ БП ST, которые не в состоянии принимать АСК из-за гиперчувствительности или выраженной желудочно-кишечной непереносимости. (*Уровень доказательности: А*) (см. рис. 7 и 8; ячейка А)
3. Пациентам с НС/ИМ БП ST с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе одновременно с назначением АСК и клопидогрела отдельно или в сочетании следует прописать препара-

ты, минимизирующие риск повторного желудочно-кишечного кровотечения (например, ингибиторы протонного насоса, или ингибиторы H⁺/K⁺-АТФазы). (*Уровень доказательности: В*)

4. У пациентов с НС/ИМ БП ST, для которых выбрана первоначальная инвазивная стратегия, до проведения диагностической ангиографии следует в дополнение к аспирину начать предварительную антитромботическую терапию либо клопидогрелом (нагрузочная доза, за которой следует ежедневная поддерживающая доза)*, либо блокатором П₂/И₃а ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно. (*Уровень доказательности: А*). Абциксимаб в качестве варианта для предварительной терапии блокатором П₂/И₃а ГП рецепторов тромбоцитов показан только в том случае, если нет существенной отсрочки ангиографии, и вероятно выполнение ЧКВ; в ином случае предпочтителен выбор таких блокаторов П₂/И₃а ГП рецепторов тромбоцитов, как эптифибатид или тирофибан внутривенно. (*Уровень доказательности: В*)
5. Пациентам с НС/ИМ БП ST, для которых выбрана первоначальная консервативная (т.е. неинвазивная) стратегия (см. раздел 3.3), к АСК и антикоагулянтной терапии следует добавить клопидогрел (нагрузочную дозу, а затем ежедневную поддерживающую дозу)* как можно скорее после госпитализации и применять, по меньшей мере, в течение месяца (*Уро-*

* Часть I опубликована в № 4, 2008; Часть II – в № 5, 2008; Часть III — в № 6, 2008; Часть IV — в № 7 за 2008 г.
Перевод — Т.А. Батыралиев, И.В. Першуков, А.Н. Юрова, Е.С. Сазонова

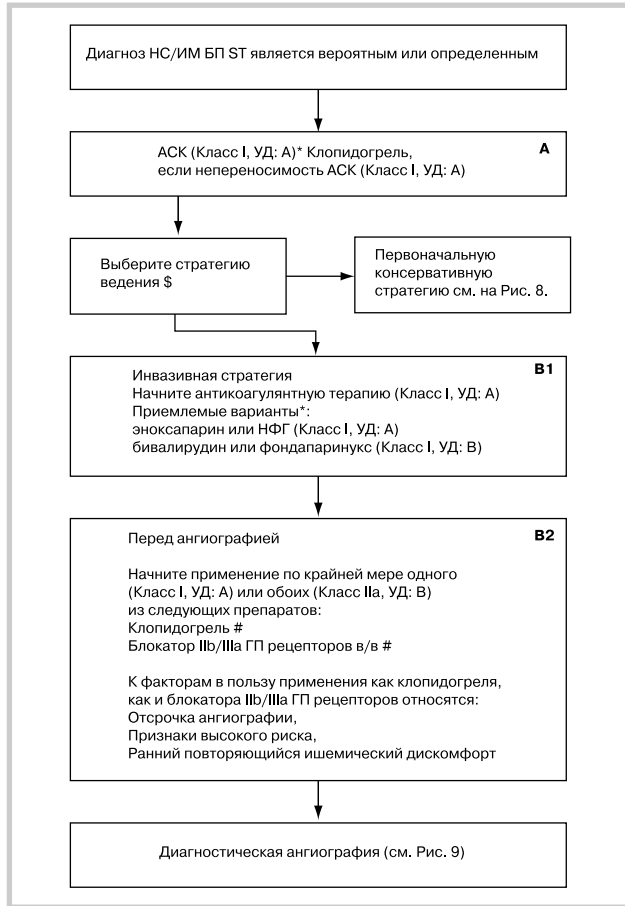


Рис. 7. Алгоритм для пациентов с НС/ИМ БП СТ, для ведения которых применяется первичная инвазивная стратегия.

Когда перечисляются несколько лекарственных средств, их названия приводятся в алфавитном порядке, а не в порядке предпочтительности (например, ячейки В, В1 и В2). * См. дозировки в табл. 13. [§] См. табл. 11 для выбора стратегии ведения. # Существуют доказательства того, что применение блокаторов П2/П3а ГП рецепторов тромбоцитов может быть необязательным, если пациент получил нагрузочную дозу по крайней мере 300 мг клопидогрела по крайней мере 6 ч ранее (Класс I, Уровень доказательности В для применения клопидогрела), и в качестве антикоагулянта выбирается бивалирудин (Класс IIa, Уровень доказательности В). АСК — аспирин; ГП — гликопротеиновый; в/в — внутривенно; УД — уровень доказательности; НФГ — нефракционированный гепарин.

вень доказательности: А), а в идеале — до 1 года. (Уровень доказательности: В) (см. рис. 8; ячейка С2)

- У пациентов с НС/ИМ БП СТ, для которых выбрана первоначальная консервативная стратегия, если последовательно проявляются возвратные симптомы/ишемия, СН или выраженные аритмии, следует выполнить диагностическую ангиографию. (Уровень доказательности: А) (см. рис. 8; ячейка D). К АСК и антикоагулянтной терапии перед проведением диагностической ангиографии следует предварительно добавить либо блокатор П2/П3а ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно (эптифибатид или тирофибан; Уровень доказательности: А), либо клопидогрел (нагрузочную дозу, а затем ежедневную поддерживающую дозу; Уровень доказательности: А)*. (Уровень доказательности: С)

*В отношении оптимальной дозы клопидогрела существует некоторая неясность. В рандомизированных исследованиях, устанавливавших его эффективность и обеспечивавших данные по рискам кровотечений, использовалась нагрузочная доза

300 мг перорально, за которой следовала ежедневная пероральная поддерживающая доза 75 мг. Более высокие пероральные нагрузочные дозы клопидогрела, такие как 600 и 900 мг, быстрее ингибируют агрегацию тромбоцитов и достигают более высокого абсолютного уровня ингибирования агрегации тромбоцитов, но дополнительные клиническая эффективность и безопасность более высоких пероральных нагрузочных доз не были точно установлены.

Класс IIa

- Пациентам с НС/ИМ БП СТ, для которых выбрана первоначальная консервативная стратегия и у которых отмечается возвратный ишемический дискомфорт на фоне клопидогрела, АСК и антикоагулянтной терапии, целесообразно перед проведением диагностической ангиографии добавить антагонист П2/П3а ГП рецепторов тромбоцитов. (Уровень доказательности: С)
- У пациентов с НС/ИМ БП СТ, для которых выбрана первоначальная инвазивная стратегия, целесообразно начать антитромботическую терапию как клопидогрелом (нагрузочная доза, за которой следует ежедневная поддерживающая доза)*,

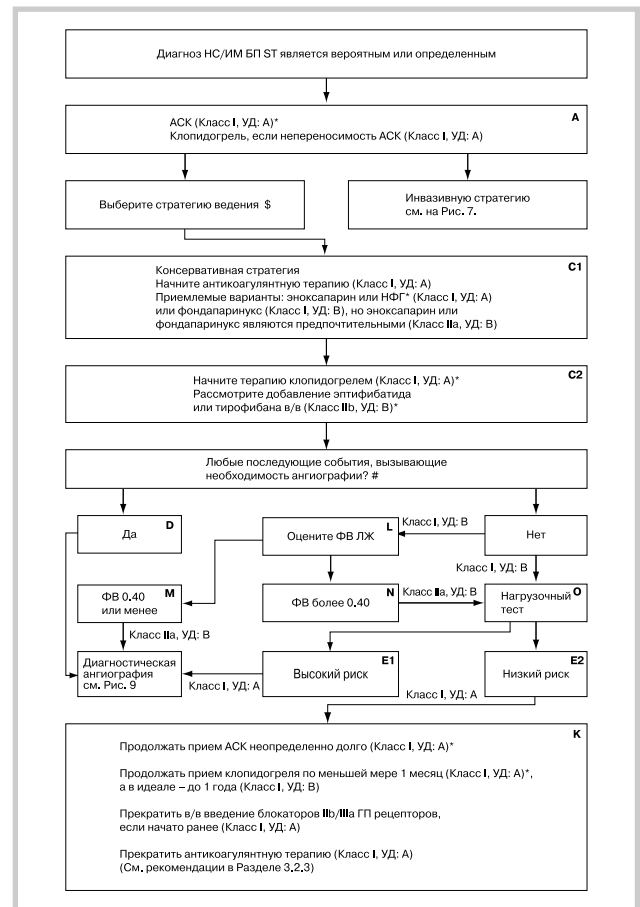


Рис. 8. Алгоритм для пациентов с НС/ИМ БП СТ, для ведения которых применяется первичная консервативная стратегия.

Когда перечисляются несколько лекарственных средств, их названия приводятся в алфавитном порядке, а не в порядке предпочтительности (например, ячейки С, С1 и С2). * См. дозировки в табл. 13. [§] См. табл. 11 для выбора стратегии ведения. # Возвратные симптомы/ишемия, сердечная недостаточность, выраженная аритмия. АСК — аспирин; ФВ — фракция выброса; ГП — гликопротеиновый; в/в — внутривенно; УД — уровень доказательности; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; НФГ — нефракционированный гепарин.

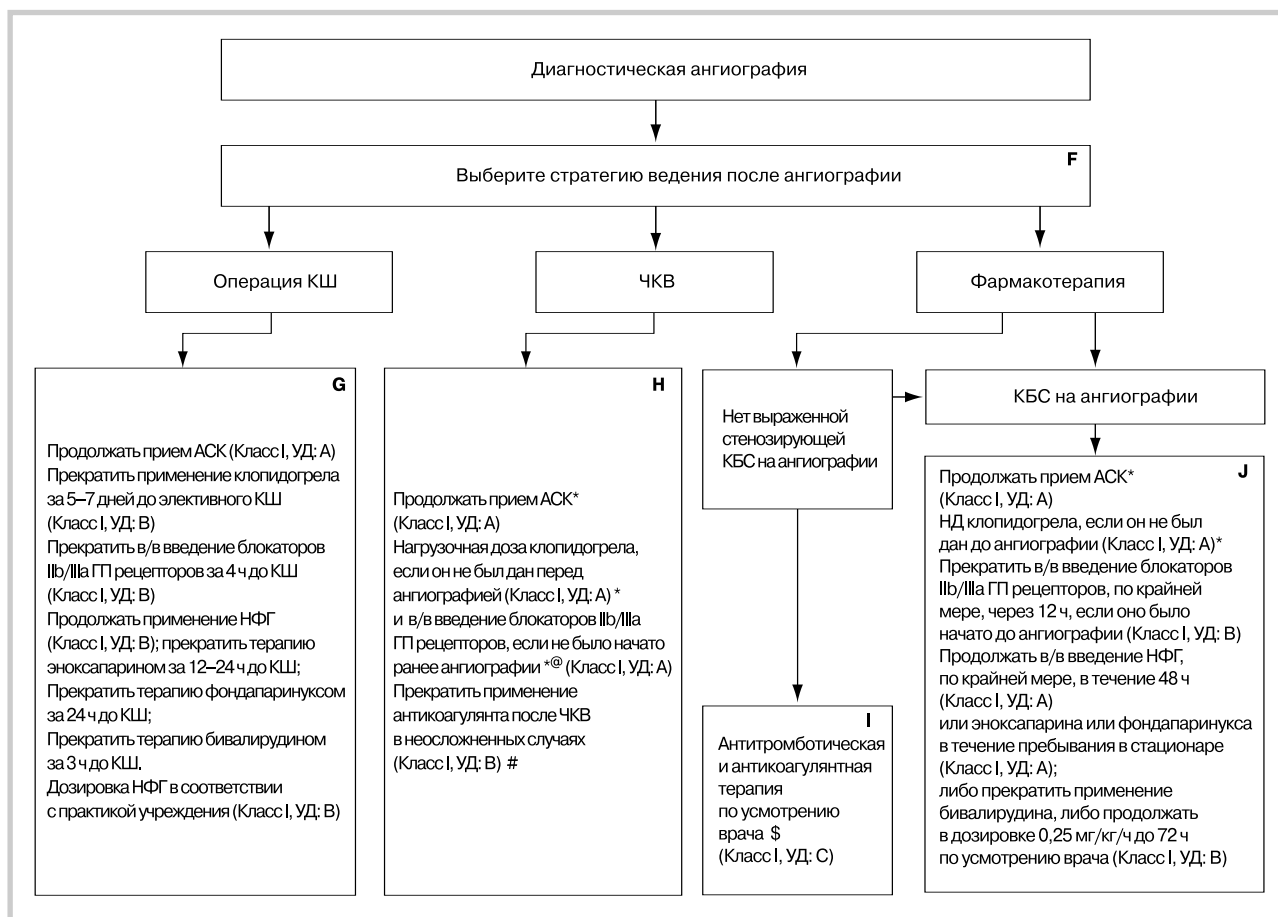


Рис. 9. Ведение пациентов с НС/ИМ БП СТ после диагностической ангиографии.

* См. дозировку в табл. 13. @ Существуют доказательства того, что применение блокаторов IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов может быть необязательным, если пациент получил нагрузочную дозу по крайней мере 300 мг клопидогрела по крайней мере 6 ч ранее (Класс I, Уровень доказательности: B для применения клопидогрела), и в качестве антикоагулянта выбирается бивалирудин (Класс IIa, Уровень доказательности: B). # Дополнительный болюс НФГ рекомендуется, если в качестве антикоагулянта выбран фондапаринукс (см. дозировку в табл. 13). § Применительно к пациентам, у которых, по мнению клинического врача, имеется атеросклероз коронарных сосудов, хотя и без выраженных, ограничивающих кровотоки стенозов, следует рассматривать длительное лечение антитромботическими препаратами, а также другие меры вторичной профилактики. АСК — аспирин; КШ — операция шунтирования коронарных артерий; КБС — коронарная болезнь сердца; ГП — гликопротеиновый; в/в — внутривенно; НД — нагрузочная доза; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; УД — уровень доказательности; НФГ — нефракционированный гепарин.

так и блокатором IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно⁴. (Уровень доказательности: B) Абциксимаб в качестве варианта для предшествующей терапии блокатором IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов показан только в том случае, если нет существенной отсрочки ангиографии и вероятно выполнение ЧКВ; в ином случае предпочтителен выбор таких блокаторов IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов, как эптифибатид или тирофибан внутривенно. (Уровень доказательности: B)

- У пациентов с НС/ИМ БП СТ, для которых выбрана первоначальная инвазивная стратегия, целесообразно отказаться от предшествующего введения антагониста IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно перед диагностической ангиографией, если в качестве антикоагулянта был выбран бивалирудин, и было введено по крайней мере 300 мг клопидогрела по крайней мере не менее чем за 6 ч до запланированной катетеризации или ЧКВ. (Уровень доказательности: B)

*В отношении оптимальной дозы клопидогрела существует некоторая неясность. В рандомизированных исследованиях, установивших его эффективность и обеспечивавших данные по рискам кровотечений, использовалась нагрузочная доза 300 мг перорально, за которой следовала ежедневная пероральная под-

держивающая доза 75 мг. Более высокие пероральные нагрузочные дозы клопидогрела, такие как 600 и 900 мг, быстрее ингибируют агрегацию тромбоцитов и достигают более высокого абсолютного уровня ингибирования агрегации тромбоцитов, но дополнительная клиническая эффективность и безопасность более высоких пероральных нагрузочных доз не была точно установлена.

Факторы в пользу применения как клопидогрела, так и блокатора IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов включают отсрочку ангиографии, признаки высокого риска и ранний возвратный ишемический дискомфорт.

Класс IIb

У пациентов с НС/ИМ БП СТ, для которых выбрана первоначальная консервативная (т.е. неинвазивная) стратегия, может быть целесообразным добавление эптифибатид или тирофибана к антикоагулянтной и пероральной антитромботической терапии. (Уровень доказательности: B) (см. рис. 8; ячейка C2)

Класс III

Абциксимаб не следует давать пациентам, у которых не запланировано ЧКВ. (Уровень доказательности: A)

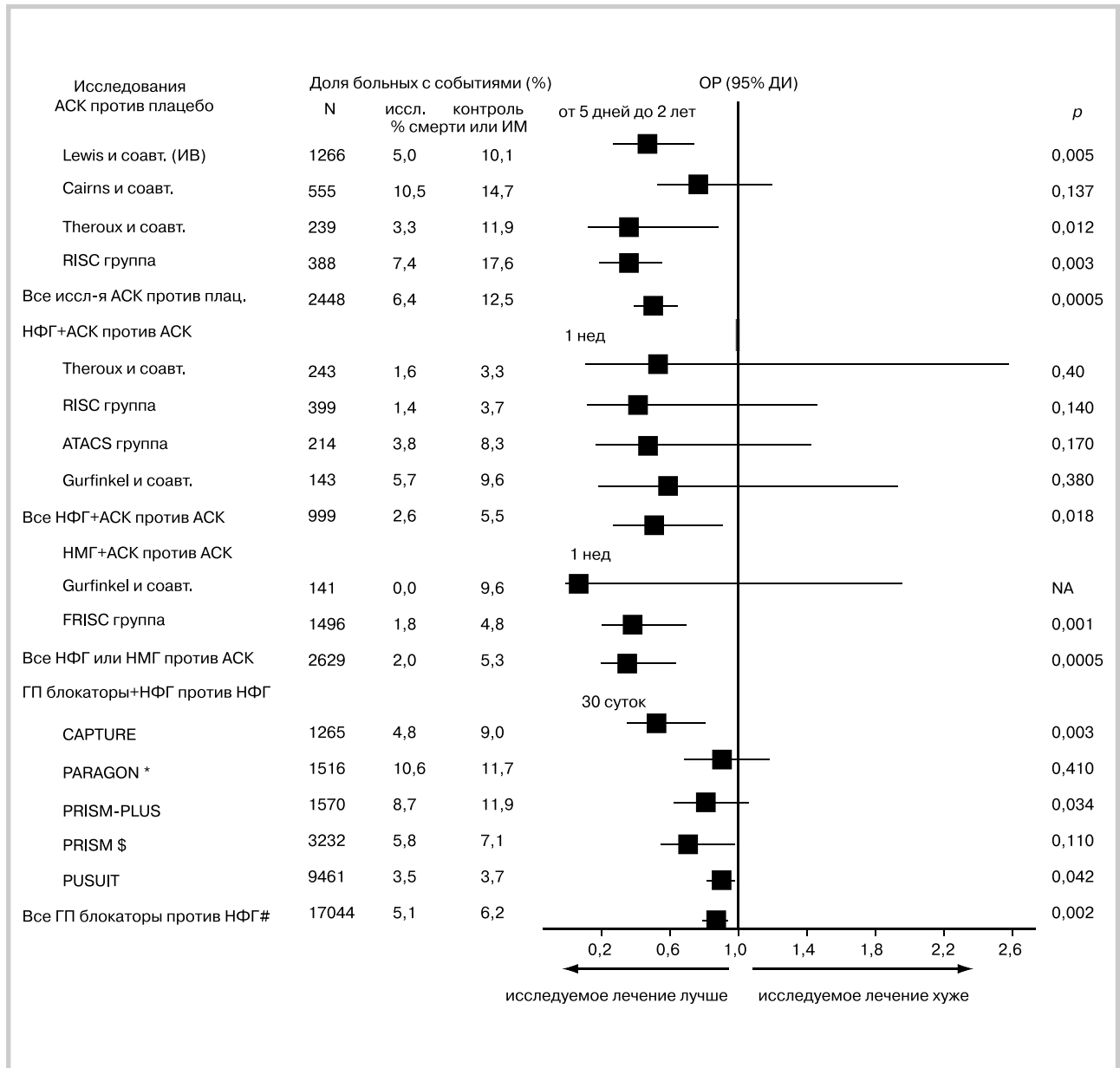


Рис. 10. Более ранние исследования антитромботической и антикоагулянтной терапии при НС/ИМ БП ST.

* Группа с лучшим результатом. \$ Антагонисты IIb/IIIa ГП тромбоцитов без гепарина. # Во всех исследованиях, кроме PRISM, сравнивались блокаторы IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов с НФГ и НФГ. Мета-анализ рандомизированных исследований при НС/ИМ БП ST, которые сравнивали АСК с плацебо, комбинацию НФГ и АСК с АСК в виде монотерапии, комбинацию НМГ и АСК с АСК в виде монотерапии, а также комбинацию антагониста IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов, НФГ и АСК с НФГ плюс АСК. Для каждого исследования приведены отношения риска, 95% ДИ, а также уровни значимости. Время конечной точки (смерти или ИМ) варьировало. Результаты от антагонистов IIb/IIIa ГП рецепторов приведены при сроке 30 дней. Постепенное улучшение наблюдается, начиная от изолированной терапии АСК до двухкомпонентной терапии АСК и НФГ и до трехкомпонентной антитромботической терапии АСК, НФГ и антагонистом IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов. В исследовании CAPTURE почти все пациенты подверглись ЧКВ после 20–24 ч в соответствии со схемой исследования. АСК — аспирин; ДИ — доверительный интервал; ГП — гликопротеин; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; НС/ИМ БП ST — нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST; НФГ — нефракционированный гепарин. Данные взяты из: PURSUIT [128], PRISM-PLUS [130], Lewis и соавт. [365], Cairns и соавт. [366], Theroux и соавт. [367], группы RISC [368], группы ATACS [369], Gurfinkel и соавт. [370], группы FRISC [371], CAPTURE [372], PARAGON [373] и PRISM [374]. ATACS — Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes (Антитромботическая терапия при острых коронарных синдромах); CAPTURE — c7E3 Fab AntiPlatelet Therapy in Unstable REfractory angina (Антитромботическая терапия c7E3 Fab при нестабильной рефракторной стенокардии); FRISC — FRagmin during InStability in Coronary artery disease (Фрагмин при нестабильной КБС); PARAGON — Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (Антагонизм IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов для уменьшения событий острого коронарного синдрома в глобальной организации помощи); PRISM — Platelet Receptor Inhibition in ischemic Syndrome Management (Ингибирование рецепторов тромбоцитов при лечении ишемического синдрома); PRISM-PLUS — Platelet Receptor Inhibition in ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and symptoms (Ингибирование рецепторов тромбоцитов при лечении ишемического синдрома у пациентов, имеющих нестабильные признаки и симптомы); PURSUIT — Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (Подавление гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов с использованием терапии интегрилином при нестабильной стенокардии); RISC — Research on InStability in Coronary artery disease (Исследование нестабильности при КБС).

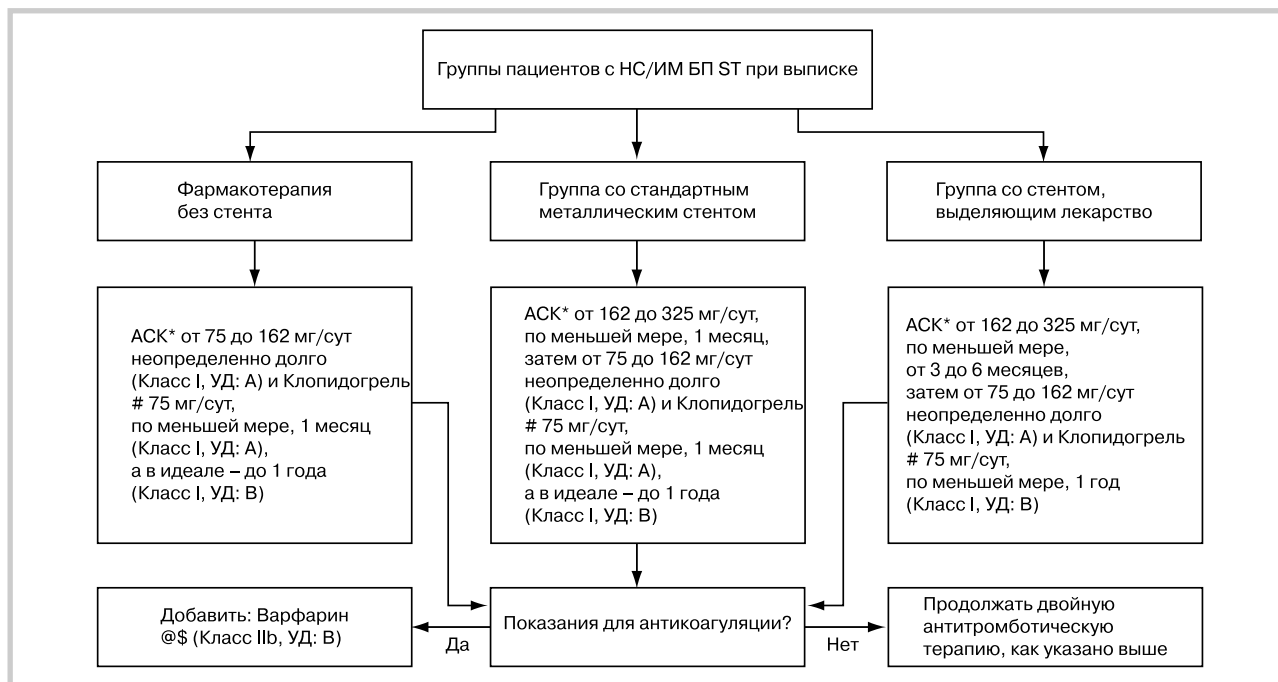


Рис. 11. Длительная антикоагулянтная терапия при выписке из стационара после НС/ИМ БП ST.

* Применительно к пациентам с аллергией на аспирин (АСК) используйте только клопидогрел (неопределенно долго) или попытайтесь провести десенсибилизацию к аспирину. # Применительно к пациентам с аллергией на клопидогрел, используйте тиклопидин, 250 мг перорально 2 раза в день. @ Продолжайте терапию АСК неопределенно долго и варфарином — в течение более длительного срока, как показано при специфических состояниях, таких как фибрилляция предсердий; тромб ЛЖ; церебральная, венозная или легочная эмболия. \$ Когда варфарин добавляется к комбинации аспирин + клопидогрел, рекомендуется поддерживать МНО от 2,0 до 2,5. МНО — международное нормализованное отношение; УД — уровень доказательности; ЛЖ — левый желудочек; НС/ИМ БП ST — нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без подъема сегмента ST.

3.2.2. Рекомендации по антикоагулянтной терапии

Класс I

Антикоагулянтная терапия должна быть добавлена к анти-тромботической терапии пациентов с НС/ИМ БП ST как можно быстрее после госпитализации.

- У пациентов, для которых выбрана инвазивная стратегия, режимы с установленной эффективностью на Уровне доказательности А включают эноксапарин и НФГ (рис. 7; ячейка В1), а режимы с установленной эффективностью на Уровне доказательности В включают бивалирудин и фондапаринукс (см. рис. 7; ячейка В1).
- У пациентов, для которых выбрана консервативная стратегия, установленной эффективностью обладают режимы с использованием либо эноксапарина, либо НФГ (Уровень доказательности: А) или фондапаринукса (Уровень доказательности: В) (см. рис. 8; ячейка С1)¹ См. также рекомендацию для Класса IIa ниже.
- У пациентов, для которых выбрана консервативная стратегия, и у которых повышен риск кровотечения, предпочтителен фондапаринукс. (Уровень доказательности: В) (см. рис. 8; ячейка С1).

Класс IIa

У пациентов с НС/ИМ БП ST, для которых выбрана первичная консервативная стратегия, в качестве антикоагулянтной терапии эноксапарин¹ или фондапаринукс предпочтительнее НФГ, если только в течение 24 ч не запланировано КШ. (Уровень доказательности: В)

¹ Относительно использования при НС/ИМ БП ST других НМГ (например, дальтепарина; см. табл. 13 и 17) имеется ограниченная информация.

3.2.3. Дополнительные особенности ведения при анти-тромботической и антикоагулянтной терапии

Класс I

- Пациентам с НС/ИМ БП ST, для которых выбрана первичная консервативная стратегия, и у которых отсутствуют последующие проявления, обуславливающие необходимость диагностической ангиографии (возвратные симптомы/ишемия, СН или выраженная аритмия), следует выполнить нагрузочное тестирование. (Уровень доказательности: В) (см. рис. 8; ячейка О).
- Если после нагрузочного тестирования пациент классифицируется как не относящийся к группе низкого риска, следует выполнить диагностическую ангиографию. (Уровень доказательности: А) (см. рис. 8; ячейка Е1).
- Если после нагрузочного тестирования пациент классифицируется как относящийся к группе низкого риска (см. рис. 8; ячейка Е2), то при подготовке к выписке следует выполнять приведенные ниже инструкции (см. рис. 8; ячейка К) (Уровень доказательности: А):
 - Продолжать прием АСК неопределенно долго. (Уровень доказательности: А).
 - Продолжать прием клопидогрела по меньшей мере в течение месяца (Уровень доказательности: А), а в идеале — до 1 года. (Уровень доказательности: В).
 - Прекратить внутривенное введение блокатора IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов, если начато ранее. (Уровень доказательности: А).
 - Продолжать терапию НФГ в течение 48 ч или давать эноксапарин либо фондапаринукс в течение всего пребывания в стационаре, до 8 дней, а затем прекратить антикоагулянтную

- терапию. (Уровень доказательности: А).
2. Применительно к пациентам с НС/ИМ БП ST, для которых в качестве стратегии ведения после ангиографии выбрано КШ, необходимо следовать приведенным ниже инструкциям (см. рис. 9, ячейка G).
 - а. Продолжать прием АСК. (Уровень доказательности: А).
 - б. Прекратить прием клопидогрела за 5—7 дней до electiveного КШ. (Уровень доказательности: В). Если нарастающий риск кровотечения считается приемлемым, то при необходимости опытные хирурги могут провести более экстренное хирургическое вмешательство. (Уровень доказательности: С).
 - в. Прекратить внутривенное введение блокатора П2/3а ГП рецепторов тромбоцитов (эптифибатид или тирофибан) за 4 ч до КШ. (Уровень доказательности: В).
 - г. Антикоагулянтную терапию следует осуществлять следующим образом:
 1. Продолжать терапию НФГ. (Уровень доказательности: В).
 2. Прекратить терапию эноксапарином* за 12—24 ч до КШ и дозировать НФГ в соответствии с практикой учреждения. (Уровень доказательности: В).
 3. Прекратить терапию фондапаринуксом за 24 ч до КШ и дозировать НФГ в соответствии с практикой учреждения. (Уровень доказательности: В).
 4. Прекратить терапию бивалирудином за 3 ч до КШ и дозировать НФГ в соответствии с практикой учреждения. (Уровень доказательности: В).
 3. Применительно к пациентам с НС/ИМ БП ST, для которых в качестве стратегии ведения после ангиографии выбрано ЧКВ, необходимо следовать приведенным ниже инструкциям (см. рис. 9, ячейка H):
 - а. Продолжать прием АСК. (Уровень доказательности: А).
 - б. Ввести нагрузочную дозу клопидогрела, если терапия не начата до диагностической ангиографии. (Уровень доказательности: А).
 - в. Ввести блокатор П2/3а ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно (абциксимаб, эптифибатид или тирофибан), если терапия не начата до диагностической ангиографии, тропонин-положительным пациентам и другим пациентам группы высокого риска (Уровень доказательности: А). См. рекомендацию для класса IIa ниже, если в качестве антикоагулянта был выбран бивалирудин.
 - г. Прекратить антикоагулянтную терапию после ЧКВ в неосложненных случаях (Уровень доказательности: В).
 4. Пациентам с НС/ИМ БП ST, для которых в качестве стратегии ведения после ангиографии выбрана фармакотерапия, и у которых в ходе ангиографии не обнаружено выраженной стенозирующей КБС, следует проводить антитромботическую и антикоагулянтную терапию по усмотрению клинического врача. (Уровень доказательности: С). Пациентам, у которых отмечаются признаки коронарного атеросклероза (например, неровности просвета сосудов или поражения, обнаруженные при внутрисосудистом ультразвуковом исследовании), хотя и без ограничивающих кровотока стенозов, следует назначить длительное лечение АСК и другие меры вторичной профилактики (рис. 9; ячейка I) (Уровень доказательности: С).
 5. Пациентам с НС/ИМ БП ST, для которых в качестве стратегии ведения после ангиографии выбрана фармакотерапия, и у которых в ходе ангиографии обнаружена КБС, рекомендует следующий подход (см. рис. 9; ячейка J):
 - а. Продолжать прием АСК. (Уровень доказательности: А).
 - б. Ввести нагрузочную дозу клопидогрела, если терапия не начата до диагностической ангиографии. (Уровень доказательности: А).
 - в. Прекратить внутривенное введение блокатора П2/3а ГП рецепторов тромбоцитов, если начато ранее (Уровень доказательности: В).
 - г. Антикоагулянтную терапию следует осуществлять следующим образом:
 1. Продолжать внутривенное введение НФГ в течение по меньшей мере 48 ч или до выписки, если терапия начата перед диагностической ангиографией. (Уровень доказательности: А).
 2. Продолжать терапию эноксапарином в течение всего пребывания в стационаре, до 8 дней, если терапия начата перед диагностической ангиографией. (Уровень доказательности: А).
 3. Продолжать терапию фондапаринуксом в течение всего пребывания в стационаре, до 8 дней, если терапия начата перед диагностической ангиографией. (Уровень доказательности: В).
 4. Прекратить терапию бивалирудином или продолжать в дозе 0,25 мг/кг/ч до 72 ч по усмотрению врача, если терапия начата перед диагностической ангиографией. (Уровень доказательности: В).
 6. Применительно к пациентам с НС/ИМ БП ST, для которых выбрана консервативная стратегия, и которые не подвергаются ангиографии или нагрузочному тестированию, следует выполнять приведенные ниже инструкции (см. рис. 8; ячейка K):
 - а. Продолжать прием АСК неопределенно долго. (Уровень доказательности: А).
 - б. Продолжать прием клопидогрела по меньшей мере в течение месяца (Уровень доказательности: А), а в идеале — до 1 года. (Уровень доказательности: В).
 - в. Прекратить внутривенное введение блокатора П2/3а ГП рецепторов тромбоцитов, если начато ранее. (Уровень доказательности: А).
 - г. Продолжать терапию НФГ в течение 48 ч или давать эноксапарин либо фондапаринукс в течение всего пребывания в стационаре, до 8 дней, а затем прекратить антикоагулянтную терапию. (Уровень доказательности: А).
 7. У пациентов с НС/ИМ БП ST, для которых выбрана первичная консервативная стратегия и у которых отсутствуют последующие проявления, обуславливающие необходимость диагностической ангиографии (возвратные симптомы/ишемия, СН или выраженная аритмия), следует измерить ФВ ЛЖ. (Уровень доказательности: В) (см. рис. 8; ячейка L).

Класс IIa

1. У пациентов с НС/ИМ БП ST, для которых в качестве стратегии ведения после ангиографии выбрано ЧКВ, целесообразно отказаться от введения антагониста П2/3а ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно, если в качестве антикоагулянта был выбран бивалирудин и было введено по крайней мере 300 мг клопидогрела по крайней мере 6 ч ранее. (Уровень доказательности: В) (см. рис. 9).
2. Если ФВ ЛЖ менее или равна 0,40, целесообразно выполнить диагностическую ангиографию. (Уровень доказательности: В) (см. рис. 8; ячейка M).
3. Если ФВ ЛЖ более 0,40, целесообразно выполнить нагрузочное тестирование. (Уровень доказательности: В) (см. рис. 8; ячейка N).

Класс IIb

У пациентов с НС/ИМ БП ST, для которых в качестве стратегии ведения после ангиографии выбрано ЧКВ, может быть целесообразен отказ от введения блокатора IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно тропонин-отрицательным пациентам без других клинических или ангиографических признаков высокого риска, если терапия не была начата перед диагностической ангиографией. (Уровень доказательности: С).

Класс III

Внутривенная фибринолитическая терапия не показана пациентам без острого подъема сегмента ST, истинного заднего ИМ или предполагаемой новой блокады левой ножки пучка Гиса. (Уровень доказательности: А).

Антитромботическая терапия является необходимой для изменения течения заболевания и его развития, приводящего к смерти, ИМ или повторному ИМ, у большинства пациентов с ОКС, обусловленным тромбозом или атеросклеротической бляшкой. Наиболее эффективная терапия представлена сочетанием АСК, антикоагулянта и дополнительной антитромботической терапии. Интенсивность лечения определяется индивидуальным риском; трехкомпонентная антитромботическая терапия используется при лечении пациентов с непрекращающейся ишемией или другими признаками высокого риска, а также при лечении пациентов, для которых выбрана ранняя инвазивная стратегия (см. табл. 11; см. рис. 7, 8 и 9). В табл. 13 приведены рекомендованные дозы различных препаратов. Проблематичную группу пациентов представляют больные, которых госпитализируют с НС/ИМ БП ST, но у которых антикоагулянтная терапия уже осуществляется с помощью варфарина. Для таких пациентов необходимо клиническое заключение относительно начала антитромботической и антикоагулянтной терапии, рекомендованной в данном разделе. Общей рекомендацией является воздерживаться от начала антикоагулянтной терапии до тех пор, пока международное нормализованное отношение (МНО) не будет ниже 2,0. Однако антитромботическая терапия должна быть начата даже у пациентов, у которых антикоагулянтная терапия осуществляется с помощью варфарина, особенно если запланирована инвазивная стратегия и предвидится имплантация стента. В ситуациях, когда значение МНО выше терапевтического, риск кровотечения неприемлемо высок или необходимо экстренное хирургическое вмешательство, может быть рассмотрено подавление антикоагулянтного эффекта варфарина посредством либо витамина К, либо свежезамороженной плазмы в зависимости от клинической целесообразности на основании заключения врача.

3.2.4. Антитромботические препараты и исследования (аспирин, тиклопидин, клопидогрел)**3.2.4.1. Аспирин**

Ряд наиболее убедительных доказательств, касающихся долгосрочного прогностического воздействия терапии на пациентов с заболеванием коронарных сосудов, относится к АСК [363]. Путем необратимого ингибирования ЦОГ-1 внутри тромбоцитов АСК предотвращает формирование тромбоксана А₂, уменьшая таким образом агрегацию тромбоцитов, стимулируемую именно данным путем. Это ингибирование тромбоцитов является вероятным механизмом, обеспечивающим клиническую пользу АСК, как благодаря тому, что он полностью проявляется при низких дозах АСК, так и благодаря тому, что тромбоциты являются одним из основных участников формирования тромба после раз-

рушения атеросклеротической бляшки. Возможны альтернативные или дополнительные механизмы действия АСК, такие как противовоспалительный эффект [364], но их важность маловероятна при низких дозах АСК, которые эффективны при НС/ИМ БП ST. Из всех клинических исследований по оценке АСК исследования при НС/ИМ БП ST последовательно подтверждали поразительную пользу АСК по сравнению с плацебо независимо от различий в схемах исследований, например, времени назначения после острой фазы, продолжительности последующего наблюдения и использованной дозы [365—368] (рис. 10).

Ни в одном из исследований не сравнивалась непосредственно эффективность различных доз АСК при лечении пациентов, госпитализированных с НС/ИМ БП ST; однако информация может быть выделена из совместного мета-анализа рандомизированных исследований антитромботической терапии с целью предотвращения смерти, ИМ и инсульта у пациентов группы высокого риска (т.е. с острым или возникшим ранее сосудистым заболеванием либо другими провоцирующими состояниями) [375]. Этот совместный мета-анализ объединил данные 195 исследований, охвативших более 143 000 пациентов, и продемонстрировал 22% снижение шансов смерти от сосудистых причин, ИМ или инсульта при проведении антитромботической терапии у пациентов с широким спектром клинических проявлений, включая НС/ИМ БП ST. Непрямые сравнения пропорционального эффекта различных доз АСК, варьирувавших от менее 75 мг до 1500 мг в день, позволили выявить сходное снижение шансов сосудистых событий при ежедневных дозах от 75 до 1500 мг; когда больные получали менее 75 мг в день, пропорциональная польза АСК уменьшалась, по меньшей мере, наполовину по сравнению с более высокими дозами. Анализ, проведенный на основе исследования CURE, позволил предположить, что частота тромботических событий не зависела от дозы АСК, но имело место зависящее от дозы увеличение частоты развития кровотечений у пациентов, получавших АСК (плюс плацебо): наибольшая частота развития кровотечений составляла 2% у пациентов, принимавших менее 100 мг АСК, 2,3% при дозе от 100 до 200 мг и 4% при дозе более 200 мг в день [243, 376]. Следовательно, предпочтительными являются поддерживающие дозы АСК от 75 до 162 мг.

Быстрое действие АСК и ее способность снижать смертность пациентов с подозрением на ИМ, включенных в исследование ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival — Второе международное исследование выживаемости при инфаркте) привело к рекомендации немедленно начинать терапию АСК в ОНП, как только поставлен или подозревается диагноз ОКС. Терапия аспирином также может быть начата на догоспитальном этапе, если существует подозрение на ОКС. На основании предыдущих протоколов рандомизированных исследований и клинического опыта первоначальная доза АСК должна составлять от 162 до 325 мг. Несмотря на то что в ряде исследований для первоначальной дозы применялись кишечнорастворимые формы аспирина, при использовании некишечно-растворимых форм происходит более быстрое всасывание препарата в полости рта [377]. После стентирования была рекомендована более высокая первоначальная поддерживающая доза АСК, равная 325 мг/сут, в течение 1 мес после имплантации стандартного металлического стента и в течение 3—6 мес после имплантации стента, выделяющего лекарственное вещество (СВЛ) [2]. Основанием для этого послужили, главным образом, клинические исследования, приведшие к одобрению данных стентов, в которых изначально использовались более высокие дозы. Тем не менее впоследствии было рекомендовано изменение первоначальной дозы до 162—325 мг/сут в связи с риском большого кро-

вотечения и обновлением текущих доказательств относительно дозировки АСК (табл. 13; рис. 11).

Пациенты, получающие АСК, должны продолжать его прием. В клинических исследованиях НС/ИМ БП ST защитный эффект АСК сохранялся по меньшей мере на протяжении 1—2 лет. Данные по последующему наблюдению в течение более длительного срока для указанной популяции отсутствуют. Более длительная эффективность может быть экстраполирована из других исследований терапии АСК при КБС. В исследованиях с участием пациентов с предшествующим ИМ, инсультом или преходящей ишемической атакой выявлена статистически значимая польза на протяжении первых 2 лет и некоторая дополнительная, но статистически незначимая польза на протяжении 3-го года [363]. В отсутствие крупных сравнительных исследований антитромботической терапии различной продолжительности у пациентов с ССЗ или при первичной профилактике представляется целесообразным продолжать прием АСК неопределенно долго, если отсутствуют побочные эффекты [1, 4, 365]. Таким образом, пациентов следует проинформировать о доказательствах в поддержку применения АСК при НС/ИМ БП ST и КБС в целом и проинструктировать продолжать прием препарата неопределенно долго, если не возникнет противопоказания. Обращаясь к пациентам, важно подчеркнуть, что существуют веские основания для сопутствующего приема АСК даже при одновременной терапии другими антитромботическими препаратами, такими как клопидогрел или варфарин (см. рис. 11), и что отмена или прекращение приема АСК или клопидогрела ассоциируется с повторными эпизодами ОКС, включая тромбоз стента [378—380]. Наконец, из-за взаимодействия действующих веществ ибупрофена и АСК пациентам следует рекомендовать использовать альтернативное нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) или принимать свою дозу ибупрофена по крайней мере за 30 мин после приема внутрь АСК немедленного выделения или по крайней мере за 8 ч перед приемом АСК во избежание любого потенциального снижения защитного воздействия АСК. На основании имеющихся данных нельзя сделать какие-либо рекомендации относительно одновременного приема ибупрофена и кишечнорастворимых низкодозированных форм АСК [381].

Противопоказаниями к приему АСК являются непереносимость и аллергия (главным образом выражающаяся в виде астмы с носовыми полипами), активное кровотечение, гемофилия, активное ретинальное кровотечение, выраженная нелеченая артериальная гипертензия, активная язва желудка и двенадцатиперстной кишки или другой серьезный источник желудочно-кишечного кровотечения или кровотечения из мочеполового тракта. Побочные реакции желудочно-кишечного тракта, такие как диспепсия и тошнота, при низких дозах встречаются нечасто. В исследованиях по первичной профилактике установлен небольшой прирост частоты внутричерепных кровотечений, который нейтрализуется в исследованиях по вторичной профилактике предотвращением ишемического инсульта. Было высказано мнение о том, что между ингибиторами АПФ и АСК существует отрицательное взаимодействие, сопровождающееся снижением вазодилатационного действия ингибиторов АСК, предположительно потому, что АСК угнетает синтез простагландина, вызываемый ингибиторами АПФ. Не представляется, что данное взаимодействие значимым образом препятствует клинической пользе от терапии любым из этих препаратов [382]. Следовательно, в отсутствие специфических противопоказаний АСК следует давать всем пациентам с НС/ИМ БП ST.

3.2.4.2. Антагонисты рецептора аденозиндифосфата и другие антитромботические препараты

Два тиенопиридина — тиклопидин и клопидогрел — являются антагонистами рецептора АДФ (P2Y₁₂), одобренными для проведения антитромботической терапии [383]. Воздействие тиклопидина и клопидогрела на тромбоциты является необратимым, но для достижения максимального эффекта в отсутствие нагрузочной дозы требуется несколько дней. Применение нагрузочной дозы может сократить время достижения эффективных уровней антитромботической терапии. Поскольку механизмы антитромботического воздействия АСК и антагонистов АДФ различаются, существует потенциал добавочной пользы при использовании данной комбинации. Пациентам с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе следует одновременно с проведением терапии АСК или тиенопиридином, изолированно или в сочетании, прописать препараты для минимизации риска повторного желудочно-кишечного кровотечения (например, ингибиторы протонной помпы) [384—386].

Тиклопидин успешно используется для вторичной профилактики инсульта и ИМ, а также для предотвращения закрытия стента и окклюзии шунта [387]. Польза тиклопидина ограничивают его неблагоприятные эффекты: желудочно-кишечные осложнения (диарея, абдоминальная боль, тошнота и рвота), нейтропения приблизительно у 2,4% пациентов, выраженная нейтропения у 0,8% пациентов и редко — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [388]. Нейтропения обычно разрешается в течение 1—3 нед после прекращения терапии, но в очень редких случаях может быть фатальной. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, являющаяся очень редким, угрожающим жизни осложнением, обуславливает необходимость немедленного переливания плазмы. При мониторинге терапии тиклопидином требуется полный клинический анализ крови, включающий определение лейкоцитарной формулы каждые 2 нед в течение первых 3 мес терапии.

Обширный клинический опыт применения клопидогрела был частично получен из исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events — Клопидогрел по сравнению с аспирином у пациентов с риском развития ишемических событий) [389]. Для получения АСК в дозе 325 мг/сут или клопидогрела в дозе 75 мг/сут были рандомизированы 19 185 пациентов. Критерии отбора в исследование включали атеросклеротическое сосудистое заболевание, выразившееся в недавнем ишемическом инсульте, недавнем ИМ или заболевании периферических артерий с клиническими проявлениями. Период последующего наблюдения длился от 1 до 3 лет. ОР ишемического инсульта, ИМ или смерти от сосудистых причин был снижен на 8,7% в пользу клопидогрела с 5,8 до 5,3% ($p=0,04$). Польза была наивысшей для пациентов с заболеванием периферических артерий. В этой группе отмечалось снижение относительного риска, равное 24% ($p=0,03$). Наблюдались слегка повышенное, но минимальное, число случаев сыпи и диареи при терапии клопидогрелом и немного больше кровотечений при терапии АСК. При использовании клопидогрела не было выраженной нейтропении, что контрастирует с терапией тиклопидином. Результаты дают доказательства того, что эффективность клопидогрела по крайней мере равна эффективности АСК и представляется умеренно большей. В одном отчете были описаны 11 случаев выраженной тромботической тромбоцитопенической пурпуры, возникшей в течение 14 дней после начала терапии клопидогрелом; 10 пациентам потребовалось переливание плазмы, один умер [390]. Эти случаи приходятся на более чем 3 млн пациентов, прошедших терапию клопидогрелом.

Клопидогрел целесообразен для антитромботической терапии при вторичной профилактике; его эффективность по меньшей мере сходна с эффективностью АСК. Клопидогрел показан пациентам с НС/ИМ БП ST, которые не в состоянии переносить АСК вследствие либо гиперчувствительности, либо серьезных желудочно-кишечных противопоказаний, преимущественно недавнего значительного кровотечения, вызванного язвой желудка и двенадцатиперстной кишки или гастритом. Пациентам с желудочно-кишечным кровотечением при приеме АСК в анамнезе во время терапии тиенопиридином следует одновременно прописать препараты для минимизации риска повторного желудочно-кишечного кровотечения (например, ингибиторы протонной помпы) [384–386]. Если лечение тиенопиридинами рассматривается во время острой фазы, следует учитывать, что достижение полного антитромботического эффекта происходит с задержкой. Клопидогрел предпочтительнее тиклопидина, поскольку быстрее ингибирует тромбоциты и имеет более благоприятный профиль безопасности.

Для достижения более быстрого ингибирования тромбоцитов обычно используется пероральная нагрузочная доза (300 мг) клопидогрела. Оптимальная нагрузочная доза при терапии клопидогрелом точно не установлена. Наибольший объем общего клинического опыта и данных рандомизированных исследований существует для нагрузочной дозы клопидогрела, равной 300 мг, которая является одобренной нагрузочной дозой. Проходили оценку более высокие нагрузочные дозы (от 600 до 900 мг) [391, 392]. Они представляются безопасными и более быстродействующими; однако необходимо признать, что база данных по этим более высоким нагрузочным дозам не является достаточно надежной для формулировки окончательных рекомендаций. В большинстве проводившихся до настоящего момента исследований более высокие нагрузочные дозы клопидогрела оценивались не клинические исходы, а лабораторные показатели, такие как измерения одного или более маркеров агрегации или функции тромбоцитов. При изучении групп пациентов ведется наблюдение за общей реакцией на дозу с увеличением масштаба и скорости начала ингибирования агрегации тромбоцитов в ответ на действие агонистов, таких как АДФ, по мере увеличения нагрузочной дозы. Однако при использовании всех нагрузочных доз клопидогрела также наблюдается значительная индивидуальная вариабельность антитромботического эффекта, что затрудняет прогнозирование воздействия различных нагрузочных доз клопидогрела на конкретного пациента. Исследования от небольших до средних продемонстрировали благоприятные исходы с нагрузочной дозой 600 мг по сравнению с нагрузочной дозой 300 мг при лечении пациентов, подвергающихся ЧКВ [393]; однако все еще необходимы крупные рандомизированные исследования для окончательного сравнения эффективности и безопасности различных нагрузочных режимов применения клопидогрела. Это особенно важно, поскольку известно, что у пациентов, подвергающихся операции КШ вскоре после получения 300 мг клопидогрела, повышен риск кровотечения [394]; относительный риск кровотечения, ассоциирующийся с более высокими нагрузочными дозами клопидогрела, еще предстоит установить. Информационно-методический Комитет одобряет проведение соответствующим образом спланированных клинических исследований для определения оптимальной нагрузочной дозы клопидогрела.

В двух рандомизированных исследованиях сравнивались клопидогрел и тиклопидин. В одном исследовании 700 пациентов, которым был успешно имплантирован стент, были рандомизированы для получения 500 мг тиклопидина или 75 мг клопидогрела в дополнение к 100 мг АСК на протяжении 4 нед [395]. Смерть от

заболеваний сердца, срочная реваскуляризация целевого сосуда, ангиографически подтвержденная тромботическая окклюзия стента или нефатальный ИМ в течение 30 дней произошли у 3,1% пациентов, получавших клопидогрел, и у 1,7% пациентов, получавших тиклопидин ($p=0,24$), а смерть от несердечных причин, инсульт, выраженные кровотечения из периферических сосудов и любые неблагоприятные события, приведшие к прекращению приема изучаемого препарата, отмечены у 4,5 и 9,6% пациентов соответственно ($p=0,01$). Исследование CLASSICS (CLOpidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study — Совместное международное исследование клопидогрела и аспирина при стентировании) [396] проводилось с участием 1020 пациентов. Нагрузочная доза клопидогрела 300 мг с последующей дозой 75 мг/сут сравнивалась с ежедневной дозой 75 мг без нагрузочной дозы и с нагрузочной дозой тиклопидина 150 мг, за которой следовал прием 150 мг препарата 2 раза в день (пациенты в каждой из 3 групп также получали АСК). Первую дозу давали через 1–6 ч после имплантации стента; продолжительность лечения составляла 28 дней. Исследование продемонстрировало лучшую переносимость клопидогрела при наличии или в отсутствие нагрузочной дозы, чем тиклопидина. Тромбоз стента или серьезные осложнения возникали в 3 группах одинаково часто.

В исследовании CURE 12 562 пациентов с НС и ИМ БП ST, госпитализированных в течение 24 ч, были рандомизированы в группы плацебо и клопидогрела (нагрузочная доза 300 мг, за которой следовала ежедневная доза 75 мг) и в последующем наблюдались в течение 3–12 мес [243]. Все пациенты получали АСК. Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт наступили у 11,5% пациентов в группе плацебо и у 9,3% пациентов в группе клопидогрела (ОР 0,80; $p<0,001$). Кроме того, прием клопидогрела ассоциировался со значительным снижением частоты внутригоспитальной выраженной ишемии и реваскуляризации, а также необходимости фибринолитической терапии или внутривенного введения антагонистов IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов. Эти результаты наблюдались во всех подгруппах. Снижение частоты повторных эпизодов ишемии отмечалось в течение первых нескольких часов после рандомизации.

Выраженные кровотечения были в обеих группах (2,7% в группе плацебо против 3,7% в группе клопидогрела; $p=0,003$), отмечались также незначительные, не угрожающие жизни кровотечения. Риск кровотечения был повышен у пациентов, подвергающихся операции КШ в течение первых 5 дней после прекращения терапии клопидогрелом. Исследование CURE проводилось в центрах, где отсутствовала общепринятая стратегия относительно ранних инвазивных процедур; реваскуляризация выполнялась во время первичной госпитализации только у 23% пациентов. Несмотря на то что добавление блокатора IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов к терапии пациентов, получавших АСК, клопидогрел и гепарин в исследовании CURE хорошо переносилось, эту комбинацию получали менее 10% пациентов. Следовательно, следует получить дополнительную информацию о безопасности приема антикоагулянта и блокатора IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов пациентами, уже получающими АСК и клопидогрел. Пока не выработаны точные предварительные подсчеты пользы от терапии клопидогрелом у пациентов, получавших антагонисты IIb/IIIa ГП рецепторов тромбоцитов.

Исследование CURE также продемонстрировало убедительные доказательства того, что добавления клопидогрела к АСК при госпитализации в случае ведения пациентов с НС и ИМ БП ST, у которых планировался неинтервенционный подход, что особенно полезно в больницах, не имеющих общепринятой стратегии в отношении ранних инвазивных процедур. Кривые частоты

событий для двух рассматриваемых стратегий оказались разделены уже на раннем этапе. Оптимальная продолжительность терапии клопидогрелом у пациентов, ведение которых исключительно фармакологическое, не была установлена, но благоприятные результаты в исследовании CURE наблюдались в течение периода средней продолжительностью от 9 мес и до 1 года.

Исследование PCI-CURE было частью исследования с участием пациентов, подвергающихся ЧКВ в рамках более крупного исследования CURE [397]. В исследовании PCI-CURE 2658 пациентов были ранее рандомизированы для получения двойным слепым методом терапии клопидогрелом ($n=1313$) в соответствии с протоколом CURE или для получения плацебо ($n=1345$). Пациенты получали предварительную терапию АСК и исследуемым препаратом средней продолжительностью 10 дней. После ЧКВ большинство пациентов получали тиаенопиринидин открытым методом на протяжении приблизительно 4 нед, после чего слепым методом начиналась повторная терапия исследуемым препаратом средней продолжительностью 8 мес. У 58 (4,5%) пациентов в группе клопидогрела первичная конечная точка (совокупность сердечно-сосудистой смерти, ИМ и срочной реваскуляризации целевого сосуда) наступила в течение 30 дней после ЧКВ по сравнению с 86 (6,4%) пациентами в группе плацебо (ОР 0,70, 95% при ДИ от 0,50 до 0,97; $p=0,03$). В целом, с учетом событий до и после ЧКВ, общее уменьшение числа случаев сердечно-сосудистой смерти и развития ИМ составило 31% ($p=0,002$). Таким образом, для пациентов с НС и ИМ БП ST, получающих АСК и подвергающихся ЧКВ, является благоприятной стратегия предварительной терапии клопидогрелом, за которой следует прием клопидогрела длительностью до 1 года (и, возможно, по крайней мере, в течение 1 года для больных с СВЛ; см. ниже), снижающая по сравнению с плацебо частоту наступления серьезных сердечно-сосудистых событий и представляющаяся экономически эффективной (постепенно увеличивающийся коэффициент эффективности затрат для клопидогрела в сочетании с АСК по сравнению с приемом только АСК составлял 15 400 долларов США на один сохраненный год жизни с учетом ее качества) [398]. Следовательно, клопидогрел следует стандартно использовать для терапии пациентов, подвергающихся ЧКВ.

Доказательства, полученные при патоморфологических и клинических исследованиях, особенно подчеркивают необходимость более длительной блокады рецептора АДФ у пациентов, которым имплантируют СВЛ [399]. Способность СВЛ уменьшать рестеноз внутри стента постоянно подтверждается. Однако то же самое антипролиферативное действие может отсрочить восстановление эндотелиального слоя, предрасполагая к тромбозу стента, включая поздний (после 3–6 мес) или очень поздний (после 1 года) тромбоз после имплантации стента [399, 399a, 400]. На основании этих опасений были подняты вопросы об идеальной продолжительности двухкомпонентной антитромботической терапии (ДАТ) и общем соотношении пользы/риска СВЛ по сравнению со стандартными металлическими стентами [401]. Был опубликован ряд сравнений исходов в сроке до 4 лет после имплантации СВЛ и стандартных металлических стентов, включая первоначальные исследования для получения одобрения FDA [400, 402–404, 404a–404f]. Они подтверждают значимое уменьшение рестеноза и числа последующих процедур повторной реваскуляризации при использовании СВЛ [404c]. Тем не менее, хотя результаты варьируют, они также указывают на небольшой возрастающий риск (около 0,5%) тромбоза стента [404a–404c]. Обнадешивает то, что они не отражают общего увеличения летальных исходов или ИМ после постановки СВЛ по сравнению со стандартными металлическими стентами, позво-

ля сделать вывод о преимуществах улучшенной реваскуляризации, нейтрализующих увеличение риска тромбоза стента. Данные наблюдения также указывают на необходимость продолжения поиска биологически более совместимых стентов, которые минимизируют рестеноз без увеличения рисков тромбоза.

В исследовании ISAR-REACT-2 пациенты, подвергающиеся ЧКВ, были распределены в группы абиксимаба (болусно 0,25 мг/кг массы тела с последующей инфузией 0,125 мг/кг/мин [максимум 10 мг/мин] на протяжении 12 ч плюс гепарин 70 ед/кг массы тела) и плацебо (плацебо болусно с последующей инфузией на протяжении 12 ч плюс гепарин болусно, 140 ед/кг) [244]. Все пациенты получили 600 мг клопидогрела по крайней мере за 2 ч до вмешательства, также как и 500 мг АСК перорально или внутривенно. Из 2022 пациентов, участвовавших в исследовании, 1012 были распределены в группу абиксимаба и 1010 — в группу плацебо. Первичная конечная точка была зафиксирована у 90 (8,9%) пациентов в группе абиксимаба и у 120 (11,9%) пациентов в группе плацебо, 25% снижение риска при применении абиксимаба (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,58 до 0,97; $p=0,03$) [244]. Среди пациентов без повышенного уровня кТн не наблюдалось различий по частоте наступления первичной конечной точки между группами абиксимаба (23 [4,6%] из 499 пациентов) и плацебо (22 [4,6%] из 474 пациентов; ОР 0,99 при 95% ДИ от 0,56 до 1,76; $p=0,98$), тогда как среди пациентов с повышенным уровнем кТн частота наступления событий была значительно ниже в группе абиксимаба (67 [13,1%] из 513 пациентов), чем в группе плацебо (98 [18,3%] из 536 пациентов), что соответствует ОР 0,71 (при 95% ДИ от 0,54 до 0,95, $p=0,02$; $p=0,07$ при перекрестном оценивании). В показателях риска крупного или незначительного кровотечения или необходимости в трансфузии между 2 группами не было значительных различий. Таким образом, представляется целесообразным добавить к терапии тиаенопиринидином блокатор Пв/Ша ГП рецепторов тромбоцитов внутривенно, если планируется инвазивная стратегия лечения пациентов с признаками высокого риска (например, повышенным уровнем кТн; см. рис. 7–9).

Оптимальное время введения нагрузочной дозы клопидогрела тем пациентам, которых ведут посредством ранней инвазивной стратегии, нельзя с точностью установить на основании данных PCI-CURE, поскольку не проводилось сравнения между введением нагрузочной дозы перед диагностической ангиографией (“предшествующее лечение”) и во время ЧКВ (“терапия в операционной”). Однако на основании раннего разделения кривых, когда есть отсрочка в проведении коронарной ангиографии, пациенты должны получать клопидогрел как первичную терапию (рис. 7–9). Исследование CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation — Назначение клопидогрела для уменьшения частоты событий в период наблюдения) [405], хотя и не было разработано специально для изучения пациентов с НС/ИМ БП ST, дает частично релевантную информацию по вопросу времени введения нагрузочной дозы. Пациенты с симптоматической КБС и доказательствами ишемии, которым было назначено ЧКВ, а также пациенты, которые считались чрезвычайно вероятными кандидатами на ЧКВ, были рандомизированы для получения либо клопидогрела (300 мг), либо соответствующего плацебо за 3–24 ч до ЧКВ. Все исследуемые получали поддерживающую дозу клопидогрела (75 мг/сут) в течение 28 дней. Таким образом, исследование CREDO по существу является сравнением использования нагрузочной дозы до ЧКВ и полного отказа от нагрузочной дозы. В исследовании CREDO не содержится явного сравнения применения нагрузочной дозы перед ЧКВ и применения нагрузочной дозы в лаборатории катетеризации сердца. В исследовании CREDO относи-

тельный риск наступления совокупной конечной точки (смерть, ИМ, срочная реваскуляризация целевого сосуда) составлял 0,82 в пользу группы, которая получила нагрузочную дозу перед ЧКВ по сравнению с противоположной когортой, которая не получила нагрузочной дозы, но различие было ниже уровня статистической значимости ($p=0,23$). Результаты анализа подгрупп в рамках исследования CREDO позволяют предположить, что если нагрузочную дозу дают по крайней мере за 6 или (предпочтительней) за 15 ч до ЧКВ, то отмечается меньше событий по сравнению с отсутствием терапии нагрузочной дозой [406]. Одно исследование, проводившееся в Нидерландах, в котором сравнивались предварительная терапия клопидогрелом перед ЧКВ и введение нагрузочной дозы во время ЧКВ у пациентов, подвергавшихся elective ЧКВ, не продемонстрировало различия в выделении биомаркеров или клинических конечных точек [407].

Таким образом, представляется, что в настоящее время клопидогрел играет важную роль в лечении пациентов с НС/ИМ БП ST, как проходящих консервативное лечение, так и подвергающихся ЧКВ, особенно стентированию, или тех, кто в конечном итоге подвергнется операции КШ [408]. Однако не совсем ясно, как долго следует продолжать терапию [409, 410]. В то время как с преждевременным прекращением ДАТ после имплантации СВЛ очевидно ассоциируется повышение риска [405, 411, 412], польза от продленной терапии продолжительностью более 1 года не определена [401, 404d, 404e]. Следовательно, минимальные требования к продолжительности ДАТ должны неукоснительно выполняться для каждого типа СВЛ. Однако ДАТ на протяжении 1 года может идеально подходить всем пациентам с НС/ИМ БП ST без высокого риска кровотечения с учетом эффектов вторичной профилактики ДАТ, возможно, особенно после имплантации СВЛ. В то же время ограниченная пока база данных не поддерживает рекомендацию в пользу ДАТ дольше 1 года для всех пациентов, которым были имплантированы СВЛ [401, 404d, 404e]. Продленная ДАТ может быть целесообразной для пациентов с клиническими характеристиками, ассоциирующимися с повышенным риском тромбоза стента, такими как сахарный диабет или почечная недостаточность, или такими особенностями вмешательства, как имплантация нескольких стентов либо вмешательство на бифуркационном поражении. Данные, касающиеся относительных достоинств СВЛ по сравнению со стандартными металлическими стентами при лечении пациентов не по одобренным показаниям (таких, как большие с многососудистым заболеванием или ИМ), которые подвергаются более высокому риску и подвержены более частым событиям, а также идеальной продолжительности ДАТ таких пациентов, являются ограниченными и в настоящий момент недостаточными для отдельных выводов [401, 404d, 404e].

Из-за важности двухкомпонентной антитромботической терапии АСК и тиаенопиридином после имплантации стента, особенно если рассматривается СВЛ, клиническим врачам следует убедиться в том, что пациент может следовать предписаниям двухкомпонентной антитромботической терапии продолжительностью 1 год. Пациентов также следует проинструктировать о необходимости проконсультироваться со своим лечащим кардиологом перед прекращением любой антитромботической терапии, поскольку резкое прекращение ее может сопровождаться риском тромбоза стента — события, которое может привести к ИМ, или даже смерти [411]. Врачам других специальностей следует отложить плановые хирургические процедуры до истечения 12 мес после имплантации СВЛ [411]. Если хирургическое вме-

шательство должно быть выполнено быстрее, чем до истечения 12 мес, пациенту следует оставить поддерживающую терапию АСК и минимизировать перерыв в приеме тиаенопиридина [411].

В исследовании CURE, которое преимущественно включало медикаментозное лечение пациентов с НС/ИМ БП ST, снижение относительного риска событий достигало таких же масштабов (приблизительно 20%) в течение первых 30 дней после рандомизации, что и в течение последующих совокупных 8 мес [413]. Напротив, польза клопидогрела не была подтверждена в крупном исследовании с участием пациентов группы высокого риска, проходивших первичную профилактику [414].

Поскольку клопидогрел при добавлении к АСК увеличивает риск кровотечения во время крупного хирургического вмешательства, было рекомендовано отказаться от терапии клопидогрелом перед операцией elective КШ на срок от 5 [243] до 7 [376, 415] дней. Во многих больницах, где пациенты с НС/ИМ БП ST проходят быструю диагностическую катетеризацию в течение 24 ч после госпитализации, терапию клопидогрелом не начинают до тех пор, пока не становится ясно, что операция КШ не будет запланирована на следующие несколько дней. Тем не менее пациенты с нестабильной гемодинамикой должны получить клопидогрел или пройти немедленную ангиографию (см. рис. 7–9). Если предстоит немедленное ЧКВ, нагрузочная доза клопидогрела может быть дана пациенту на столе для катетеризации. Если ЧКВ не проводится, клопидогрел можно дать после катетеризации. Однако в тех случаях, когда клопидогрел дают до катетеризации и пациенту показано срочное хирургическое вмешательство, некоторый опыт позволяет предположить, что опытные хирурги могут выполнить “раннюю” операцию с приемлемым увеличивающимся риском кровотечения. Среди 2858 пациентов с НС/ИМ БП ST в регистре CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines — Может ли быстрая стратификация риска пациентов с нестабильной стенокардией пресечь неблагоприятные исходы при раннем выполнении рекомендаций Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца), подвергавшихся КШ, острую терапию клопидогрелом получили 30%, большинство из которых (87%) — в течение 5 дней после хирургического вмешательства. “Раннее” КШ после клопидогрела ассоциировалось со значительным увеличением частоты любых переливаний крови (ОШ 1,36 при 95% ДИ от 1,10 до 1,68) и потребности в 4 единицах крови и более (ОШ 1,70 при 95% ДИ от 1,32 до 2,1). При “раннем” КШ у пациентов, проходивших лечение с применением экстренной терапии клопидогрелом по сравнению с лечением без применения таковой показатели летальности были низкими (от 3 до 4%); не отмечалось различий по показателям смертности, повторного инфаркта или инсульта [394]. Информационно-методический Комитет убежден, что желательно и необходимо получение большего объема данных по общим относительным преимуществам против рисков проведения ранней операции коронарного шунтирования на фоне терапии клопидогрелом для того, чтобы сформулировать более информативные рекомендации относительно времени проведения хирургического вмешательства у пациентов с НС/ИМ БП ST.

Сульфинпиразон, дипиридазол, простаглицлин и аналоги простаглицлина не продемонстрировали пользы в условиях НС или ИМ БП ST и не рекомендованы. Блокаторы синтазы тромбосана и антагонисты рецепторов тромбосана A2 проходили оценку в условиях ОКС и не продемонстрировали преимущества по сравнению с АСК. В настоящий момент имеется ряд других анти-

тромботических препаратов, а другие являются предметом активного изучения. Сейчас предпочтительным тиенопиридином является клопидогрел из-за обширной доказательной базы, более быстрого начала действия, особенно после нагрузочной дозы [417, 418], и лучшего профиля безопасности, чем у тиклопидина [396].

Появились доказательства того, что между пациентами существует значительная вариабельность в реагировании на клопидогрел с широким спектром ингибирования агрегации тромбоцитов после определенной дозы [419]. Представляется, что пациенты со сниженной восприимчивостью к клопидогрелу подверга-

ются повышенному риску ишемических событий [420, 421]. Причины значительной вариабельности среди пациентов в реагировании на клопидогрел сейчас изучаются, но ведущими возможностями являются вариабельность абсорбции, генерация активного метаболита и взаимодействие между лекарственными препаратами. Приемы, позволяющие преодолеть низкую восприимчивость к клопидогрелу, могут включать увеличение дозы [422]. Однако еще предстоит разработать методы мониторинга низкой чувствительности к клопидогрелу и подходящую стратегию определения дозировок.

ЛИТЕРАТУРА

363. Antiplatelet Trialists' Collaboration Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients (published erratum appears in *BMJ* 1994;308:1540) *BMJ* 1994;308:81—106.
364. *Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J., Tracy R.P., Hennekens C.H.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men (published erratum appears in *N Engl J Med* 1997;337:356) *N Engl J Med* 1997;336:973—979.
365. *Lewis H.D.J., Davis J.W., Archibald D.G. et al.* Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study *N Engl J Med* 1983;309:396—403.
366. *Cairns J.A., Gent M., Singer J. et al.* Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial *N Engl J Med* 1985;313:1369—1375.
367. *Théroux P., Ouimet H., McCans J. et al.* Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina *N Engl J Med* 1988;319:1105—1111.
368. The RISC Group Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease *Lancet* 1990;336:827—830.
369. *Cohen M., Adams P.C., Parry G. et al.* Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial *Circulation* 1994;89:81—88.
370. *Gurfinkel E.P., Manos E.J., Mejail R.I. et al.* Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia *J Am Coll Cardiol* 1995;26:313—318.
371. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease *Lancet* 1996;347:561—568.
372. The CAPTURE Investigators Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study (published erratum appears in *Lancet* 1997;350:744) *Lancet* 1997;349:1429—1435.
373. The PARAGON Investigators International, randomized, controlled trial of lamifiban (a plateletglycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998;97:2386—2395.
374. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina *N Engl J Med* 1998;338:1498—1505.
375. Antithrombotics Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients *BMJ* 2002;324:71—86.
376. Plavix (clopidogrel) package insert. New York, NY: Sanofi-Synthelabo, 2002. Available at: <http://products.sanofi-aventis.us/plavix/plavix.html>.
377. *Sagar K.A., Smyth M.R.* A comparative bioavailability study of different aspirin formulations using on-line multidimensional chromatography *J Pharm Biomed Anal* 1999;21:383—392.
378. *Ferrari E., Benhamou M., Cerboni P., Marcel B.* Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis *J Am Coll Cardiol* 2005;45:456—459.
379. *McFadden E.P., Stabile E., Regar E. et al.* Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy *Lancet* 2004;364:1519—1521.
380. *Spertus J.A., Kettelkamp R., Vance C. et al.* Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry *Circulation* 2006;113:2803—2809.
381. New Information for Healthcare Professionals Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin. Available at: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ibuprofen_aspirinHCP.htm. Accessed January 8, 2007.
382. *Song K.H., Fedyk R., Hoover R.* Interaction of ACE inhibitors and aspirin in patients with congestive heart failure *Ann Pharmacother* 1999;33:375—377.
383. *Schrör K.* The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel *Platelets* 1993;4:252—261.
384. *Lai K.C., Lam S.K., Chu K.M. et al.* Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use *N Engl J Med* 2002;346:2033—2038.
385. *Chan F.K., Ching J.Y., Hung L.C. et al.* Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding *N Engl J Med* 2005;352:238—244.
386. *Leontiadis G.I., Sharma V.K., Howden C.W.* Systematic review and meta-analysis of proton pump inhibitor therapy in peptic ulcer bleeding *BMJ* 2005;330:568.
387. *Balsano F., Rizzon P., Violi F. et al.* The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial *Circulation* 1990;82:17—26.
388. *Love B.B., Biller J., Gent M.* Adverse haematological effects of ticlopidine Prevention, recognition and management. *Drug Saf* 1998;19:89—98.
389. CAPRIE Steering Committee A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) *Lancet* 1996;348:1329—1339.
390. *Bennett C.L., Connors J.M., Carwile J.M. et al.* Thrombotic

- thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel *N Engl J Med* 2000;342:1773—1777.
391. *von Beckerath N., Taubert D., Pogatsa-Murray G., Schomig E., Kastrati A., Schomig A.* Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) trial *Circulation* 2005;112:2946—2950.
 392. *Montalescot G., Sideris G., Meuleman C. et al.* A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial *J Am Coll Cardiol* 2006;48:931—938.
 393. *Patti G., Colonna G., Pasceri V., Pepe L.L., Montinaro A., Di S.G.* Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study *Circulation* 2005;111:2099—2106.
 394. *Mehta R.H., Roe M.T., Mulgund J. et al.* Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery *J Am Coll Cardiol* 2006;48:281—286.
 395. *Muller C., Buttner H.J., Petersen J., Roskamm H.* A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents *Circulation* 2000;101:590—593.
 396. *Bertrand M.E., Rupprecht H.J., Urban P., Gershlick A.H.* CLASSICS Investigators Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS) *Circulation* 2000;102:624—629.
 397. *Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J. et al.* Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study *Lancet* 2001;358:527—533.
 398. *Schleinitz M.D., Heidenreich P.A.* A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone *Ann Intern Med* 2005;142:251—259.
 399. *Kotani J., Awata M., Nanto S. et al.* Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2108—2111.
 400. *Lüscher T.F., Steffel J., Eberli F.R. et al.* Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications *Circulation* 2007;115:1051—1058.
 400. *Pfisterer M., Brunner-La Rocca H.P., Buser P.T. et al.* Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2584—2591.
 401. Food and Drug Administration. Circulatory System Devices Advisory Panel transcript for December 8, 2006 meeting. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/transcripts/2006-4253t2.rtf>. Accessed February 15, 2007.
 402. *Park D.W., Park S.W., Park K.H. et al.* Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up *Am J Cardiol* 2006;98:352—356.
 403. *Bavry A.A., Kumbhani D.J., Helton T.J., Borek P.P., Mood G.R., Bhatt D.L.* Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials *Am J Med* 2006;119:1056—1061.
 404. *Spaulding C., Daemen J., Boersma E., Cutlip D.E., Serruys P.W.* A pooled analysis of data comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents *N Engl J Med* 2007;356:989—997.
 - 404a. *Stone G.W., Moses J.W., Ellis S.G. et al.* Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents *N Engl J Med* 2007;356:998—1008.
 - 404b. *Mauri L., Hsieh W.H., Massaro J.M. et al.* Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents *N Engl J Med* 2007;356:1020—1029.
 - 404c. *Kastrati A., Mehilli J., Pache J. et al.* Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents *N Engl J Med* 2007;356:1030—1039.
 - 404d. *Maisel W.H.* Unanswered questions—drug-eluting stents and the risk of late thrombosis *N Engl J Med* 2007;356:981—984.
 - 404e. *Farb A., Boam A.B.* Stent thrombosis redux—the FDA perspective *N Engl J Med* 2007;356:984—987.
 - 404f. *Ellis S.G., Colombo A., Grube E. et al.* Incidence, timing, and correlates of stent thrombosis with the polymeric paclitaxel drug-eluting stent: a TAXUS II, IV, V and VI meta-analysis of 3,445 patients followed for up to 3 years *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1043—1051.
 405. *Steinhuyl S.R., Berger P.B., Mann III J.T. et al.* Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial *JAMA* 2002;288:2411—2420.
 406. *Steinhuyl S.R., Berger P.B., Brennan D.M., Topol E.J.* Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention *J Am Coll Cardiol* 2006;47:939—943.
 407. *van der Heijden D.J., Westendorp I.C., Riezebos R.K. et al.* Lack of efficacy of clopidogrel pre-treatment in the prevention of myocardial damage after elective stent implantation *J Am Coll Cardiol* 2004;44:20—24.
 408. *Fox K.A., Mehta S.R., Peters R. et al.* Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial *Circulation* 2004;110:1202—1208.
 409. *Gaspoz J.M., Coxson P.G., Goldman P.A. et al.* Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease *N Engl J Med* 2002;346:1800—1806.
 410. *Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. et al.* Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *Eur Heart J* 2002;23:1809—1840.
 411. *Grines C., Bonow R.O., Casey D. et al.* Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007;115:813—818.
 412. *Nordmann A.J., Briel M., Bucher H.C.* Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis *Eur Heart J* 2006;27:2784—2814.
 413. *Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al.* Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes *Circulation* 2003;107:966—972.
 414. *Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events *N Engl J Med* 2006;354:1706—1717.
 415. *Chu M.W., Wilson S.R., Novick R.J., Stitt L.W., Quantz M.A.* Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004;78:1536—1541.
 416. Ссылка удалена.

417. *Cadroy Y., Bossavy J.P., Thalamas C., Sagnard L., Sakariassen K., Boneu B.* Early potent antithrombotic effect with combined aspirin and a loading dose of clopidogrel on experimental arterial thrombogenesis in humans *Circulation* 2000;101:2823—2828.
418. *Helft G., Osende J.I., Worthley S.G. et al.* Acute antithrombotic effect of a front-loaded regimen of clopidogrel in patients with atherosclerosis on aspirin *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2316—2321.
419. *Serebruany V.L., Steinhubl S.R., Berger P.B., Malinin A.I., Bhatt D.L., Topol E.J.* Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals *J Am Coll Cardiol* 2005;45:246—251.
420. *Matetzky S., Shenkman B., Guetta V. et al.* Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction *Circulation* 2004;109:3171—3175.
421. *Wiviott S.D., Antman E.M.* Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story *Circulation* 2004;109:3064—3067.
422. *Gurbel P.A., Bliden K.P., Hayes K.M., Yoho J.A., Herzog W.R., Tantry U.S.* The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1392—1396.

Поступила 20.05.08

Вниманию авторов!

При направлении статьи в редакцию необходимо строго соблюдать следующие правила:

1. Если Вы высылаете в редакцию статью обычной почтой, необходимо прислать **распечатанный экземпляр статьи и ее электронную версию (дискета или диск)** по адресу: 117420, Москва, ул. Профсоюзная, д. 57, подъезд 3, “Издательский дом “Бионика”, журнал “Кардиология” или доставить лично по данному адресу, предварительно позвонив в редакцию по тел. (495) 332-02-47; 8-926-203-82-02.

Можно прислать статью по электронной почте по адресу: kruglova-cardio@mail.ru или kruglova@bionika.ru при этом соблюдая требования подготовки материала как в распечатанном виде (см. ниже), сопроводительные документы в этом случае можно отправить также по электронной почте или по факсу: (495) 332-02-47.

2. Статья должна сопровождаться официальным направлением из учреждения, в котором выполнена работа, иметь визу научного руководителя. **В этом направлении обязательно необходимо указать, что данная работа не была опубликована в другом издании.**

Кроме того, необходимы копии авторского свидетельства, удостоверения на рационализаторское предложение или разрешения на публикацию, если эти документы упомянуты в тексте статьи.

3. Статья должна быть напечатана на одной стороне, **весь текст через двойной интервал**, ширина полей 4 см — слева, 2 см — сверху, снизу и справа. Вначале пишутся инициалы и фамилии авторов, название статьи, учреждения, из которого она вышла. Фамилии авторов и выходные данные на русском и английском языках.

4. Статью должны подписать все авторы. Обязательно нужно указать фамилию, имя, отчество автора, с которым редакция будет вести переписку, его адрес (с почтовым индексом), электронный адрес, телефон, факс.

5. Объем оригинальной статьи может быть около 15 страниц машинописи, число рисунков и таблиц — не более 5–6.

6. К статье необходимо приложить **резюме** размером $\frac{1}{2}$ страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии авторов и название. В конце резюме нужно написать 3–5 ключевых слов статьи и сокращенное смысловое название статьи (до 5 слов).

7. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором. Изложение должно быть ясным, без длинных введений и повторений.

8. **Цитаты**, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены; в сноске необходимо указать источник, его название, год, выпуск, страницы.

9. **Все аббревиатуры (сокращения терминов), при первом упоминании обязательно должны быть написаны полностью кроме сокращений химических и математических величин. В статьях должна быть использована система единиц СИ.**

10. Специальные термины следует приводить **в русском переводе, и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в “собственной” транскрипции.** Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

11. Количество **иллюстраций** (фотографии, рисунки, чертежи, диаграммы) должно быть, безусловно, необходимым.

Фотографии должны быть контрастными, рисунки — четкими. На обороте каждой иллюстрации ставятся номер рисунка, “верх” и “низ”, в электронном варианте — над или под рисунком. Графики и схемы не должны быть перегружены текстовыми надписями. В электронном виде — можно присылать только в Excel и Power Point.

12. **Подписи к рисункам** даются на отдельном листе с указанием номера рисунка и к какой странице рукописи каждый из них относится; в тексте необходимо указать место рисунка.

В подписях приводится объяснение значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений.

13. Правила оформления таблиц

Для создания таблиц в электронном виде используйте вставку “Добавить таблицу”.

Каждый показатель должен располагаться в отдельной ячейке, а не в одной.

Таблицы должны быть компактными, иметь название.

Правильный вариант — через табуляцию.

АД, мм рт.ст.:		
САД ночное		
ДАД ночное		
САД дневное		
ДАД дневное		
ЧСС, уд/мин		

Неправильный вариант — через абзац.

АД, мм рт.ст.:		
САД ночное		
ДАД ночное		
САД дневное		
ДАД дневное		
ЧСС, уд/мин		

Материал таблицы не должен полностью дублироваться в тексте статьи или на графике.

Размерность величин следует указывать через запятую.

Все цифры, итоги и проценты (сумма процентных показателей должна составлять 100,0%) в таблицах должны быть тщательно выверены автором.

Таблица не должна содержать пустых ячеек (отсутствие данных должно отмечаться знаком “тире”, “нет данных” или специальным примечанием). Каждая строка и каждый столбец должны иметь название; необходимо указывать единицы измерения любого из показателей.

14. **Список литературы** должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке перечисляются все авторы, которые приводятся в тексте, **по мере цитирования**, не в алфавитном порядке.

В списке должны быть обязательно приведены: по книгам — фамилия автора и его инициалы, по сборникам — фамилия автора и его инициалы, название журнала, сборника, полное название статьи, год, номер и страницы от — до. В ссылки на Интернет необходимо включать всю информацию, как и в печатные ссылки, т.е. фамилии авторов, название и т.д.

В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы.

За правильность приведенных в литературных списках данных ответственность несут авторы.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии с приставленным списком литературы.

Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

15. **Редколлегия оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи.**

16. **Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, присылать нельзя.**

17. Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.