

ISSN 2010-6947

---

---



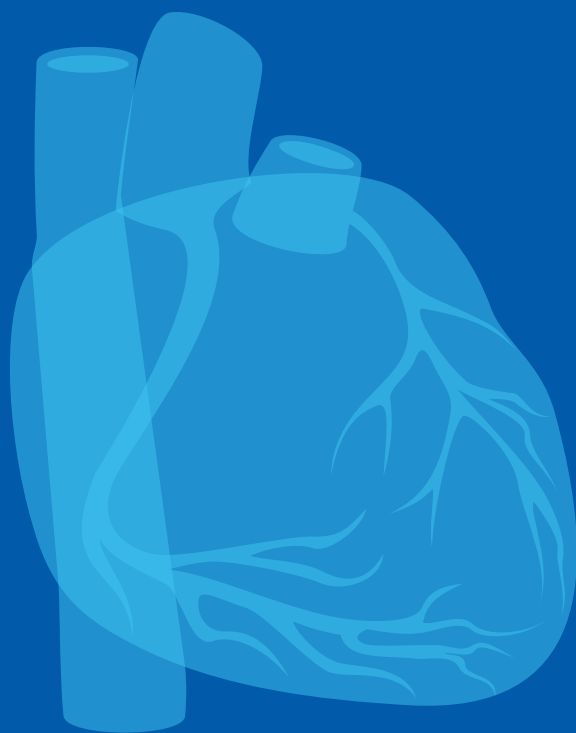
# O'ZBEKISTON

2012 № 3-4 (25-26)

# KARDIOLOGIYASI

---

---



---

---

## КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi  
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



# O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal  
2006-yilda tashkil etilgan

№ 3–4/2012  
(25–26)

# КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Основан в 2006 г.

№ 3–4/2012  
(25–26)

Учредитель – Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

2012 № 3–4 (25–26)

**Адрес редакции:**

Узбекистан, г. Ташкент, 100052,  
Мирзо-Улугбекский район, ул. Осие, д. 4.  
Телефоны: 8-998(71)237-38-16, 8-998(71)237-33-67  
Факс: 234-16-67  
E-mail: cardio@sarkor.com

Редакционная коллегия:

Главный редактор Р.Д. Курбанов  
Зам. глав. редактора А.Б. Шек  
Зам. глав. редактора Р.Ш. Мамутов  
Отв. секретарь Н.З. Срождинова  
Т.А. Абдуллаев  
А.Л. Аляви  
М.М. Зуфаров  
У.К. Камилова  
Ш.Б. Иргашев  
У.К. Каюмов  
А.Г. Курмуков  
Н.М. Мамасолиев  
Ш.М. Рахимов  
Р.И. Усманов  
Н.У. Шарапов

Редакционный совет:

А.Г. Гадаев (Ташкент)  
В.А. Джалалова (Самарканд)  
А.К. Джусипов (Алматы)  
Н.У. Закиров (Ташкент)  
З.Р. Зуннунов (Термез)  
С.Д. Искандерова (Ташкент)  
Б.А. Магруппов (Ташкент)  
Н.А. Мазур (Москва)  
А.С. Джумагулова (Бишкек)  
А.А. Раимжанов (Фергана)  
З.Я. Рахимов (Душанбе)  
А.М. Сагиров (Ургенч)  
С.Ю. Турсунов (Андижан)  
А.И. Ходжаев (Ташкент)  
Н.М. Юлдашев (Ташкент)  
З.З. Юнусов (Ташкент)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации. Рег. № 0024.

ISSN 2010–6947

Подписано в печать 20.12.2012. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная.  
Усл. п.л. 14,0. Тираж 700. Заказ №676.

---

*Выражаем искреннюю признательность всем нашим коллегам в Узбекистане и СНГ,  
принимавшим активное участие в выпуске номера журнала.*

Дизайн и печать ДП «Niso poligraf». 100182, г. Ташкент, ул. Х. Байкаро, 51.



## СОДЕРЖАНИЕ

№ 3/2012

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- О совершенствовании специализированной кардиологической службы в свете проводимых реформ в системе здравоохранения. Курбанов Р.Д. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан ..... 5
- Взаимосвязь полиморфизма гена АПФ с предикторами неблагоприятного прогноза после перенесенного инфаркта миокарда. Кеворкова Ю.Г., Муллабаева Г.У. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан..... 10
- Влияние высоких доз Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот на показатели вариабельности сердечного ритма у больных острым инфарктом миокарда. Нурбаев Т.А., Пирназаров М.М., Никишин А.Г. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан..... 14
- Сравнительная эффективность длительной терапии рамиприлом и эпросартаном по влиянию на процессы ремоделирования левого желудочка и уровень толерантности к физической нагрузке у больных инфарктом миокарда. Закиров Н.У., Мамедова С.Т., Кеворкова Ю.Г., Киличев А.А., Курбанов Р.Д. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан ..... 21
- Качество жизни у больных дилатационной кардиомиопатией. Исаханова П.Н., Зияев Ю.Н., Кенжаев М.Л., Назарова М.Х., Набиев А.А. Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Узбекистан..... 26
- Сравнительное исследование особенностей состояния липидного обмена, функционального состояния и коронароангиографии у больных нестабильной стенокардией с дислипидемией IIА и IIВ типа. Эшпулатов А.С., Бекметова Ф.М., Курбанов Р.Д., Шек А.Б., Юлдашев Н.П., Фозилов Х.Г. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан ..... 28
- Оценка структурно-функционального состояния миокарда у больных стабильной и нестабильной стенокардией. Чарыев Х.Э., Аллабердиева Б.А., Аннаныязова С.А., Алтыбаев С.А. Госпиталь с научно-клиническим центром кардиологии; Международный медицинский центр, г. Ашгабат, Туркменистан..... 33
- Хоразм вилоятда гипертония касалигидан бирламчи ногиронликнинг таркалишидаги айрим хусусиятлар. Абдуллаев И.К., Рузметов Б.Ш. (ТТА Урганч филиали) ..... 36
- Сравнительное изучение эффективности нового отечественного гиполипидемического препарата курцетин при раздельном и комбинированном применении со статинами у больных стабильной стенокардией напряжения. Хашимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан ..... 39

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

- Изучение гиполипидемического, антиоксидантного и мембраностабилизирующего действия экстрактов, выделенных из семян овса и листьев арчи туркестанской, при экспериментальном атеросклерозе. Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан ..... 44
- Оценка гиполипидемической эффективности сочетанного применения симвастатина с экстрактом, выделенным из семян овса, при экспериментальном атеросклерозе. Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан..... 47

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Бифуркационные поражения коронарных артерий – «Гордиев узел» для интервенционных кардиологов? Фозилов Х.Г., Утениязова Х.К., Эшпулатов А.С., Рахимова Ю.К., Гафурова А.Ф. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан ..... 50



## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Еще раз об эффективности кордарона в практике врача-кардиолога. *Азимова Н.А., Тригулова Р.Х., Шукуров Р.Т., Ташкенбаева Н.Ф. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*..... 56

## № 4/2012

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Антигипертензивная эффективность и влияние на метаболические нарушения телмисартана у больных эссенциальной гипертонией. *Хамидуллаева Г.А., Хафизова Л.Ш., Шакирова Н.Ш., Каримова Б.Ш. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан* ..... 62
- К вопросу эпидемиологии мозгового инсульта в Кыргызской Республике. *Кудайбергенова Н.Т. Кыргызский научно-исследовательский институт курортологии и восстановительного лечения, г. Бишкек, Кыргызская Республика* ..... 65
- Ранние предикторы дисфункции почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Рашидова Г.Б. Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации; Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан*..... 69
- Динамика показателей СМАД и ЭхоЭС у больных артериальной гипертензией с хроническими цереброваскулярными осложнениями под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии в сочетании с Нимодипином. *Сарманов Ф.А., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*..... 73
- Предикторы внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Чарыев Х.Э., Аллабердыева Б.А. Госпиталь с научно-клиническим центром кардиологии, г. Ашгабат, Туркменистан*..... 78
- Оценка выраженности дислипидемии и характера поражения коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца. *Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Ганиев А.А., Эшпулатов А.С., Фозилов Х.Г. Республиканский специализированный центр кардиологии, г.Ташкент, Узбекистан*..... 81
- Оценка состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы и печеночных ферментов при экспериментальном атеросклерозе на фоне длительного введения экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской. *Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И. Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан* ..... 85

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Эволюция методов лечения желудочковых аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти. *Моисеев С. В. Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В.Ломоносова* ..... 88
- Биоаналоги низкомолекулярных гепаринов: сходство в обмен на эффективность! ..... 95
- О подходах к выбору антиагрегантов для двойной антитромбоцитарной терапии острого коронарного синдрома. *И.С.Явелов. Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова* ..... 102

## ИНФОРМАЦИЯ

- Правила оформления статей ..... 112

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ  
В СВЕТЕ ПРОВОДИМЫХ РЕФОРМ В СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КУРБАНОВ Р.Д.

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

Вторая половина XX века во всем мире ознаменовалась бурным ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности: во всех экономически развитых странах сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) прочно занимали первое место в общей структуре смертности населения, велики были и трудовые потери, связанные с временной нетрудоспособностью и инвалидизацией населения. В связи с этим с 1975 г. была создана единая кардиологическая служба, что было вызвано необходимостью разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики ССЗ с целью снижения заболеваемости, смертности и инвалидизации населения. Одним из основных достижений создания кардиослужбы следует признать, что госпитальная летальность от острого инфаркта миокарда снизилась с 30–40% до 11–12% и стабилизировалась на этом уровне.

Сравнительный анализ смертности от болезней системы кровообращения среди лиц трудоспособного возраста (на 100 тыс. трудоспособного населения в возрасте 25–64 лет в год) показывает, что Узбекистан среди стран СНГ занимает 8-е место (среди женщин–121,3, среди мужчин вдвое больше–220,7), смертность существенно меньше, чем в РФ (241,9 и 762,8 на 100 тыс. населения), в Казахстане (252,2 и 672,3), Украине, Белоруссии, однако существенно выше, чем в европейских странах, таких как Германия, Франция, Швеция и др. (37,0 и 107,4 и т.д. на 100 тыс. населения). Также вызывает тревогу ежегодный рост относительных показателей общей смертности от ССЗ среди населения республики, в частности, с 59,1% (82036 человек) в 2008 г. до 59,3% (79239 человек) в 2009 г.

При этом в республике умершие от последствий артериальной гипертензии (АГ) в 2009 г. составили 14 032 (17,7%), от ИБС–39 678 (50,1%) и от ЦВЗ–16 486 (20,8%). Следовательно, ИБС у нас становится причиной половины всех случаев смерти больных с кардиоваскулярной патологией, АГ и мозговой инсульт–более 1/3 случаев.

В то же время в 70-х годах прошлого века обнаружилась выраженная тенденция снижения распространения факторов риска (ФР): артериальной гипертензии (АГ), курения и гиперхолестеринемии и последовавшей за этим снижением или наблюдавшейся одновременно с ним смертности от ССЗ, в первую очередь–в США, Канаде, Великобритании, Австралии. В конце 70-х–80-х годов эти тенденции в Европе стали повсеместно четко выраженными. Анализ показал, что снижение смертности от ССЗ наблюдалось в результате отказа от курения и нерационального питания, а также контроля уровня АД и гиперхолестеринемии.

Большие популяционные исследования медикаментозного снижения таких ФР, как АГ и гиперхолестеринемия, проводившиеся двойным слепым методом в 70-е годы, продемонстрировали возможность снижения общей и ССЗ смертности за счет такого воздействия. Так, например, контроль артериального давления позволяет снизить риск развития хронической сердечной недостаточности на 50%, инсультов–40%, ИБС–30%, снижение уровня холестерина позволяет уменьшить смертность и риск инфаркта миокарда 25–40%, борьба с курением–на 35–40%.

Следует отметить также, что по данным проекта MONICA наблюдаемое в развитых странах Европы снижение смертности от ИБС примерно на 2/3 объясняется уменьшением уровня заболеваемости ИБС благодаря успешной борьбе с факторами риска и только на 1/3–улучшением выживаемости больных ИБС в связи с усовершенствованием подходов к лечению этого заболевания. Это, подчеркивает огромную важность мероприятий первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Как известно, в настоящее время «Стратегия борьбы с факторами риска» согласно рекомендациям ВОЗ включает в себя следующие направления:

1. Популяционная стратегия: мероприятия, направленные на повышение образовательного уровня населения, формирование у людей уста-



новки на здоровый образ жизни и создание условий для его реализации. Это, в первую очередь, государственная политика по охране здоровья населения, экономическая политика, а также система использования средств массовой информации.

2. Стратегия «высокого риска»: выявление лиц с высоким уровнем риска развития болезни и их коррекция. Эти мероприятия являются сугубо медицинскими и требуют специальной подготовки медицинского персонала по методам выявления и профилактики.

3. Вторичная профилактика: раннее выявление, лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Анализ ситуации в нашей республике показывает, что основные закономерности, определяющие ситуацию с ССЗ, следующие:

1. Сохраняющаяся высокая смертность и инвалидизация от ССЗ среди населения республики.

2. Высокая заболеваемость и распространенность ФР развития ССЗ среди населения.

3. Малоэффективная работа врачей первичного звена здравоохранения по профилактике и лечению ССЗ, которая во многом объясняется:

– недостаточной активностью врачей амбулаторно-поликлинического звена в выявлении и профилактике факторов риска;

– низкой приверженностью больных к лечению и населения к ведению здорового образа жизни.

4. Высокий процент повторных госпитализаций, низкий охват стандартами лечения в стационарах республики.

5. Недостаточное проведение высокотехнологичных вмешательств, таких как коронарография с ангиопластикой и стентированием, хирургическое лечение аритмий, аорто-коронарное шунтирование и др.

6. Низкий охват санаторным этапом реабилитации больных, перенесших ОИМ, мозговой инсульт и операции на сердце.

Республиканский специализированный центр кардиологии является головным учреждением вертикального управления кардиологической службой.

Областные кардиологические диспансеры и филиалы РСЦК являются основными организационно-методическими и лечебно-диагностическими центрами на местах, и от успешности их функционирования зависит состояние оказания кардиологической помощи населению нашей республики.

На 01.01.2012 г. в республике функционируют 2 филиала РСЦК (Хорезмская и Кашкадарьинская область) и 10 областных кардиологических диспансеров (ОКД). Существенно улучшается их материально-техническая база: Сурхандарьинский областной диспансер укреплен кадрами из РСЦК, ведутся ремонтные работы; Наманганский диспансер вновь размещен на своем прежнем месте после реконструкции; в Ургенском филиале после

капитального ремонта функционирует отделение кардиохирургии; в Наманганском ОКД отделение хирургии готовится к открытию. Наконец, в Навоийской области выделен участок и подготовлена проектно-сметная документация для реконструкции под ОКД. Решается важный вопрос о воссоздании полноценно функционирующего диспансера в Андижанской области, стационарное отделение которого было передано областной многопрофильной больнице.

Благодаря поддержке Министерства здравоохранения и областных отделов здравоохранения улучшается материально-техническая база кардиослужбы. В РСЦК за счет средств госбюджета в 2010 г. закуплена кардиоангиографическая система, вслед за РСЦХ им. акад. В.В. Вахидова и РНЦЭМП, в РСЦК с 2010 г. успешно освоены коронарография и ангиопластика со стентированием. Выдающимся шагом для развития кардиологии и кардиохирургии в Узбекистане стало создание центра кардиохирургии на базе РСЦХ, где имеются уникальные возможности для успешного развития интервенционных вмешательств и аорто-коронарного шунтирования.

Вместе с тем потребность населения республики Узбекистан в квалифицированной кардиохирургической помощи в несколько раз превышает существующие возможности. В республике только в двух центрах осуществляется кардиохирургическая помощь, включая аорто-коронарное шунтирование, тогда как расчетная потребность в АКШ достигает 1000 на 1 миллион населения. По данным статистических исследований, в Российской Федерации кардиохирургическая помощь в 2006 г. оказывалась в 142 медицинских учреждениях, что является недостаточным, поскольку обеспеченность населения различными видами помощи при этом составила: при приобретенных пороках сердца – 26,7%; при ишемической болезни сердца – 14,6%; при нарушениях ритма сердца – 34,3% (Ботнарь Ю.М., Москва, 2009 г.). В настоящее время кардиохирургические отделения созданы при всех ведущих кардиологических центрах СНГ (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Волгоград, Саратов, Томск, Тюмень, Пермь, Екатеринбург, Киев, Минск, Астана и др.).

В настоящее время в завершающей стадии находится проект KFW-банка по дооснащению Центра современным кардиологическим оборудованием на 3 миллиона евро. При поддержке Минздрава завершаются ремонтно-строительные работы по созданию отделения кардиохирургии на 5 этаже 4 корпуса. Созданы отделения кардиохирургии в Хорезмском филиале и Наманганском ОКД, где также планируется закупка кардиоангиографических систем, что расширит возможности оказания высокотехнологичной помощи населению. В Бухарском ОКД закуплены системы Холтеровского



мониторирования ЭКГ, стресс-система, за счет зарубежных грантов закуплено оборудование для Сурхандарьинского ОКД системы Холтеровского мониторинга ЭКГ, биохимический автоанализатор и др. Вместе с тем оснащенность некоторых ОКД и кардиологических отделений не полностью соответствует стандартам диагностики. В 6 ОКД отсутствуют ЭхоКГ, в 3–ВЭМ, в 6–биохимические анализаторы. В районных ЛПУ функциональная диагностика ССЗ ограничена одним снятием ЭКГ и общим клиническим анализом.

Анализируя деятельность кардиослужбы необходимо подчеркнуть тот факт, что клиническая составляющая деятельности кардиослужбы не должна заслонять основное направление ее деятельности–организацию профилактических мероприятий на местах. В этом плане есть положительные примеры: в Хорезмском филиале РСЦК организованы акции по увеличению охвата населения контролем основных факторов риска–повышенного АД, уровня холестерина. Организовано измерение АД в общественных местах, выпущены красочные буклеты, пропагандирующие здоровый образ жизни, отказ от курения, контроль за холестерином, избыточной массой тела и др. фактора риска.

В последние 5 лет, благодаря активным осмотрам, в республике ежегодно увеличивается выявляемость больных АГ на 3–5% в год. Однако, этого недостаточно. Как свидетельствуют результаты исследований отдела эпидемиологии и профилактики ССЗ РСЦК, распространенность АГ среди взрослой популяции составила 35,7%, в том числе среди мужчин–28,1%, женщин–40,6%.

**Показатели заболеваемости** основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на 100 тыс. взрослого населения на 01.01.2012 г. составили 2364,3 (в 2007 г.–2248,8) в т.ч. ГБ–680,5 (2007 г.–607,0); ИБС–299,7 (в 2007 г.–279,3). Рост показателей заболеваемости основными сердечно-сосудистыми заболеваниями свидетельствует об активизации процесса их выявления в условиях амбулаторно-поликлинического звена: в Андижанской области этот показатель вырос с 1392,2 в 2007 г. до 1919,6 в 2012 г.; Бухарской–с 2584,0 до 2599,8; Кашкадарьинской–с 2344,2 до 2937,6; Навоийской–с 1801,0 до 2476,5; Самаркандской–с 1302,2 до 1709,4; Ферганской–с 3016,5 до 3114,1; Хорезмской–с 4198,4 до 4413,2; в Республике Каракалпакстан–с 1565,5 до 1852,4; **по Узбекистану–с 2310,2 до 2364,3.**

С другой стороны, в ряде областей по сравнению с 2007 г. отмечалось снижение показателя заболеваемости. В Джизакской области показатель заболеваемости снизился с 2636,8 до 1510,0; Наманганской–с 3359,9 до 2336,4; Сурхандарьинской–с 2819,1 до 2100,2; Сырдарьинской–с 1770,7 до 1196,8; в Ташкентской–с 2097,4 до 1995,8.

**Показатели болезненности** основными сердечно-сосудистыми заболеваниями по Республике на 100 тыс. взрослого населения на 01.01.2012 г. составили–7761,6 (в 2007 г.–7051,9), в т.ч. ГБ–3064,2 (в 2007 г.–2620,3); ИБС–1539,1 (в 2007 г.–1324,0), что свидетельствует об увеличении охвата диспансерным наблюдением больных кардиологического профиля.

Вместе с тем снижение показателей болезненности отмечалось в Сурхандарьинской–3759,8 (в 2007 г.–5353,0); Наманганской–5282,6 (в 2007 г.–11396,6) областях и в Республике Каракалпакстан–5499,4 (в 2007 г.–5931,9), что свидетельствует о недостаточном охвате диспансерного наблюдения больных кардиологического профиля.

Показатели диспансерного учета больных основными сердечно-сосудистыми заболеваниями на 100 тыс. взрослого населения по республике составили 5164,4 (в 2007 г.–4966,9).

Одним из основных показателей деятельности специализированной кардиологической службы является летальность от острого инфаркта миокарда (ОИМ). По данным официальной статистики за 2011 г. пролечено в стационарах республики 13029 больных острым инфарктом миокарда, что на 4619 больных больше, чем в 2007 г. (8410). Летальность от ОИМ составила 11% (в 2007 г.–11,3%). Высокие показатели летальности в Наманганской, Навоийской, Сурхандарьинской областях, соответственно 22,2, 18,4 и 13,7%. Низкие показатели в Ташкентской–7%, Ферганской–8,1% и Хорезмской–8,1% областях.

Последние статистические данные указывают на снижение летальности от ОКС в странах Евросоюза: США, Канады, Финляндии и др. Например, летальность от острого коронарного синдрома в течение 28 суток среди мужчин 25–64 лет в Москве на 50% выше, чем в Белфасте или Каталонии (Испания). В Польше, например, быстро поняли, что проводить коронарное стентирование при остром инфаркте выгодно всем: увеличивается продолжительность жизни, значительно снижаются затраты на потерю трудоспособности. Польша делает ежегодно 60 тысяч коронарных стентирований, что позволяет снизить инвалидизацию и смертность.

Регистр случаев ОКС/ОИМ в Мирзо-Улугбекском районе г. Ташкента показал, что летальность в течение 28 дней составляет 24,1%. При этом в группе больных с полным соблюдением стандартов лечения летальность за полгода не превышала 2%, в то время как отсутствие хотя бы одной группы препаратов, соответствующих стандартам лечения ОКС/ОИМ, повышало риск смерти в 3,4 раза, а отсутствие 2-х и более–в 7,5 раз.

Кардиологическая помощь в областях оказывается областными кардиологическими диспансерами, филиалами РНЦЭМП, кардиологическими койками терапевтических отделений, кардиологи-



ческими кабинетами семейных поликлиник, СВП, кардиологическими бригадами скорой медицинской помощи.

Коечный фонд кардиологических диспансеров составил на 01.01.2012 г. 1040 койки (в 2007 г. – 1168 койки). Уменьшение коечного фонда по сравнению с 2007 г. объясняется закрытием стационарного отделения Андijanского ОКД в связи с преобразованием его в многопрофильный областной центр. Мощность филиалов РСЦК и областных кардиологических диспансеров (ОКД), в разрезе областей, колеблется от 60 коек в Джизакском, Сырдарьинском и Сурхандарьинском ОКД до 160 коек в Самаркандском. В стационарах филиалов РСЦК и ОКД за 2011 г. пролечено 34068 больных, которыми проведено 292 тыс. койко-дней.

Работа кардиологической койки ОКД в среднем составила 295,9 дней в году (в 2007 г. – 270,1) при средней длительности пребывания больного 8,9 койко-дня. Наименьшая нагрузка на койку отмечалась в Ташкентском ОКД – 201,1, в остальных ОКД кардиологические койки работали с достаточной нагрузкой.

Анализ коечного фонда кардиологической службы ЛПУ Республики показал, что число кардиологических коек в 2011 г. составило 3297 (в 2007 г. – 3429 коек). На кардиологических койках в 2011 г. пролечено 135,3 тыс. больных (в 2007 г. 115,9 тыс.) при средней длительности пребывания 8,9 койко-дней, оборот койки составил – 40,9. Обеспеченность специализированными койками на 10 тыс. взрослого населения составляет 1,8. Кардиологическая койка работала достаточно интенсивно, 363 дня в году (в 2007 г. – 311,3 дня).

В ЛПУ кардиологической службы республики количество штатных единиц составило 744,75 штатных врачебных должностей (в 2007 г. – 742,75), из которых 703,05 (94,4%) заняты 678 физическими лицами. Коэффициент совместительства составил 1,0. Наименьшее количество штатных должностей в Навоийской – 14,75, Сырдарьинской – 25,75 и Джизакской – 31,25 областях, а наиболее укомплектованы Сурхандарьинская (68,1), Сырдарьинская (82,5) и Ташкентская (86,8) области.

Укомплектованность врачами кардиологами ОКД – 94,5%, и их категоричность составляет 85,9%, однако в некоторых районных ЛПУ и поликлиниках кардиологическая помощь оказывается терапевтами. В системе кардиослужбы работает 13 докторов и 49 кандидатов наук.

Первичным элементом специализированной службы в амбулаторно-поликлинических учреждениях являются кардиологические кабинеты, призванные организовать активное выявление больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, решать диагностические вопросы и оптимизацию лечения. На 01.01.2012 г. в ЛПУ республики функционируют 380 кардиологических кабинетов

(в 2007 г. – 371). Число посещений в кардиологических кабинетах выросло до 2616,5 тыс. (в 2007 г. – 2436,9 тыс.).

За последнее время увеличилось число кабинетов функциональных исследований: на 01.01.2012 г. функционирует 3180 кабинетов ЭКГ, где снято 3953,7 тыс. электрокардиограмм (в 2007 г. – 3235 тыс.), проведено 1759 ВЭМ-исследований. По сравнению с 2007 г. увеличилось на 188 и составило 631 количество кабинетов УЗИ, где проведено 12 473 исследований сердечно-сосудистой системы. Следует отметить, что ультразвуковые исследования сердечно-сосудистой системы в регионах проводятся неравномерно: наименьшее количество УЗИ-исследований проводится в Ташкентской, Сурхандарьинской, Джизакской областях.

Во исполнение Приказа МЗ РУз №347 от 20.11.2009 г. «О головном специализированном учреждении» в РСЦК организована подготовка кадров для кардиослужбы республики:

– С 2003 года в РСЦК осуществляется подготовка кадров по клинической ординатуре. На сегодняшний день всего подготовлено 112 кардиологов для г. Ташкента и регионов. В настоящее время на базе РСЦК обучаются 36 клинических ординаторов первого и второго года обучения.

– С 2011 года в РСЦК совместно с ТашИУВ организованы курсы по повышению квалификации. Было организовано 4 тематических цикла: Клиническая кардиология; Основы функциональной диагностики в кардиологии; Неотложная кардиология; Эхо-кардиография. Программа лекционных и учебных занятий согласована с ТашИУВ и утверждена Минздравом РУз. В 2011 г. обучение в РСЦК прошли 62 врача, в основном по циклам: клиническая кардиология – 22, функциональная диагностика – 17, неотложная кардиология – 13 и 10 по эхокардиографии. За три квартала 2012 г. обучение в РСЦК прошли 49 врачей (19 – по клинической кардиологии, по 9 – по неотложной кардиологии и функциональной диагностике и 12 по эхокардиографии).

– Разработаны программы и регулярно проводятся «Школа по артериальной гипертензии», «Школа по аритмологии и сердечной недостаточности» с приглашением врачей-кардиологов и врачей амбулаторно-поликлинического звена в г. Ташкенте и Ташкентской области. Всего проведено отдельно по каждому району г. Ташкента 12 школ с приглашением врачей кардиологов и врачей ВОП.

– С приглашением ведущих кардиологов России проведены 6 научно-практических конференций по актуальным вопросам кардиологии.

– Проведены 48 научно-практических конференций и 5 ежегодных научно-практических конференций на базе РСЦК с участием врачей-кардиологов, врачей ВОП.



С целью изучения состояния кардиологической службы в областях республики, внедрения единых стандартов диагностики и лечения кардиологических больных назначены кураторы из числа ведущих специалистов РСЦК, которые согласно графику выезжают в прикрепленные регионы для оказания организационно-методической помощи.

В заключение следует отметить, что в Узбекистане, по сравнению с рядом стран СНГ (Россия, Украина, Казахстан и др.), отмечается более низкий уровень смертности от болезней системы кровообращения среди лиц трудоспособного возраста (25–64 года), однако, смертность существенно выше, чем в европейских странах, таких как Германия, Франция, Швеция и др. При этом смертность среди мужчин в трудоспособном возрасте в 2 раза выше, чем среди женщин. В структуре смертности ИБС является причиной половины всех случаев смерти больных с кардиоваскулярной патологией, АГ и мозговой инсульт – более 1/3 случаев.

Хотя в последние годы отмечена тенденция к снижению смертности как среди мужчин, так и среди женщин, в республике показатели заболеваемости и болезненности существенно ниже, чем истинная распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди населения по данным эпидемиологических исследований, проведенных отделом эпидемиологии и профилактики РСЦК МЗ РУз. По результатам проведенных исследований среди населения выявлена высокая распространенность факторов риска ССЗ: АГ, курение, нарушения липидного обмена. Поэтому профилактика ФР может существенно снизить бремя ССЗ и способствовать снижению инвалидизации и смертности среди трудоспособного населения. Это подтверждается опытом многих стран, в которых за последние 30 лет произошло значительное снижение уровней факторов риска ССЗ среди населения, что в последующем привело к снижению смертности от этих заболеваний.

Одновременное повышение эффективности лечения согласно международным стандартам, мер вторичной профилактики также будут способствовать снижению летальности от ОИМ и других ССЗ, однако этот путь является менее эффективным и требует больших финансовых затрат. Поэтому в комплексе мероприятий по снижению сер-

дечно-сосудистой заболеваемости и смертности необходимо осуществлять пилотные профилактические исследования, как подготовительные к созданию комплексной долгосрочной программы профилактики ССЗ и неинфекционных заболеваний в будущем.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В Узбекистане создана и укрепляется материально-техническая база кардиологической и кардиохирургической службы.
2. Одним из показателей деятельности кардиослужбы и первичного звена здравоохранения является увеличение выявляемости и охвата диспансерным учетом больных ССЗ. Однако, по данным эпидемиологических исследований, показатели заболеваемости и болезненности существенно меньше, чем истинная распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди населения.
3. Активизация выявления факторов риска ССЗ и организация профилактических мероприятий с учетом опыта международных программ является основной задачей здравоохранения, с участием кардиологической службы и центра здоровья с его филиалами.
4. В республике под головным руководством РСЦХ имени акад. В.В. Вахидова внедряются и дальше будут развиваться современные высокотехнологичные методы интервенционной кардиологии и кардиохирургии.
5. В свете реструктуризации здравоохранения необходимо поручить РСЦК, совместно с лечебным отделом Минздрава, внести предложения по оптимизации кардиологических коек и кадров.
6. Существуют проблемы с реабилитацией растущего количества больных, перенесших ОИМ, мозговой инсульт и операции на сердце, в связи с недостаточным числом учреждений этого профиля в г. Ташкенте и регионах. Проведение пилотных профилактических вмешательств по выявлению и устранению факторов риска в отдельно взятых районах и регионах могло бы способствовать накоплению опыта для разработки национальных профилактических программ (программа Здоровье-3).

**ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПФ С ПРЕДИКТОРАМИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА****КЕВОРКОВА Ю.Г., МУЛЛАБАЕВА Г.У.***Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

**С**ердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной инвалидности и смертности в экономически развитых странах. По данным ВОЗ, от сердечно-сосудистых заболеваний в мире ежегодно умирает 17,5 млн. человек. У половины из них смерть наступает в результате ишемической болезни сердца (ИБС), одним из наиболее грозных осложнений которой является инфаркт миокарда (ИМ) [1]. Последнее десятилетие ученые обращают особое внимание на генетические факторы развития заболеваний, в том числе вызывает интерес вопрос о генетической предрасположенности к ИБС. Одним из перспективных подходов для выявления групп повышенного риска развития ИБС, прогноза течения заболевания и развития осложнений является анализ полиморфизма генов-кандидатов для развития ИБС.

ИБС генетически гетерогенна. Это значит, что в ее патогенез вовлечены белки и ферменты, кодируемые различными генами, которые получили название генов-кандидатов. Поскольку современные научные работы доказывают принципиально важную роль дисбаланса в системе ренин-ангиотензин-альдостерона (РААС) в патогенезе коронарного атеросклероза, одним из генов-кандидатов ИБС считается ген АПФ [2]. В ряде работ подтверждена взаимосвязь полиморфизма гена АПФ с развитием ИМ.

Ангиотензин-превращающий фермент, осуществляющий превращение ангиотензина I в ангиотензин II, является одним из основных компонентов РААС. Ген АПФ локализован в 17 хромосоме, кластере 17q23. Структурный полиморфизм гена АПФ выявлен достаточно давно и имеет строго определенное функциональное значение, в связи с чем его роль в генезе сердечно-сосудистого ремоделирования лучше изучена и обсуждается наиболее активно. Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований в 16 интроне гена и получил название I/D (инсерционно-делеционного) полиморфизма. I/D полиморфизм гена АПФ не является структурным, а, по-видимому, изменяет экспрессию гена, приводя к изменению активности АПФ. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего АПФ (от 14 до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента. Наибольшая активность АПФ, соответственно, отмечается у лиц с DD-генотипом, что приводит к бо-

лее высокой скорости превращения ангиотензина I в ангиотензин II. Исходя из этого, можно ожидать, что у лиц с DD-генотипом повышен риск развития ряда заболеваний, в основе патогенеза которых лежит гиперактивация РААС, и, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний [3]. И действительно, в многочисленных исследованиях выявлена ассоциация между I/D-полиморфизмом гена АПФ и развитием ряда сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Так, было показано, что у лиц с DD-генотипом артериальная гипертензия (АГ) встречается чаще, чем у лиц с генотипами ID и II [2]. Кроме того, у пациентов с АГ с генотипом DD быстрее развивается гипертрофия левого желудочка [4]. Имеется большое количество исследований, подтверждающих повышенный риск инфаркта миокарда (как первичного, так и повторного) у лиц с DD-генотипом, особенно у пациентов с факторами риска (курение, мужской пол и т.д.) [5, 6]. Кроме того, частота рестеноза после стентирования коронарных сосудов также выше у больных с DD-генотипом [3].

**Цель нашего исследования.** Изучение взаимосвязи I/D-полиморфизма гена АПФ с предикторами неблагоприятного прогноза после перенесенного ИМ.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 97 пациентов мужского пола с первичным Q-волновым инфарктом миокарда в возрасте от 25 до 75 лет (средний возраст  $53 \pm 9,5$  лет).

Диагноз ИМ ставили на основании критериев АНА/ESC 2001 г. с помощью современных инструментальных и биохимических методов, включая ЭКГ в 12 отведениях, эхокардиографию, общий и биохимический анализ крови, определение показателей липидного спектра и маркеров воспаления. В работу не включались больные с наличием в анамнезе перенесенного ИМ, ИМ без зубца Q, реваскуляризирующими вмешательствами на коронарных артериях, с декомпенсированным сахарным диабетом, отсутствием устойчивого синусового ритма, нарушением синоаурикулярной или атриовентрикулярной проводимости, гипертермией, а также с наличием хронических заболеваний в стадии декомпенсации (тяжелая дыхательная, почечная или печеночная недостаточность) и онкологическими заболеваниями.

Всем больным на 10–14-е сутки (в среднем на 11-е сутки) от начала заболевания проводилось эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование по



стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Определялись следующие ЭхоКГ-показатели: конечный диастолический (КДР) и конечно-систолический (КСР) размеры левого желудочка (ЛЖ) и их индексированные значения (иКДР, иКСР), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ вычислялись по методу площадь-длина в В-режиме из четырехкамерной позиции по формуле  $VE/A=0,85 \cdot S2/L$ , где S – планиметрически измеренная площадь ЛЖ, L – продольный размер ЛЖ в систоле и диастоле, а также их индексированные значения (иКДО, иКСО). Для оценки систолической функции ЛЖ рассчитывали фракцию выброса ЛЖ (ФВ). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле Devereux и соавт., с последующим вычислением индекса ММЛЖ.

В те же сроки проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы с помощью системы Холтеровского мониторирования «CardioSens+» (ХАИ-МЕДИКА, Украина). Оценка желудочковых нарушений ритма сердца (ЖНРС) проводилась согласно классификациям Lown-Wolf (1971 г.) и J. T. Bigger (2001 г.), исходя из которых, в качестве потенциально опасных желудочковых нарушений ритма сердца (ПОЖНРС) расценивались ЖЭ IV–V градаций (по классификации Lown-Wolf) и частая ( $\geq 10/\text{час}$ ) ЖЭ (по классификации Bigger).

Всем больным произведено генотипирование на I/D-полиморфизм гена АПФ.

Выделение геномной ДНК производилось из периферической крови с помощью набора DIAtom™ DNA Prep200 (Лаборатория ИзоГен, Россия).

Постановка полимеразно-цепной реакции проводилась с использованием набора для генотипирования на полиморфный маркер I/D гена АПФ (GenTest, Россия) на амплификаторе GeneAmp® PCR System 9700 (Applied Biosystems, США).

Использовались следующие последовательности праймеров:

Прямые праймеры:

5'-CATCCTTTCTCCCATTTCTC- 3',

5'-TGGGATTACAGGCGTGATACAG- 3'

Обратный праймер:

5'-ATTTTCAGAGCTGGAATAAAATT- 3'

Условия амплификации:

Первая денатурация	35 циклов	Последний синтез цепи
95°C–5 мин.	94°C–10 сек 58°C–40 сек 72°C–20 сек	72°C–2 мин.

Электрофоретическая детекция результатов амплификации производилась на 2%-м агарозном геле при напряженности поля  $\sim 6\text{V}/\text{см}$ . Гели окрашивались раствором бромистого этидия с последующим просмотром в ультрафиолетовом свете ( $\lambda=254\text{ нм}$ ). Полученные результаты документировались фотографированием.

В результате амплификации участка ДНК, содержащего данную полиморфную последовательность, получают фрагменты ДНК длиной 490 и 190 п.н. Фрагмент ДНК длиной 490 п.н. соответствует генотипу I/I гена АПФ, фрагмент ДНК длиной 190 п.н. соответствует генотипу D/D гена АПФ, фрагменты ДНК длиной 490 и 190 п.н. соответствуют генотипу I/D гена АПФ. При разделении продуктов амплификации в геле выявлялись разные наборы специфичных фрагментов: фрагмент длиной 490 п.н. соответствовал гомозиготному генотипу I/I гена АПФ, 190 п.н. соответствовал гомозиготному генотипу D/D гена АПФ и фрагменты ДНК длиной 490 и 190 п.н. соответствовали гетерозиготному генотипу I/D гена АПФ.

**Результаты.** При анализе I/D-полиморфизма гена АПФ частота носительства I-аллеля в исследуемой группе составила 46,9%, частота D-аллеля 53,1%. При этом лица с I/I-генотипом составляли 26,2% ( $n=26$ ), D/D-генотипом – 32,3% ( $n=32$ ), с генотипом I/D – 41,4% ( $n=41$ ). Пациенты с D/D-генотипом были старше по возрасту, однако это значение не имело достоверный характер. Как видно из таблицы 1, в группе больных с D/D-генотипом чаще встречался ИМ задней локализации (53,1%), в то время как передняя локализация процесса чаще отмечалась в группах больных с I/I (61,5%) и I/D (65,8%)-генотипами. При изучении распространенности гипертонической болезни в группах исследования отмечено, что чаще всего заболевание развивалось у больных с D/D- и I/D-генотипами, чем у лиц с генотипом I/I, при этом различия носили достоверный характер ( $p=0,01$ ).

Носительство I-аллеля ассоциировалось с более частой передней локализацией ИМ, а также с последующим развитием аневризмы ЛЖ, чем носительство D-аллеля. Наличие повреждающего D-аллеля у больных ассоциировалось с большей частотой гипертонической болезни, чем носительство I-аллеля ( $\chi^2=8,19$ ,  $p=0,004$ ). Также носительство D-аллеля достоверно чаще ассоциировалось с одним из осложнений острого периода ИМ – ПОЖНРС ( $\chi^2=3,63$ ,  $p=0,05$ ). По тяжести ФК сердечной недостаточности сравниваемые группы существенно не отличались (табл. 2).

При сравнительном анализе показателей ЭхоКГ (табл. 3) у больных с I/I- и D/D-генотипами выявлено преобладание степени гипертрофии МЖП, а также ММЛЖ, ее индексированного значения и показателя ОТС у больных с генотипом D/D, при этом различия имели достоверный характер ( $p<0,02$ ).



Таблица 1

## Клиническая характеристика больных с различными генотипами I/D-полиморфизма гена АПФ

Параметры	I/I (n=26)	D/D (n=32)	I/D (n=41)	Вся группа (n=99)
Возраст	51,6±10,1	54,8±9,3	52,7±9,3	53,12±9,5
Передний ИМ	16 (61,5%)	15 (46,8%)	27 (65,8%)	58 (58,6%)
Задний ИМ	10 (38,5%)	17 (53,1%)	14 (37,2%)	41 (41,4%)
Ранняя постинфарктная стенокардия	14 (53,8%)	11 (34,4%)	13 (31,7%)	38 (38,4%)
Аневризма ЛЖ	9 (34,6%)	7 (21,8%)	15 (36,6%)	31 (31,3%)
ПОЖНРС	6 (23%)*	16 (50%)*	18 (43,9%)	40 (40,4%)
Тромболизис	5 (19,2%)	1 (3,1%)	1 (2,4%)	7 (7,1%)
Гипертоническая болезнь	18 (69,2%)**	30 (85,7%)**	38 (92,6%)**	86 (86,9%)
Сахарный диабет	4 (15,4%)	6 (18,7%)	9 (21,9%)	19 (19,2%)
ФК сердечной недостаточности в острой стадии заболевания (по Killip)				
1	7 (26,9%)	18 (56,2%)	20 (48,8%)	45 (45,4%)
2	15 (57,7%)	12 (37,5%)	18 (43,9%)	45 (45,4%)
3	3 (11,5%)	2 (6,25%)	–	5 (5,1%)
4	1 (3,8%)	–	3 (7,3%)	4 (4,1%)

Примечание: \* –  $\chi^2=4,42$ ,  $p=0,03$ ; \*\* – межгрупповые различия I/I – D/D и I/I – I/D –  $p=0,01$ .

Таблица 2

## Клиническая характеристика больных с различными алелями I/D-полиморфизма гена АПФ

Параметры	I-аллель (n=93)	D-аллель (n=105)	$\chi^2$ , p	Вся группа (n=198)
Возраст	52,1±9,7	54,1±9,3	0,15	53,1±9,5
Передний ИМ	59 (63,4%)	57 (54,3%)	$\chi^2=1,7$ $p=0,19$	116 (58,6%)
Задний ИМ	34 (36,5%)	48 (45,7%)		82 (41,4%)
Ранняя постинфарктная стенокардия	41 (44%)	35 (33,3%)	$\chi^2=2,4$ $p=0,12$	76 (38,4%)
Аневризма ЛЖ	33 (35,5%)	29 (27,6%)	$\chi^2=1,4$ $p=0,23$	62 (31,3%)
ПОЖНРС	30 (32,2%)	50 (47,6%)	$\chi^2=3,63$ $p=0,05$	80 (40,4%)
Тромболизис	11 (11,8%)	3 (2,8%)	$\chi^2=6,04$ $p=0,01$	14 (7,1%)
Гипертоническая болезнь	74 (79,6%)	98 (93,3%)	$\chi^2=8,19$ $p=0,004$	172 (86,8%)
Сахарный диабет	17 (18,3%)	21 (20%)	$\chi^2=0,09$ $p=0,75$	38 (19,2%)
ФК сердечной недостаточности в острой стадии заболевания (Killip)				
1	34 (36,5%)	56 (53,3%)	$\chi^2=5,6$ , $p=0,01$	90 (45,4%)
2	48 (51,6%)	42 (40%)	$\chi^2=2,6$ , $p=0,1$	90 (45,4%)
3	6 (6,5%)	4 (3,8%)	$\chi^2=0,7$ , $p=0,4$	10 (5,1%)
4	5 (5,4%)	3 (2,9%)	$\chi^2=0,8$ , $p=0,3$	8 (4,1%)

Таблица 3

## Взаимосвязь показателей ЭхоКГ с полиморфизмом гена АПФ

Показатель	I/I (n=26)	p	D/D (n=32)	I/D (n=41)
КДР (см)	5,9±0,61	нд	5,73±0,67	5,81±0,77
КСР (см)	4,14±0,79	нд	3,92±0,71	4,08±0,66
МЖПд (см)	0,90±0,31	0,0004	1,17±0,31	1,05±0,36
ЗСЛЖд (см)	1,03±0,16	нд	1,11±0,19	1,02±0,18
ММЛЖ (г)	232,4±70,13	0,02	278,3±97,1	252,2±96,8
иММЛЖ (г)	119,16±34,1	0,03	139,5±44,7	127,3±40,13
ОТС	0,33±0,08	0,002	0,40±0,10	0,36±0,10
КДО (мл)	159,5±39,5	нд	160,36±44,5	161,15±48,4
КСО (мл)	85,2±29,8	нд	80,34±39,37	84,1±38,42
ФВ (%)	47,12±10,07	нд	50,8±10,76	49,5±10,5
иКДО (мл)	82,4±21,3	нд	80,48±19,26	82,5±25,1
иКСО (мл)	44,2±16,3	нд	40,32±18,5	42,7±20,1
ИСд	0,68±0,07	нд	0,65±0,10	0,68±0,09
ИСс	0,51±0,10	нд	0,57±0,16	0,56±0,08

При сравнении показателей ЭхоКГ между группами больных с I/I и I/D, а также между группами пациентов с D/D- и I/D-генотипами достоверных различий выявлено не было.

Носительство D-аллеля ассоциировалось с достоверно большими значениями показателя толщины ЗСЛЖ ( $1,02 \pm 0,17$  vs  $1,07 \pm 0,18$ ,  $p=0,04$ ), чем носительство I-аллеля. Большие значения толщины МЖП, а также ММЛЖ, иММЛЖ и ОТС были также взаимосвязаны с носительством D-аллеля, однако эта взаимосвязь не имела достоверный характер (табл. 4).

Таблица 4

**Взаимосвязь носительства I- и D-аллелей с показателями ЭхоКГ**

Показатель	I-аллель (n=93)	p	D-аллель (n=105)
КДР (см)	$5,85 \pm 0,7$	0,55	$5,8 \pm 0,65$
КСР (см)	$4,11 \pm 0,71$	0,33	$4,01 \pm 0,74$
МЖПд (см)	$0,98 \pm 0,34$	0,1	$1,06 \pm 0,33$
ЗСЛЖд (см)	$1,02 \pm 0,17$	0,04	$1,07 \pm 0,18$
ММЛЖ (г)	$243,5 \pm 85,6$	0,17	$260,4 \pm 89,5$
иММЛЖ (г)	$123,7 \pm 37,3$	0,16	$131,6 \pm 41,68$
ОТС	$0,34 \pm 0,09$	0,06	$0,37 \pm 0,10$
КДО (мл)	$160,4 \pm 44,19$	0,94	$160,1 \pm 42,2$
КСО (мл)	$84,6 \pm 34,5$	0,64	$82,2 \pm 35,6$
ФВ (%)	$48,47 \pm 10,3$	0,54	$49,4 \pm 10,5$
иКДО (мл)	$82,4 \pm 23,2$	0,68	$81,2 \pm 19,9$
иКСО (мл)	$43,4 \pm 18,3$	0,53	$41,8 \pm 17,6$
ИСд	$0,68 \pm 0,08$	0,11	$0,66 \pm 0,09$
ИСс	$0,54 \pm 0,09$	0,61	$0,55 \pm 0,14$

Судьба пациентов отслеживалась в течение одного года. За время наблюдения у 12 пациентов развился повторный ИМ, у 3 больных – внезапная смерть, у 15 – течение заболевания осложнилось развитием ХСН. В связи с этим интерес представляло выявление взаимосвязи отдаленных осложнений ИМ с I/D-полиморфизмом гена АПФ (табл. 5).

**Взаимосвязь I/D полиморфизма гена АПФ с осложнениями ИМ, развившимися в течение одного года**

Осложнения	I/I	D/D	I/D	Всего
ВС	–	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3
ПИМ	2 (16%)	6 (50%)	4 (33%)	12
ХСН II А-В	2 (13,3%)	11 (73,3%)	2 (13,3%)	15

Из представленных данных видно, что ВС развилась у больных с D/D (n=1) и I/D (n=2)-генотипами. Гомозиготное носительство по I-аллелю среди умерших больных не выявлено. Из числа пациентов с ПИМ 50% (n=6) являлись носителями D/D-генотипа, 16% (n=2) – I/I-генотипа, и 33% (n=4) – I/D-генотипа, что не имело достоверных различий. Большая часть пациентов (73,3%,  $\chi^2=11,0$ ,  $p=0,0009$ ), у которых течение заболевания осложнилось развитием ХСН, являлись носителями D/D-генотипа.

При анализе взаимосвязи носительства I- и D-аллелей с рассматриваемыми осложнениями ИМ, выявлено, что носительство D-аллеля в генотипе достоверно чаще ассоциировалось с развитием ПИМ и ХСН, чем носительство I-аллеля (8 vs 16,  $\chi^2=5,3$ ,  $p=0,02$  и 6 vs 13,  $\chi^2=5,16$ ,  $p=0,02$ , соответственно).

**ВЫВОДЫ**

1. Две трети пациентов с Q-ИМ составляют носители I/D и D/D-генотипов. Носительство D/D- и I/D-генотипов также ассоциируется с большей частотой развития гипертонической болезни.
2. Более высокая степень гипертрофии левого желудочка достоверно чаще ассоциируется с носительством D-аллеля и D/D-генотипом.
3. Носительство D-аллеля достоверно чаще ассоциировалось с развитием потенциально опасных желудочковых нарушений ритма сердца в остром периоде ИМ.
4. Носительство D-аллеля достоверно чаще ассоциировалось с развитием ПИМ и ХСН, чем носительство I-аллеля.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. 2005. Ишемическая болезнь сердца. – М.: Реафарм.
2. Rigat B., Hubert C., Corvol P. et al. PCR detection of the insertion-deletion polymorphism of the human ACE gene // Nucleic Acid Research. 1991. Vol. 20. P. 1433.
3. Малыгина Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертензия. <http://www.rusmedserv.com/cardio/gen.htm>.
4. Скворцов В.П., Лимборская С.А., Сломинская П.А. и др. //Журнал неврологии и психиатрии, 2003. № 103(3). С. 47–51.
5. Franken R.A., Belesso M., Cavazin A.M. et al. // Rev Assoc Med Bras. 2004. Vol. 50(1), P. 62–67.
6. Mattace-Raso F.U., van der Cammen T.J., Sayed-Tabatabaei F.A. et al. //Atherosclerosis. 2004. Vol. 174(1), P. 121–126.



## ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

НУРБАЕВ Т.А., ПИРНАЗАРОВ М.М., НИКИШИН А.Г.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

#### ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ОМЕГА-3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Нурбаев Т.А., Пирназаров М.М., Никишин А.Г.

**Цель исследования.** Изучить эффективность влияния высоких доз Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омега-3-ПНЖК) на показатели вариабельности сердечного ритма (BCP) у больных в острый период инфаркта миокарда (ОИМ).

**Материал и методы.** В исследование включены 93 больных ОИМ, поступивших в стационар в течение 48 часов от начала заболевания. Все пациенты при поступлении были разделены на 2 группы: пациенты первой группы (контрольной, n=40) получали стандартную терапию ОИМ; пациенты второй группы (основной, n=53) дополнительно с первых суток получали препарат Омега-3-ПНЖК–Омакор (Abbot, США) в дозе 4 грамма в сутки. Для оценки состояния вегетативной нервной системы и показателей BCP всем больным на первые и седьмые сутки госпитализации проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру.

**Результаты.** В первой группе пациентов на фоне стандартной терапии не отмечалось значимых изменений временных показателей BCP. Во второй группе обследуемых, напротив, в дневной период суток отмечалось достоверное увеличение показателей mRR, SDNN, RMSSD и pNN50%. В обеих группах обследуемых не наблюдалось значимых изменений в динамике спектральных показателей BCP. Анализ геометрических показателей BCP показал, что во второй группе пациентов показатели Mo, HRV T1 были достоверно выше по отношению к исходным.

**Заключение.** Прием препарата Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот Омакора в дозе 4 гр/сут уже на ранних этапах (первые 7 дней) позволяет корректировать вагосимпатический дисбаланс в сторону стабилизации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, увеличения основных показателей BCP.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, высокие дозы, вариабельность сердечного ритма.

### РЕЗЮМЕ

#### ЎТКИР МИОКАРД ИНФАРКТИ БОР БЕМОРЛАРДА КАТТА ДОЗАДА ОМЕГА-3-ПОЛИ ТЎЙИНМАГАН МОЙ КИСЛОТАСИНИНГ ЮРАК РИТМИ ВАРИАБЕЛЛИГИ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ

Нурбаев Т.А., Пирназаров М.М., Никишин А.Г.

**Мақсад.** Беморларда ўткир миокард инфарктининг (ЎМИ) даврида Омега-3-поли тўйинмаган мой кислотасининг (Омега-3-ПТМК) катта дозада юрак ритми вариабеллиги (ЮРВ) кўрсаткичларига таъсири.

**Текширув материал ва усуллари.** Текширувга ЎМИ бор, касаллик бошланишидан 48 соат мобайнида стационарга келган 93 бемор киритилди. Ҳамма беморлар келган пайтидан 2-гуруҳга ажратилди: биринчи гуруҳ беморлари (назорат, n=40) ЎМИ стандарт терапиясини қабул қилди; иккинчи гуруҳ беморлари (асосий, n=53) биринчи кундан Омега-3-ПТМК–Омакор (Abbot, АҚШ) 4 грамм суткасига қўшимча қабул қилишди. Барча беморларда вегетатив нерв системаси ҳолати ва ЮРВ кўрсаткичларига баҳо бериш мақсадида биринчи ва еттинчи суткаларда Холтер бўйича суткалик ЭКГ назорати ўтказилди.

**Текширув натижалари.** Биринчи гуруҳ беморларида, стандарт терапия фониди ЮРВ вақтинчалик кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилмади. 2-гуруҳ беморларида аксинча mRR, SDNN, RMSSD ва pNN50% кўрсаткичларининг сутканинг кундузги қисмида ишончли ошиши кузатилди. Иккала гуруҳ текширувчиларида кузатув давомида ЮРВ спектрал кўрсаткичларининг сезиларли ўзгариши кузатилмади. ЮРВ геометрик кўрсаткичлари таҳлили шуни кўрсатдики, 2-гуруҳ беморларида Mo, HRV T1 кўрсаткичлари аввалгиларига қараганда ишончли равишда юқори бўлди.

**Хулосалар.** Омега-3-ПТМК–Омакорни эрта даврданоқ (биринчи 7 кун) 4 гр/суткасига қабул қилиш ЮРВ асосий кўрсаткичларини ошишига, вагосимпатик номуқимликни вегетатив нерв системаси бўлимининг муқимликтомонига чеклаш имкониятини беради.

**Калит сўзлари.** Миокард ўткир инфаркти, Омега-3-поли тўйинмаган мой кислотаси, катта дозалар, юрак ритми вариабеллиги.



## SUMMARY

**INFLUENCE OF HIGH DOSES OF OMEGA-3 POLY-UNSATURATED FATTY ACIDS ON HEART RATE VARIABILITY INDICATORS AT PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

Nurbaev T.A., Pirnazarov M.M., Nikishin A.G.

**Purpose.** To estimate of omega-3 poly-unsaturated fatty acids (omega-3-PUFA) in a high doses on heart rate variability (HRV) indicators at patients with acute phase of myocardial infarction.

**Material and methods.** 93 patients with AMI arrived during 24 hour after disease onset are included in research. All patients have been divided into 2 groups: patients of the first group (control, n=40) received standard therapy; patients of the second group (study, n=53) in addition received omega-3-PUFA—Omacor, (Abbot, USA) in high doses—4 grams per day. 24-hour ECG Holter monitoring was performed at first and seventh day of hospitalization to assess the condition of the vegetative nervous system and HRV indicators.

**Results.** The significant changes of time domain HRV indicators have not been founded in first group. In second group, vice versa, in the day period were noted increasing of mRR, SDNN, RMSSD и pNN50% indicators. In both of groups were not founded significant changes in dynamics of frequency HRV indicators. In second group of patients in geometry HRV indicators analysis were founded higher Mo, HRV TI indicators in comparing with initial.

**Conclusion.** Omega-3 poly-unsaturated fatty acids using in high dose—4 grams per day in early terms of hospitalization (first 7 days) are able to correct vagosympathetic disbalance and increase basic HRV indicators.

**Key words:** acute myocardial infarction, omega-3 poly-unsaturated fatty acids, high doses, heart rate variability.

**Введение.** Для выявления предрасположенности к летальным аритмиям у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), все активнее используется анализ вариабельности сердечного ритма (BCP). Было достоверно доказано, что низкий показатель стандартного отклонения интервалов RR за сутки (SDNN<50 мс) тесно коррелирует с риском внезапной смерти, и даже более, чем показатели фракции выброса левого желудочка, количество желудочковых аритмий при Холтеровском мониторировании и толерантность к физической нагрузке [1].

Проблема коррекции сниженной BCP до сих пор остается нерешенной [2]. С одной стороны использование бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов кальция приводит к снижению риска сердечно-сосудистой смерти и росту показателей BCP, с другой стороны, применение антиаритмических препаратов I и III классов приводит к снижению BCP, однако использование данных препаратов с целью коррекции сниженной BCP в острый период ИМ не имеет достаточной положительной доказательной базы [3, 4, 5, 6].

Новым направлением исследований в данной области является использование Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (Омега-3-ПНЖК).

**Цель нашего исследования.** Изучение эффективности влияния высоких доз Омега-3-ПНЖК (4 грамма в сутки) на показатели BCP у больных ИМ в острый период.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 93 больных (73 мужчины и 20 женщин), поступивших в стационар с диагнозом острый инфаркт миокарда в течение 48 часов от начала заболевания. Все пациенты при поступлении были разделены на 2 группы: пациенты первой группы (контрольной, n=40) получали стандарт-

ную терапию ОИМ, включающую антиагреганты (аспирин+клопидогрель), антикоагулянты (нефракционированный гепарин внутривенно капельно и подкожно), бета-адреноблокаторы (бисопролол), статины (аторвастатин), ингибиторы АПФ (лизиноприл), нитраты и антагонисты кальция (амлодипин) по необходимости; пациенты второй группы (основной, n=53) дополнительно с первых суток (при отсутствии противопоказаний) получали препарат Омега-3-ПНЖК—Омакор (Abbot, США) в дозе 4 грамма в сутки. В исследование не включались больные с наличием тяжелой дыхательной и почечно-печеночной недостаточности, злокачественными новообразованиями, острыми воспалительными заболеваниями, отсутствием стойкого синусового ритма (фибрилляция предсердий, пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии). Для оценки состояния вегетативной нервной системы и показателей BCP всем больным на первые и седьмые сутки госпитализации проводили суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, оценку полученных данных проводили при помощи компьютерной программы CardioSens+v3.0, ХАИ-Медика, Украина.

Состояние вегетативного статуса пациентов оценивалось по следующим показателям:

1) Временные показатели BCP: mRR—средняя продолжительность всех RR интервалов (мс); SDNN—стандартное отклонение всех NN-интервалов (мс); RMSSD—квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами (мс); pNN50—пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мсек (%).

2) Спектральные показатели BCP: LF—мощность в диапазоне низких частот (мс<sup>2</sup>), HF—мощность в диапазоне высоких частот (мс<sup>2</sup>); LF/HF—отношение низкочастотной к высокочастотной со-



ставляющей спектра; TP–общая спектральная мощность ( $mc^2$ ).

3) Геометрические показатели BCP:IC–индекс централизации, степень централизации управления ритмом сердца; Mo–мода, наиболее часто встречающееся в данном динамическом ряде значение кардиоинтервала (мс); AMo–(%)–амплитуда моды, отражает стабилизирующий эффект централизации управления ритмом сердца; HRV-TI–интеграл плотности распределения спектра, отнесенный к максимуму плотности распределения. Данные показатели оценивались как в дневное, так и ночное время [1].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы «Биостатистика v4.03» с использованием t-критерия Стьюдента и 95%-го доверительного интервала (95%ДИ–нижняя-верхняя границы значений) для количественных показателей. Значения отношения шансов (ОШ) и 95%ДИ рассчитывали с применением логистической регрессии. Учитывая, что распределение спектральных показателей

BCP, выраженных в абсолютных единицах, не подчинялось закону нормального распределения, проводили логарифмическую трансформацию спектральные значений (LN). Для всех видов анализа статистически значимыми считали значения при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** По основным клинико-демографическим показателям обе группы были сопоставимы (табл. 1). Средний возраст пациентов первой и второй групп составил соответственно  $56,6 \pm 1,75$  (медиана–56 лет) и  $56,3 \pm 1,0$  (медиана–57 лет). Среди пациентов второй группы было достоверно больше мужчин–88,7% против 65,0% женщин (95% ДИ 1,45–12,3),  $p = 0,01$ . По частоте ОИМ в зависимости от места локализации наличия зубца Q группы статистически значимо не различались. Сахарный диабет 2 типа встречался у одинакового числа пациентов в изучаемых группах–13 (32,5%) и 13 (24,5%) соответственно. Случаи повторного ОИМ (ПИКС) наблюдались у 10 (25,0%) и 9 (17,0%) больных первой и второй групп соответственно.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	1 группа n=40		2 группа n=53		ОШ	95%ДИ	p
	n	%	n	%			
Средний возраст, лет	56,6±1,75		56,3±1,0				0,88
Me (95% ДИ)	56,0 (53,2–60,0)		57,0 (53,2–59,4)				
Мужчины	26	65,0	47	88,7	4,22	1,45–12,3	0,01
Женщины	14	35,0	6	11,3			
ОИМ с Q передней локализации	9	22,5	16	30,2	1,42	0,58–3,84	0,55
ОИМ без Q передней локализации	20	50,0	19	35,8	0,56	0,24–1,29	0,25
ОИМ с Q задней локализации	6	15,0	13	24,5	1,84	0,63–5,37	0,39
ОИМ без Q задней локализации	5	12,5	3	5,7	0,42	0,09–1,87	0,43
ОИМ циркулярный	–		2	3,8			
Повторный ОИМ	10	25,0	9	17,0	0,61	0,22–1,69	0,49
СД	13	32,5	13	24,5	0,68	0,27–1,68	0,54

Средние значения стартовых доз препаратов в группах исследования достоверно не различались, также как и среднесуточная доза биспролола и амлодипина, назначенная пациентам обеих групп.

#### ДИНАМИКА ВРЕМЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ BCP НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

В первой группе пациентов на фоне стандартной терапии не отмечалось значимых изменений временных показателей BCP (табл. 2). Наблюдаемая тенденция к увеличению показателей RMS-SD в дневное время и RMSSD и pNN50 в ночное время не носила достоверного характера, а значения показателя pNN50 в дневное время даже

снижались к 7-м суткам терапии. Во второй группе обследуемых на фоне применения высоких доз Омега-3-ПНЖК, напротив, в дневной период суток отмечалось достоверное увеличение показателей mRR ( $p = 0,002$ ), SDNN ( $p = 0,02$ ), а также наблюдалось увеличение показателей RMSSD ( $p = 0,004$ ) и pNN50% ( $p = 0,002$ ), указывающее на повышение активности парасимпатической нервной системы. Отмеченная закономерность наблюдалась и в ночное время, с той лишь разницей, что pNN50% ( $p = 0,28$ ) хотя и был увеличен на 7-е сутки терапии, но данные изменения не носили достоверный характер. Показатель RMSSD ( $p = 0,04$ ) у больных, принимавших Омекор, оказался статистически выше, чем у пациентов первой группы.

Временные показатели ВСП в группах исследования

Показатели	1 группа, n=40			2 группа, n=53			p
	исход	7 сутки	p	исход	7 сутки	p	
день							
mRR, мс	853,4±20,3	888,8±20,0	0,22	839,9±18,3	921,5±17,2	0,002*	0,22
SDNN, мс	41,5±1,15	41,6±2,42	0,97	38,4±1,42	44,0±1,82	0,02*	0,42
SDNNi, мс	10,0±0,76	9,51±0,73	0,64	9,12±0,57	10,5±0,94	0,21	0,43
RMSSD, мс	23,6±2,35	26,6±2,77	0,41	24,4±1,36	33,8±2,88	0,004*	0,08
pNN50, %	7,28±1,72	6,10±1,55	0,61	4,01±0,81	7,16±1,03	0,002*	0,56
ночь							
mRR, мс	915,2±22,4	970,0±26,0	0,11	882,2±18,9	1003,9±18,5	0,000*	0,28
SDNN, мс	41,1±1,89	45,9±2,15	0,10	41,9±1,80	50,0±1,93	0,003*	0,16
SDNNi, мс	9,73±0,70	10,3±0,90	0,62	9,92±0,66	11,7±0,99	0,14	0,31
RMSSD, мс	27,7±2,76	30,3±3,14	0,54	30,2±1,27	39,0±2,77	0,005*	0,04*
pNN50, %	3,96±2,44	9,12±2,37	0,13	7,73±1,89	10,9±2,26	0,28	0,59

Примечание: \* –  $p < 0,05$  (mRR – средняя продолжительность всех RR-интервалов; SDNN – стандартное отклонение всех NN-интервалов; RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами; pNN50 – пропорция интервалов между смежными NN, превосходящих 50 мсек).

#### ДИНАМИКА СПЕКТРАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВСП НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Анализируя динамику спектральных показателей в первой группе, необходимо отметить отсутствие значимых изменений показателей TP, ULF,

LF и HF как в дневное, так и в ночное время. Однако отмечалось достоверное снижение индекса LF/HF ( $p = 0,008$ ) в дневное время, что свидетельствует о снижении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (табл. 3).

Таблица 3

Спектральные показатели ВСП в группах исследования

Показатели	Стандарт, n=40			Омакор, n=53			p
	исход	7 сутки	p	исход	7 сутки	p	
день							
LN TP, мс <sup>2</sup>	7,19±0,16	7,19±0,17	1,0	7,04±0,14	7,24±0,15	0,33	0,83
LN ULF, мс <sup>2</sup>	5,49±0,16	5,67±0,17	0,44	5,23±0,16	5,41±0,13	0,39	0,22
LN VLF, мс <sup>2</sup>	6,48±0,16	6,38±0,18	0,68	6,18±0,14	6,35±0,13	0,38	0,89
LNLf, мс <sup>2</sup>	5,46±0,20	5,31±0,23	0,62	5,48±0,18	5,65±0,18	0,51	0,24
LNHF, мс <sup>2</sup>	4,68±0,22	4,82±0,22	0,65	4,78±0,19	5,03±0,20	0,37	0,49
LF n, %	66,7±2,39	60,8±3,0	0,13	65,2±2,16	63,5±2,15	0,58	0,45
HF n, %	33,3±2,39	39,2±3,0	0,13	34,7±2,15	36,5±2,15	0,56	0,45
LF/HF	2,86±0,20	2,03±0,23	0,008*	2,46±0,21	2,22±0,18	0,39	0,51
ночь							
LN TP, мс <sup>2</sup>	7,20±0,15	7,38±0,18	0,45	7,18±0,15	7,52±0,15	0,11	0,55
LN ULF, мс <sup>2</sup>	5,30±0,17	5,57±0,18	0,30	5,16±0,14	5,46±0,13	0,12	0,61
LN VLF, мс <sup>2</sup>	6,43±0,15	6,64±0,18	0,37	6,35±0,14	6,65±0,15	0,15	0,97
LNLf, мс <sup>2</sup>	5,51±0,17	5,53±0,26	0,95	5,65±0,17	5,98±0,19	0,20	0,16
LNHF, мс <sup>2</sup>	5,00±0,22	5,17±0,23	0,60	5,06±0,19	5,48±0,19	0,12	0,30
LF n, %	60,8±2,74	58,8±3,19	0,64	62,7±2,26	61,5±2,35	0,71	0,49
HF n, %	39,2±2,74	41,2±3,19	0,64	37,3±2,26	38,5±2,35	0,71	0,49
LF/HF	2,26±0,37	1,81±0,22	0,30	2,27±0,22	2,09±0,19	0,54	0,34

Примечание: \* –  $p < 0,05$  (LF – мощность в диапазоне низких частот; HF – мощность в диапазоне высоких частот; LF/HF – отношение низкочастотной к высокочастотной составляющей спектра; TP – общая спектральная мощность).

Во второй группе также не отмечалось значимых изменений показателей TP, ULF, VLF и LF как в дневные, так и в ночные часы. Уменьшение соотношения LF/HF наблюдалось как в дневной, так и в ночной период суток, однако носило недостоверный характер.

### ДИНАМИКА ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВСР НА ФОНЕ ТЕРАПИИ

Анализ геометрических показателей ВСР показал, что в первой группе на фоне терапии в днев-

ное время суток наблюдается недостоверное увеличение IC на 15,9%, HRV TI–11,4% и Mo–3,5%, а также снижение AMo на 11,4% по сравнению с исходными значениями (рис. 1). В противоположность, в ночные часы значение IC снизилось на 15,3%.

Аналогичная закономерность прослеживается и во второй группе, с той лишь разницей, что и дневные (на 10,3%,  $p=0,002$ ) и ночные (на 14,8%,  $p=0,000$ ) показатели Mo, а также HRV TI (на 23,6%,  $p=0,02$ ) были достоверно выше по отношению к исходным.

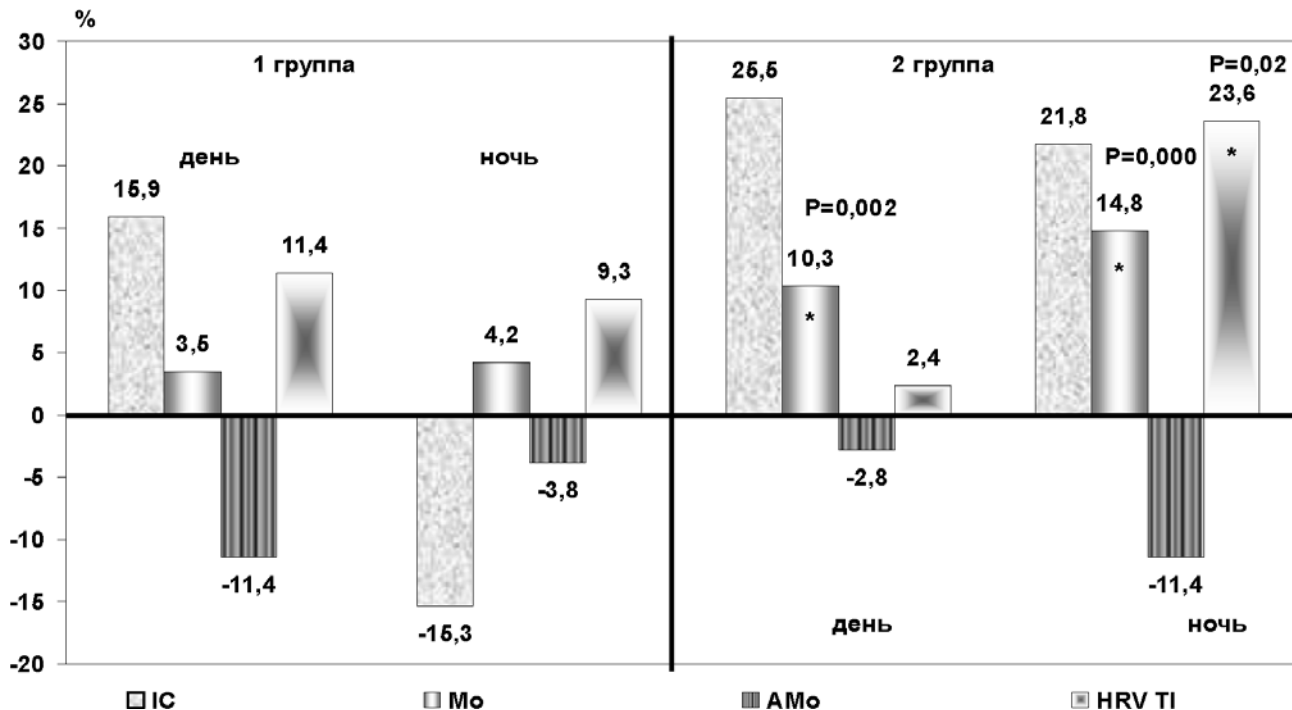


Рис. 1. Динамика геометрических показателей ВСР у больных ОИМ до и после лечения (в % к исходному значению)

(IC–индекс централизации, степень централизации управления ритмом сердца; Mo–мода, наиболее часто встречающееся в данном динамическом ряде значение кардиоинтервала; AMo–амплитуда моды, отражает стабилизирующий эффект централизации управления ритмом сердца; HRVTI–интеграл плотности распределения спектра, отнесенный к максимуму плотности распределения).

**Обсуждение.** Оценка ВСР на ранней стадии ОИМ (через 2–3 дня) несет в себе важную прогностическую информацию и прогнозирует смертность в дальнейшем [8]. Также в эксперименте было доказано, что скорость восстановления ВСР после ОИМ коррелирует с риском в дальнейшем [9]. По данным нашего исследования, в первые 48 часов у больных ОИМ отмечается выраженное снижение показателя SDNN как в дневное, так и в ночное время– $41,5 \pm 1,15$  мси  $41,1 \pm 1,89$  мс в первой группе,  $38,4 \pm 1,42$  мс и  $41,9 \pm 1,80$  мс во второй группе, что является маркером неблагоприятного прогноза [2]. Попытки воздействовать на ВСР у перенесших ИМ основываются на многочисленных наблюдениях, свидетельствующих о более высокой смертности пациентов в постинфаркт-

ном периоде при наличии выраженного снижения ВСР ( $SDNN < 50$  мс) [10, 11]. При этом, данные по эффективности применения бета-адреноблокаторов у больных, перенесших ИМ, ограничены и, несмотря на статистически достоверное увеличение ВСР, в действительности выявленные изменения являются весьма умеренными, в основном за счет подъема LF составляющей [12, 13]. Механизм влияния Омега-3-ПНЖК на ВСР до конца еще не изучен, однако подтверждается в некоторых исследованиях [7, 14]. При изучении данной проблемы нами было выявлено, что на фоне стандартной терапии, включающей прием бета-адреноблокатора бисопролола, в течение первых 7 суток ОИМ не приводило к какому-либо значимому изменению показателей ВСР во временной части спек-

тра–SDNN  $41,6 \pm 2,42$  мс, RMSSD  $26,6 \pm 2,77$  мс днем и SDNN  $45,9 \pm 2,15$  мс, RMSSD– $30,3 \pm 3,14$  мс ночью. При этом клиническое состояние пациента требовало увеличения принимаемой средней дозы бисопролола с  $3,85 \pm 0,37$  мг/сут до  $4,34 \pm 0,46$  мг/сут, что не оказало значимого влияния также и на показатели геометрической и спектральной части ВСР. Достоверное снижение же отношения LF/HF в группе стандартной терапии возможно связано с более высокой принимаемой дозой бисопролола в сравнении со второй группой, что обуславливает больший уровень симпатической блокады, однако не воздействует на парасимпатический отдел. Напротив, прием высокой дозы препарата Омега-3-ПНЖК (Омакор, 4 гр/сут) в дополнение к стандартной терапии привел к достоверному увеличению SDNN с  $38,4 \pm 1,42$  мс до  $44,0 \pm 1,82$  мс ( $p=0,02$ ), RMSSD–с  $24,4 \pm 1,36$  мс до  $33,8 \pm 2,88$  мс ( $p=0,004$ ) и pNN50–с  $4,01 \pm 0,81\%$  до  $7,16 \pm 1,03\%$  ( $p=0,002$ ) в дневное время, а также SDNN–с  $41,9 \pm 1,80$  мс до  $50,0 \pm 1,93$  мс ( $p=0,003$ ), RMSSD–с  $30,2 \pm 1,27$  мс до  $39,0 \pm 2,77$  мс ( $p=0,005$ ) в ночное время. При этом доза принимаемого бисопролола значимо не возрастала–с  $3,47 \pm 0,19$  до  $3,95 \pm 0,32$  м/сут. По данным литературы, увеличение показателей SDNN, RMSSD, pNN50 свидетельствует о возрастании активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, а снижение показателей LF/HF, повышение показателя Mo и HRV TI о нормализации вагосимпатического баланса [1, 3]. Полученные данные подтверждаются геометрическими показателями ВСР во второй группе–увеличением Mo днем с  $816,0 \pm 20,1$  мс до  $900,0 \pm 17,3$  мс ( $p=0,002$ ) и HRV TI ночью с  $16,1 \pm 0,93$  до  $19,9 \pm 1,27$  ( $p=0,02$ ). Известно, что предрасположенность к возникновению угрожающих жизни нарушений ритма сердца напрямую связана с повышением симпатической активности

или с понижением вагусной, что характеризует пациентов с неблагоприятным ближайшим прогнозом [15, 16, 17, 18, 19].

Основной целью проведенного нами исследования являлась оценка эффективности влияния дополнительного к стандартной терапии применения высоких доз (4 гр/сут) Омега-3-ПНЖК на показатели ВСР у больных в ранние сроки ОИМ. Решая данную задачу, мы выявили положительное и достоверное влияние приема Омакора в дозе 4 гр/сут на показатели ВСР–парасимпатического звена вегетативной нервной системы, что уже в первые 7 дней лечения позволяет снизить риск возникновения неблагоприятных осложнений и влиять на дальнейший прогноз жизни.

В связи с этим мы считаем практически обоснованным из эффективным применение высоких доз Омега-3-ПНЖК у больных инфарктом миокарда в острый период (первые 7 дней).

### ВЫВОДЫ

1. У больных ОИМ в первые 48 часов отмечаются значительное снижение основных показателей variability сердечного ритма в сторону снижения активности парасимпатического отдела (SDNN, RMSSD, pNN50, Mo, HRV TI) и увеличение активности симпатического (LF/HF, AMo).
2. Прием препарата Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот Омакора в дозе 4 гр/сут уже на ранних этапах (первые 7 дней) позволяет корректировать вагосимпатический дисбаланс в сторону стабилизации парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, увеличения основных показателей ВСР и, как следствие, может способствовать снижению риска возникновения жизнеугрожающих осложнений острого инфаркта миокарда.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Variability of heart rate. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Working Group on Standardization of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Вестник аритмологии*. 1999. Т. 11. С. 53–78.
2. Явелов И.С., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Прогностическое значение средней частоты сокращений и variability ритма сердца, оцененных за короткое время в стандартных условиях в ранние сроки инфаркта миокарда. *Кардиология*. 1999. №6: 6–13.
3. Кирячков Ю.Ю., Хмелевский Я.М., Воронцова Е.В. Компьютерный анализ variability сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение. – *Анестезиология и реаниматология*, 2000. №2. С. 56–62.
4. Явелов И.С., Зуйков Ю.А., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Ваулин Н.А. Опыт изучения variability ритма сердца при острых коронарных синдромах. – *Росс. кардиол. Журн.* 1999. № 1. С. 3–10.
5. Derad 1., Otterbein A., Molle M., Petrowsky R., Born J., Fehm H.L. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. – *J. Hypertens.* 1996. V. 14. № 11. P. 1309–1315.
6. Дмитрюк П.В. и др. Влияние пропafenона на динамику ритмографических показателей и качество жизни у больных с экстрасистолической аритмией. – *Кардиология*. 1997. Т. 37. № 3. С. 47–50.
7. GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids



- and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
8. Singer D.H., Ori Z. Changes in heart rate variability associated with sudden cardiac death. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk: Futura, 1995: 429–48.
  9. Binkley P.F., Haas G.J., Starling R.C. et al. Sustained augmentation of parasympathetic tone with angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 655–61.
  10. Bigger J.T. Jr, Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164–71.
  11. Guzzetti S., Dassi S., Pecis M. et al. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens* 1991; 9: 831–838.
  12. Binkley P.F., Nunziata E., Haas G.J. et al. Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: Demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol*, 1991; 18: 464–72.
  13. Townend J.N., West J.N., Davies M.K., Little W.A. Effect of quinapril on blood pressure and heart rate in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1992. 69: 1587–90.
  14. Burr M.L. Reflections on the diet and reinfarction trial (DART). *Eur Heart J* 2001. 3 (suppl D): D75–78.
  15. Corr P.B., Yamada K.A., Witkowski F.X. Mechanisms controlling cardiac autonomic function and their relation to arrhythmogenesis // *The heart and cardiovascular system / H.A. Fozzard, E. Haber, R.B. Jennings et al.*—N.Y.: Raven Press, 1986. P. 1343–1403.
  16. Levy M.N., Schwartz P.J. Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications. Armonk: Futura, 1994. 180 p.
  17. Schwartz P.J., Priori S.G. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias // *Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside/ Eds. D.P. Zipes, J. Jalife.*—Philadelphia: W.B. Saunders. 1990. P. 330–343.
  18. Lanza G.A., Pedrotti P., Rebuzzi A.G. et al. Usefulness of the addition of heart rate variability to Holter monitoring in predicting in-hospital cardiac events in patients with unstable angina pectoris // *Amer. J. Cardiology*. 1997. Vol. 80. P. 163–167.
  19. McCance A.J., Thompson P.A., Forfar J.C. et al. Increased cardiac sympathetic nervous activity in patients with unstable coronary heart disease // *Europ. Heart J*. 1993. Vol. 14. P. 751–757.

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ЭПРОСАРТАНОМ ПО ВЛИЯНИЮ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И УРОВЕНЬ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*ЗАКИРОВ Н.У., МАМЕДОВА С.Т., КЕВОРКОВА Ю.Г., КИЛИЧЕВ А.А., КУРБАНОВ Р.Д.*

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РАМИПРИЛОМ И ЭПРОСАРТАНОМ ПО ВЛИЯНИЮ НА ПРОЦЕССЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И УРОВЕНЬ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Закиров Н.У., Мамедова С.Т., Кеворкова Ю.Г., Киличев А.А., Курбанов Р.Д.*

К предикторам неблагоприятного прогноза после перенесенного инфаркта миокарда относятся патологическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и низкая толерантность к физической нагрузке (ТФН). Ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа (АРА II) успешно используются в целях профилактики развития ХСН после ИМ. Целью исследования явилось изучение сравнительной эффективности рамиприла и эпросартана на динамику постинфарктного ремоделирования ЛЖ и уровня толерантности к физической нагрузке у лиц, перенесших ИМ. Результаты: в группе рамиприла наблюдался меньший процент случаев развития дезадаптивного ремоделирования по сравнению с эпросартаном (20% vs 30%). Через 6 месяцев наблюдения в обеих группах наблюдалось увеличение уровня ТФН. У 35,7% пациентов с исходно низким уровнем ТФН развивается патологическое ремоделирование ЛЖ независимо от терапии.

### РЕЗЮМЕ

#### МИОКАРД ИНФАРКТИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА РОМИПРИЛ ВА ЭПРОСАРТАННИ ЧАМ ҚОРИНЧА РЕМОДЕЛЛАНИШИГА ВА ЖИСМОНИЙ ЮКЛАМАГА ЧИДАМЛИЛИГИ ДАРАЖАСИНИ СОЛИШТИРМА УСУЛИНИНГ САМАРАДОРЛИГИ

*Закиров Н.У., Мамедова С.Т., Кеворкова Ю.Г., Киличев А.А., Курбанов Р.Д.*

Миокард инфаркт ўтказгандан кейинги нохуш оқибатларини келтириб чиқаришда чап қоринча патологик ремоделланиши ва жисмоний юклама чидамлилиги пасайиши сабаб бўлади. Миокардиал инфарктдан кейин сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини олдини олиш мақсадида ААФ ингибиторлари ва АТ рецептори блокаторлари самарали қўлланилади. Текшириш мақсади: миокард инфаркти ўтказган беморларда рамиприл ва эпросартанни чап қоринча ремоделланишига ва жисмоний юкламага чидамлиги солиштирма эффекти ўрганилди. Натижа: Рамиприл гуруҳида эпросартанга нисбатан ремоделланиш ривожланиши камроқ фоизни ташкил қилди (20% ва 30%). 6 ойдан кейин иккала гуруҳда ҳам жисмоний юкламага чидамлик ошди. 35,7% беморларда паст жисмоний юкламага чидамлиги билан терапия ўтказилишидан катъий назар чап қоринча патологик ремоделланиши ривожланди.

### SUMMARY

#### COMPARATIVE EFFICACY OF LONG-LASTING THERAPY WITH RAMIPRIL AND EPROSARTAN IN ACCORDING TO LEFT VENTRICLE REMODELING PROCESSES AND PHYSICAL TOLERANCE LEVEL IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

*Закиров Н.У., Мамедова С.Т., Кеворкова Ю.Г., Киличев А.А., Курбанов Р.Д.*

Pathological remodeling of the left ventricle (LV) and low exercise tolerance (ET), are predictors of adverse prognosis after myocardial infarction. ACE inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor antagonists of type II (ARA II), have been successfully used in order to prevent the development of heart failure after MI. The aim of the study was to examine the comparative effectiveness of ramipril and eprosartan on the dynamics postinfarction LV remodeling and the level of exercise tolerance in patients after MI. Results: in the ramipril group, a smaller percentage of the development of pathological remodeling compared with eprosartan (20% vs 30%). After 6 months of observation in both groups showed increases in exercise capacity. In 35,7% of patients with low levels of exercise tolerance in both group develops abnormal LV remodeling.

**В**многочисленных клинических исследованиях установлено, что состояние миокардиального резерва играет важную роль в определении характера течения инфаркта миокарда (ИМ) и

прогноза жизни больных. Как известно, патологическое ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и низкая толерантность к физической нагрузке являются предикторами неблагоприятного прогноза у

лиц, перенесших ИМ [1]. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (иАПФ) давно входят в стандарты профилактики развития и прогрессирования ХСН, обусловленной патологическим ремоделированием левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного ИМ [2]. Одним из наиболее изученных иАПФ является рамиприл, обладающий высокой тканевой аффинностью. Однако нередко наблюдается интолерантность к иАПФ, в связи с чем после ОИМ используются антагонисты рецепторов к ангиотензину II типа (АРА II), являющихся альтернативой иАПФ (VALIANT). Эпросартан – высокоселективный АРА II, взаимодействующий не только с постсинаптическими, но и с пресинаптическими рецепторами к ангиотензину II, обладает такой же переносимостью, как иплацебо [3].

**Цель исследования.** Оценка сравнительной эффективности иАПФ рамиприла и АРА II эпросартана по влиянию на процессы ремоделирования левого желудочка и уровень толерантности к физической нагрузке у больных, перенесших Q-ИМ.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 80 пациентов в возрасте от 24 до 65 лет, (средний возраст  $52,6 \pm 8,4$  лет), с первичным Q-волновым ИМ на 10–14-е сутки от начала заболевания. Диагноз ОИМ устанавливался на основании клинических, электрокардиографических и биохимических критериев согласно критерия мАНА /ESC (2001 г.). Клинико-anamнестические данные и характер базисной терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных**

Показатель	Абсолютное число	%
ГБ в анамнезе	62	77,5
РПИС	21	26,2
Передний ИМ	41	51,2
Нижний ИМ	39	48,7
Аневризма ЛЖ	21	26,2
ОСНпо Killip (II–IV)	19	23,7
<b>Медикаментозная терапия на 10–14-е сутки ИМ</b>		
Бета-блокаторы (бисопролол 2,5–5 мг/сут) в средней дозе $4,38 \pm 2,8$ мг/сут	78	97,5
Статины (аторвастатин 40 мг/сут)	79	98,7
Комбинированная антитромбоцитарная терапия (клопидогрель 75 мг + аспирин 150 мг/сут)	80	100
ААП (амиодарон)	6	7,5
Диуретики (фуросемид 40 мг/сут)	30	37,5
Лизиноприл от 1,25–5 мг/сут, в средней дозе $3,38 \pm 1,4$ мг/сут	62	77,5

Всем больным на исходном этапе проводилось эхокардиографическое исследование (аппарат «Sonoline Versa Pro»Siemens, Германия) по

стандартной методике с использованием рекомендаций Американского эхокардиографического общества. Измерялись следующие эхокардиографические параметры: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), конечно-диастолический (КДР) и конечно-систолический размеры (КСР) ЛЖ, конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ. Оценка общей сократимости ЛЖ проводилась по показателю фракции выброса (ФВ). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась по формуле R. Devereux и соав. [4], ММЛЖ считалась нормальной при значениях  $\leq 215$  г. Индекс относительной толщины стенки (иОТС) ЛЖ определялся следующим способом: (ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДРЛЖ. За повышение иОТС принимались значения 0,45 и более. Признаком дезадаптивного ремоделирования считался прирост КДО более чем на 10%. С целью оценки уровня толерантности к физической нагрузке на 10–14-е сутки при отсутствии противопоказаний проводился тредмил-тест. Тест с физической нагрузкой (ФН) проводился с помощью стресс-комплекса фирмы Marquette Hellige по протоколу Mod–Bruce. В процессе тестирования оценивались следующие показатели: время выполнения нагрузочного теста (мин.), уровень толерантности к ФН выраженный в метаболических эквивалентах (METs), двойное произведение (ДП) (производное ЧСС и САД– $ДП = ЧСС \cdot САД / 100$ ) в покое и на высоте нагрузки. ТФН расценивалась как низкая при значениях METs от 3 до 5, средняя – от 5 до 7, как высокая – 7 и более METs. Исследование не проведено у 28 (35%) больных, в том числе в 26 случаях (92,8%) по причине наличия противопоказаний, связанных с осложненным течением заболевания. Из этого числа у 16 пациентов выявлена аневризма ЛЖ (57,1%), у 3 (11,5%) пациентов сохранялись приступы постинфарктной стенокардии, у 5 (19,2%) пациентов перед выпиской сохранялись признаки сердечной недостаточности (одышка при незначительной физической нагрузке, периферические отеки), у 2 (7,6%) больных по данным ЭХОКС диагностировался пристеночный тромб ЛЖ. В оставшихся случаях тредмил-тест не проводился из-за сопутствующих заболеваний суставов нижних конечностей. После проведения первичного исследования все пациенты были рандомизированы на две группы. Пациентам I группы (n=40) в составе базисной терапии вместо лизиноприла назначался рамиприл (препарат «Хартил», Egis, Венгрия) в дозе от 2,5 до 10 мг/сут, (средняя доза  $5,97 \pm 2,9$  мг/сут). Пациентам II группы (n=40) назначался БАР эпросартан (препарат «Теветен» Solvay Pharma, Германия) в дозе от 300 до 1200 мг/сут (средняя доза  $589,3 \pm 251,4$  мг/сут). Титрование доз препаратов проводилось постепенно, в течение 2–3 недель, в зависимости от гемодинамических показателей. Повторное исследование в том же объеме

проводилось через 6 месяцев от начала рандомизации на фоне приема рамиприла и эпросартана в составе базисной терапии. Характер базисной те-

рапии в сравниваемых группах в течение 6 месяцев по количественным и качественным аспектам не отличался.

Таблица 2

## Медикаментозная терапия в сравниваемых группах

Препараты	I группа Рамиприл (n=40)	II группа Эпросартан (n=40)	$\chi^2$ ; p.
Бета-блокаторы (бисопролол 2,5–5 мг/сут)	39 (97,5%) средняя доза 4,42±2,99 мг/сут	39 (97,5%) средняя доза 4,34±3,0 мг/сут	$\chi^2=0,01$ ; p>0,05
Статины(аторвастатин 40 мг/сут)	40 (100%)	39 (97,5%)	$\chi^2=0,01$ ; p>0,05
Комбинированная антитромбоцитарная терапия (клопидогрель 75 мг + аспирин 150 мг/сут)	40 (100%)	40 (100%)	$\chi^2=0,01$ ; p>0,05
ААП (амиодарон)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	$\chi^2=0,01$ ; p>0,05
Диуретики (фуросемид 40 мг/сут)	15 (37,5%)	15 (37,5%)	$\chi^2=0,01$ ; p>0,05
Верошпирон (25–50 мг/сут)	20 (50%)	22(55%)	$\chi^2=0,01$ ; p>0,05

Математическая обработка материала проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2007, Statistica for Windows v. 6,0 с использованием парного и непарного t-критерия Стьюдента и непараметрическими методами с использованием критерия  $\chi^2$ . Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Достоверными считались изменения при p<0,05.

Как видно из табл. 3, в целом у больных на исходном этапе (10–14-е сутки ИМ) наблюдалось увеличение полости ЛЖ, массы миокарда и снижение систолической функции ЛЖ. Достоверных различий между группами на исходном этапе по ЭхоКС-показателям не выявлено. При анализе показателей ЭхоКГ к 6 месяцу терапии в сравниваемых группах выявлена положительная динамика, что выражалось в уменьшении толщины стенок ЛЖ, объемных показателей и массы миокарда ЛЖ и увеличении ФВ. При межгрупповом анализе достоверных различий по динамике большинства Эхо-показателей не выявлено, но в группе рамиприла выявлено достоверное (p<0,05) уменьшение тМЖП и тЗСЛЖ (11,3% и 8,7% vs 4,5% и 5,6%) и

уменьшение иОТС (13,9% vs 10,6%) по сравнению с группой эпросартана. Уменьшение абсолютных значений иКСО (16,9% vs 12,8%) и иКДО (6,8% vs 3%) также было большим в группе рамиприла, хотя межгрупповые различия не носили достоверный характер (p>0,05). В целом по группе дезадаптивное ремоделирование ЛЖ развилось у 20 (25%) пациентов. Анализируя динамику постинфарктного ремоделирования ЛЖ в группах терапии выявлено, что в группе рамиприла у 8 больных (20%) развилось прогрессирование дилатации ЛЖ, у 5 (12%) пациентов не наблюдалось существенных изменений значений КДО, у 27 (67,5%) пациентов уменьшение КДО на 5–10%. В группе эпросартана у 12 (30%) больных выявлен прирост значений КДО более чем на 10%, у 3 (7,5%) пациентов не наблюдалось изменения КДО, у 20 (50%) пациентов к концу периода наблюдения выявлено уменьшение КДО на 5–10%. Хотя межгрупповые различия не носили достоверный характер (p>0,05), в группе рамиприла наблюдался меньший процент случаев развития дезадаптивного ремоделирования (20% vs 30%).

Таблица 3

## Динамика ЭхоКС-показателей в сравниваемых группах

Показатель	Группа рамиприла n=40		Группа эпросартана n=40	
	Исход	6 месяцев	Исход	6 месяцев
тМЖП см	1,07±0,21*	0,96±0,15*	1,13±0,25	1,08±0,18○
тЗСЛЖ, см	1,04±0,2*	0,95±0,11*	1,09±0,21	1,03±0,23○
КСР, см	4,6±0,65*	4,28±0,58*	4,58±0,69**	4,31±0,51**
КДР, см	5,89±0,68*	5,4±0,32*	5,9±0,58**	5,6±0,4**○
КСО, мл	92,7±26,8*	74,5±19,4*	90,3±29,1**	75,2±25,4**
КДО, мл	160,8±30,1*	135,7±30,8*	156,9±37,6**	138,6±33,9**
иКСО, мл	42,8±10,8*	35,6±9,5*	43,0±11,2**	37,5±9,8**
иКДО, мл	83,4±16,1	77,8±14,5	80,8±17,6	79,0±15,9
ФВ %	48,2±5,3*	54,1±6,8*	46,6±5,0**	40,5±6,5**
иОТС	0,36±0,08*	0,31±0,06*	0,38±0,09**	0,34±0,07**○
ММЛЖ гр	266,8±86,1*	231,3±54,6*	272,4±87,3**	234±61,3**



Тест с физической нагрузкой (тредмил-тест) проводился 52 пациентам – 25 пациентам из группы рамиприла и 27 пациентам из группы эпросартана, на исходном этапе и через 6 месяцев терапии. Результаты тредмил-теста представлены в табл. 4.

Таблица 4

**Показатели ТФН в сравниваемых группах на исходном и 6-месячном этапах**

Показатель	Группа рамиприла (n=25)	Группа эпросартана (n=27)
	Исход	Исход
Низкая ТФН	14(56%)	14 (51,8%)
Средняя ТФН	7 (28%)	9 (37%)
Высокая ТФН	4 (16%)	4 (14,8%)
Длительность(мин)	7,0±2,7	7,01±2,4
ДП исход.	98±13,1	80,2±14,5
ДП макс.	142,8±35,7	143,7±34,8
METS	4,98±1,82	4,5±1,2

Как следует из данных табл. 4, в группе рамиприла по результатам тредмил-теста, проведенного в исходном периоде, выявлено 14 (56%) пациентов с низкой ТФН, 7 (28%) пациентов со средней и 4 (16%) пациента с высокой ТФН. В группе эпросартана также преобладали пациенты с низкой ТФН – 14 (51,8%), число больных со средней и высокой ТФН составило 9 (33,3%) и 4 (14,8%) соответственно. Через полгода от начала терапии у пациентов обеих групп отмечалось увеличение уровня ТФН, межгрупповые различия не носили характера достоверности. К примеру, в группе рамиприла уменьшилось количество пациентов с низкой ТФН – 8 (28%) пациентов ( $\chi^2=1,0$ ;  $p>0,05$ ), и увеличилось число пациентов, достигших средних и высоких ступеней нагрузки – 10 (44%) ( $\chi^2=0,7$ ;  $p>0,05$ ), и 7 (36%) ( $\chi^2=3,4$ ;  $p>0,05$ ) соответственно, хотя различия не носили характера достоверности. В группе эпросартана минимальный объем работы выполнили 10 (37%) ( $\chi^2=0,3$ ;  $p>0,05$ ) пациентов, количество больных, достигших средних ступеней нагрузки, осталось неизменным – 10 (37%) ( $\chi^2=0,3$ ;  $p>0,05$ ), а количество пациентов с высокой ТФН – до 7 (25,9%) ( $\chi^2=0,1$ ;  $p>0,05$ ).

При изучении взаимосвязи между исходным уровнем ТФН и дальнейшим развитием патологического ремоделирования ЛЖ выявлено, что у 10 (35,7%) пациентов с низким уровнем ТФН через 6 месяцев выявлено развитие дезадаптивного ремоделирования (у 4 пациентов из группы рамиприла и у 6 из группы эпросартана).

**Обсуждение.** За счет своих нейрогормональных и гемодинамических эффектов как иАПФ, так и АРА благоприятно влияют на процессы ремоделирования ЛЖ и повышают его сократительную способность. Однако в ранее опубликованных сравнительных клинических и эксперименталь-

ных исследованиях с ингибиторами АПФ и АРА не было получено данных, свидетельствующих об очевидном преобладании одного из отмеченных классов НГМ перед другим [6–10]. В проведенном нами исследовании в двух группах также не выявлено достоверных различий по динамике объемных показателей иФВ ЛЖ, но выявлен больший процент уменьшения ИКСО и КДО в группе рамиприла. Кроме того, среди лиц, принимавших рамиприл, выявлен меньший процент случаев развития патологического ремоделирования ЛЖ (20 против 30% в группе эпросартана), хотя различия не носили достоверный характер. Полученные нами данные перекликаются с результатами клинического испытания ELITE, изучавшим влияние лозартана и каптоприла на объемы ЛЖ у больных с ХСН, где выявлено, что лечение и тем и другим терапевтическим агентом приводило к умеренному снижению индекса объемов ЛЖ к концу периода наблюдения (48 нед.), без достижения межгрупповых различий. Однако уменьшение индекса КСО, как и обратимость процессов ремоделирования, определявшаяся на основании результатов повторного определения индекса КДО через 5 дней после отмены терапии, было более выраженным и достоверным в группе иАПФ [11]. В группе рамиприла также выявлено достоверное уменьшение стенок ЛЖ и индекса ОТС по сравнению с эпросартаном, что согласуется с данными Чукаевой и соавторов [12], изучавших сравнительную эффективность лозартана и эналаприла у больных ИМ и выявивших уменьшение иОТС на 8,1% в группе эналаприла по сравнению с лозартаном. Как известно, рамиприл обладает высоким сродством к циркулирующему и тканевому АПФ, кроме того, он значительно усиливает эффекты брадикинина, также усиливается действие ангиотензина II на рецепторы 2-го типа, через которые, возможно, реализуются защитные вазодилатирующие и антипролиферативные свойства ангиотензина II. В свою очередь у АРА отсутствует влияние на калликреин-кининовую систему, усиление действия которой во многом объясняет позитивные эффекты иАПФ. Также блокада активности тканевого АПФ приводит к уменьшению синтеза АТ-II в кардиомиоцитах, что, возможно, может опосредованно способствовать регрессу гипертрофии миокарда, уменьшению дилатации сердца, изменению геометрии левого желудочка, замедлению или прекращению ремоделирования вследствие их воздействия на клеточном уровне [13, 14]. Данными эффектами иАПФ, возможно, и обусловлены более выраженный регресс толщины стенок ЛЖ и иОТС и меньший процент случаев развития дезадаптивного ремоделирования среди больных, получавших рамиприл. При ретроспективном анализе выявлена взаимосвязь с исходно низким уровнем ТФН и развитием дезадаптивного ремоделирования у боль-

ных, перенесших ИМ. Как известно, низкий уровень ТФН свидетельствует об уменьшении коронарного резерва, а степень и продолжительность обструкции коронарных артерий являются одним из основных факторов, определяющих развитие дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Окклюзия коронарной артерии приводит к растяжению и истончению зоны некроза, кроме того, нарушение кровотока в прилежащих участках вызывает развитие гибернации кардиомиоцитов и возникновение кинетической асинхронности между поврежденными и интактными отделами стенки левого желудочка, что приводит к прогрессированию дезадаптивного ремоделирования и снижению сократимости миокарда. В нашем исследовании выявлено, что у лиц с низкой ТФН более чем в трети случаев (35,7%) наблюдалось развитие дезадаптивного ремоделирования.

## ВЫВОДЫ

1. Базисная терапия с включением рамиприла и эпросартана приводила к достоверному замедлению процессов постинфарктного ремоделирования, и увеличению толерантности к физической нагрузке у больных ИМ к 6 месяцу наблюдения.
2. На фоне базисной терапии с включением рамиприла наблюдался меньший процент случаев развития дезадаптивного ремоделирования по сравнению с эпросартаном (20% vs 30%).
3. У 35,7% пациентов с исходно низким уровнем ТФН через 6 месяцев, независимо от терапии, развивается дезадаптивное ремоделирование левого желудочка, в связи с чем рекомендовано проведение пробы с физической нагрузкой лицам, перенесшим ИМ, с целью прогнозирования течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Курбанов Р.Д., Киякбаев Г.К. Инфаркт миокарда. Прогноз жизни. Ташкент. 2000.
2. Serneri G.N., Boddi M., Cecioni I. et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ Res* 2001; 88: 961–8.
3. Bossaller C., Auch-Schwelk W., Grafe M. et al. // *Agents Actions*. 1992. Vol. 38 (Suppl.2). P. 171–177. 2 Garvas I., Garvas H. Safety and tolerability of eprosartan. *Pharmacotherapy*. 1999. 19: 102S–107S.
4. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method// *Circulation*. 1977. Vol.55: pp. 613–618.
5. Petrie M.C., Padmanabhan N., McDonald J.E. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2001. 37: 1056–61.
6. McKelvie R.S., Yusuf S., Pericak D. et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation*. 1999. 100: 1056–64.
7. Willenheimer R., Helmers C., Pantev E. et al; for the Heart Failure Valsartan Exercise capacity Evaluation (HEAVEN) Study Group. Safety and efficacy of valsartan versus enalapril in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2002. 85: 261–70.
8. Pitt B., Poole-Wilson P.A., Segal R. et al on behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000. 355: 1582–7.
9. Dzau V.J., Hirsch A.T. Emerging role of the tissue renin-angiotensin systems in congestive heart failure. *Eur Heart J* 1990;11:65–71.
10. Eichorn E.J., Bristow M.R. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94:2285–96.
11. Konstan M.A., Patten R.D., Thomas I. et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000. 139: 1081–7.
12. Чукаева И.И., Ощепкова М.В., Богова О.Т., Александров А.А., Речнова Н.П., Тузикова О.Ф. Сравнительное влияние терапии антагонистом рецепторов ангиотензина-ii (ат-ii)–лозартаном и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)–эналаприлом на процессы постинфарктного ремоделирования левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*, 2001. № 5. С. 41–45.
13. Francis G.S., McDonald K.M., Cohn J.N. Neurohormonal activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation*. 1993. 87 (Suppl IV): IV-90–6.
14. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность*, 2002. 3 (4): 161–3.



## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

ИСАХАНОВА П.Н., ЗИЯЕВ Ю.Н., КЕНЖАЕВ М.Л., НАЗАРОВА М.Х., НАБИЕВ А.А.

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, г. Ташкент, Узбекистан

## РЕЗЮМЕ

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Исаханова П.Н., Зияев Ю.Н., Кенжаев М.Л., Назарова М.Х., Набиев А.А.

В статье описывается анализ исследования 107 больных с диагнозом Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи. Было изучено качество жизни у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) на фоне 6-месячной терапии бета-адреноблокаторами. Было выявлено, что более выраженное снижение качества жизни у больных идиопатической ДКМП по сравнению с ишемической. Наблюдалось достоверное улучшение качества жизни у больных ДКМП, более выраженное в группе бисопролола, независимо от патогенетического варианта ДКМП. А также в группе атенолола более выраженным эффектом лечения на качество жизни был обнаружен у больных идиопатической ДКМП.

**Ключевые слова:** Ишемическая кардиомиопатия (ИКМП), Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), бета-адреноблокаторы, атенолол, бисопролол, качество жизни (КЖ).

## SUMMARY

## LIFE QUALITY IN PATIENTS WITH DILATED CARDIOMYOPATHY

Isakhanova P.N., Ziyaev Yu.N., Kenjaev M.L., Nazarova M.Kh., Nabiev A.A.

Investigation analysis of 107 patient admitted to emergency cardiology department of RRCEM with dilated cardiomyopathy has been described in this article. The life quality in patients with DCMP on the background of 6 months therapy by beta-adrenoblockers has been studied. It has been revealed that more significant reduce of life quality in patients with idiopathic DCMP in compare with ischemic DCMP and it has been observed a significant improving of life quality in patients with DCMP in bisoprolol group regardless of pathogenetic type of DCMP. And also there was more significant treatment efficiency on life quality in patients with idiopathic DCMP in atenolol group.

**Key-words:** ischemic DCMP, dilated cardiomyopathy (DCMP), beta-adrenoblockers, bisoprolol, atenolol, life quality

Сердечно-сосудистые заболевания до настоящего времени остаются основной проблемой в деятельности медицинских и социальных учреждений в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью при данной патологии [4, 5, 6]. Несмотря на прогресс, в диагностике и лечении существенного увеличения продолжительности жизни больных хронической сердечной недостаточностью не произошло [7, 8]. В связи с этим дополнительным интегральным показателем эффективности терапии принято качество жизни – способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему положению и получать удовлетворение от жизни [9].

**Цель настоящего исследования.** Изучение качества жизни у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и влияние 6-месячной терапии бета-адреноблокаторами.

**Материал и методы исследования.** Для достижения поставленной цели нами были обследованы 107 больных ДКМП (58 мужчин и 49 женщин), госпитализированных в отделения неотложной кардиологии РНЦЭМП, из которых 53 больным

был выставлен диагноз идиопатическая ДКМП и 54 – ишемическая ДКМП. Критериями включения больных в исследование явились признаки дилатации левого желудочка (конечный диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ) более 5,4 см) и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ниже 36%. Критериями исключения явились наличие постинфарктных аневризм ЛЖ, хроническое употребление алкоголя (более 40 г/сут женщинами и более 80 г/сут мужчинами в течение более 5 лет), терминальные стадии почечной и печеночной недостаточности, признаки активного воспалительного процесса (гипертермия, увеличение скорости оседания эритроцитов более 15 мм/ч, увеличение С-реактивного белка более 6 ед/л), перикардиты, системные заболевания, включая сахарный диабет и заболевания щитовидной железы, суправентрикулярные тахикардии с ритмом желудочков более 120 в мин., клапанные и врожденные пороки сердца, заболевания органов дыхания, сопровождающиеся легочной гипертензией. Все больные, включенные в исследование на момент поступления в клинику

не получали базисной терапии, кроме аспирина в дозе 75–150 мг/сут.

Вид ДКМП устанавливался на основании распроса больного: ДКМП, манифестирующая стенокардией, или при наличии инфаркта миокарда в анамнезе относилась к ишемической, в случае манифестации заболевания симптомами хронической сердечной недостаточности – к идиопатической. Дополнительными критериями в пользу ишемической ДКМП являлись наличие атерогенной дислипидемии и нарушения толерантности к глюкозе, а также данные коронароангиографического исследования.

Всем больным, включенным в исследование, назначалась базисная терапия, включающая аспирин 100 мг/сут, лизиноприл (доза титровалась в зависимости от гипотензивной реакции). Больным с мерцательной аритмией и внутрисердечным тромбозом дополнительно назначался варфарин (доза титровалась для поддержания международного нормализованного отношения в пределах 2–3 ед). Также по показаниям применялась диуретическая терапия – нитраты, триметазидин, сердечные гликозиды. 52 больным в схему терапии был включен бисопролол, остальным (55 больных) – атенолол. Обе группы были сопоставимы по составу, клинической характеристике больных и применяемой терапии.

Качество жизни больных оценивалось по балльной системе с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ), разработанного T. Rector, J. Sohn в 1987 г. Опросник качества жизни при ХСН (MLHFQ) содержит 21 вопрос, ответы на которые позволяют определить, насколько имеющаяся сердечная недостаточность ограничивает: во-первых, физические (функциональные) возможности больного справляться с обычными повседневными нагрузками (самообслуживание, толерантность к физическим, социальным, эмоциональным нагрузкам, необходимость иметь адекватный сон и отдых, мобильность и независимость); во-вторых, социально-экономические аспекты и общественные связи пациента (место в семье и участие в жизни семьи, материальное обеспечение и расходы на лечение, профессиональные обязанности, связь с друзьями и активный отдых); в-третьих, положительное эмоциональное восприятие жизни (ощущение себя обузой для семьи и друзей, потеря контроля над жизнью и над собой, страх за будущее и безысходность). Ответы на 21 предложенный вопрос были даны больными самостоятельно. В итоге может быть набрана сумма баллов от 0 (невероятное, абсолютно лучшее качество жизни) до 105 (невероятное, катастрофически низкое качество жизни).

Все данные обрабатывались с использованием программы Statistika for Windows. Достоверность различия показателей между группами оцени-

валась с использованием непарного критерия Стьюдента. Достоверными считались различия в случае вероятности несовпадения менее 5% ( $p < 0,05$ ).

#### Результаты исследования и обсуждение.

Всем больным, включенным в исследование исходно и на 6-й месяц терапии, проводилась балльная оценка качества жизни с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью». Опросник включает 21 вопрос, ответ на каждый из которых может варьировать от 0 до 5 баллов (минимальное и максимальное проявление симптома и его влияние на качество жизни), и увеличение балла означает ухудшение качества жизни. Диапазон оценки может варьировать от 0 (очень хорошее качество жизни) до 105 баллов (невыносимо плохое качество жизни).

У больных, включенных в исследование, балл качества жизни исходно составил  $77,82 \pm 0,55$ , в процессе терапии он снизился на 21,86% и составил в результате  $60,53 \pm 0,46$  ( $p < 0,001$  с исходными данными). Исходно у больных идиопатической ДКМП балльная оценка качества жизни была достоверно выше, чем у больных ишемической ДКМП ( $p < 0,001$ ). В процессе 6-месячной терапии и включением бета-адреноблокаторов наблюдалось достоверное снижение балла качества жизни как в группе идиопатической, так и в группе ишемической ДКМП (на –23,05% и –19,29%, соответственно,  $p < 0,001$  для обеих патогенетических групп). При этом в группе идиопатической ДКМП относительная динамика балла качества жизни была достоверно выше ( $p < 0,05$ ), по сравнению с больными ишемической ДКМП, что в результате привело к сравнению балльной оценки качества жизни в группах по типу ДКМП. Распределение больных по принимаемому бета-адреноблокатору исходно показало сопоставимое значение балла качества жизни в группах. В процессе терапии выявлено, что в целом, независимо от патогенетического типа ДКМП, относительная динамика КЖ в группе бисопролола была достоверно выше, чем в группе атенолола (–23,40% против –20,22%,  $p < 0,05$ ), что привело к достоверному ( $p < 0,001$ ) различию абсолютного значения балла в группах терапии на 3-м месяце терапии. Внутри группы атенолола относительная динамика КЖ была больше у больных с идиопатической ДКМП (–21,69% против –16,93%,  $p < 0,05$ ). В группе бисопролола такого различия выявлено не было (–24,38% в группе идиопатической ДКМП и –21,39% в группе больных ишемической ДКМП). Внутри патогенетических групп ДКМП различия относительного эффекта атенолола и бисопролола выявлено не было, однако абсолютные значения показателей у больных, принимавших бисопролол, оказались достоверно ниже, чем у больных, принимавших атенолол ( $p < 0,01$  для больных идиопатической ДКМП и  $p < 0,001$  для больных ишемической ДКМП).



**Выводы.** Таким образом, исследование качества жизни у больных ДКМП выявило более выраженное снижение качества жизни у больных идиопатической ДКМП по сравнению с ишемической. На фоне 6-месячной терапии, включавшей бета-адреноблокаторы, наблюдалось достоверное

улучшение качества жизни у больных ДКМП, более выраженное в группе биспролола, независимо от патогенетического варианта ДКМП. В группе атенолола более выраженным эффектом лечения на качество жизни был обнаружен у больных идиопатической ДКМП.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Rector T.S., Francis G.S., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 1: patient perceived dysfunction and its poor correlation with maximal exercise tests // Heart failure. 1987. 10: 192–6.
2. Blackwood R., Mayou R.A., Garnham J.S. Et al. Exercise capacity and quality of life in the treatment of heart failure // Clin. Pharmacol. Ther. 1990. 48: 192–6.
3. Гиляревский С.Р., Орлов В.А. Оценка качества жизни больных ревматическими митральными пороками сердца: методические подходы // Кардиология. 1992. 6: 49–53.
4. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. – М., 1990.
5. Uemura K., Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. WHO 1988. 41 (3/4): 155.
6. Константинов В.В., Мазур Л.И. Ишемическая болезнь сердца и факторы риска среди водителей автотранспорта // Кардиология. 1997. 1: 435–8.
7. Fletcher A.E., Hunt B.M., Bulpitt C.J. Evaluation of quality of life in clinical trials of cardiovascular disease // J. chron. Dis. – 1987. 40: 557–66.
8. Katz S. The science of quality of life // J. chron. Dis. 1987. 40: 459–63.
9. Williams G.H. Quality of life and its impact on hypertensive patients // Amer. J. Med 1987. 82: 99–105.

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ IIA И IIB ТИПА

*ЭШПУЛАТОВ А.С., БЕКМЕТОВА Ф.М., КУРБАНОВ Р.Д., ШЕК А.Б., ЮЛДАШЕВ Н.П., ФОЗИЛОВ Х.Г.*

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

#### РЕЗЮМЕ

**НОМУҚИМ СТЕНОКАРДИЯЛИ ВА IIA ВА IIB ТУРДАГИ ДИСЛИПИДЕМИЯЛИ БЕМОРЛАРДА ЛИПИД АЛМАШИНУВИ, ЮРАК ГЕМОДИНАМИКАСИ ВА КОРОНАРОАНГИОГРАФИЯ НАТИЖАЛАРИНИ ҚИЁСЛАШ**

*Эшпўлатов А.С., Бекметова Ф.М., Қурбанов Р.Д., Шек А.Б., Йўлдошев Н.П., Фозилов Х.Г*

**ақсад:** Номуқим стенокардияли ва IIA ва IIB турдаги дислипидемияли беморларда липид алмашинуви, юрак гемодинамикаси ҳолатини ва коронароангиография натижаларининг хусусиятларини ўрганиш.

**Материал ва услублар:** Тадқиқотга 88 нафар номуқим стенокардияли, дислипидемияли (ХС ПЗЛП  $\geq$  100 мг/дл) беморлар жалб қилинди. Барча беморлар триглицеридлар (ТГ) кўрсаткичига кўра 3 гуруҳга бўлинди: I гуруҳ: ТГ < 200 мг/дл, II гуруҳ: ТГ  $\geq$  200 мг/дл III гуруҳ: ТГ  $\geq$  300 мг/дл. Липид алмашинуви кўрсаткичларини баҳолаш «Randox» (Буюк Британия) автоанализаторида амалга оширилди.

**Натижалар:** IIB турдаги дислипидемияли ТГ  $\geq$  300 мг/дл бўлган беморларда қандли диабет ҳаққоний тарзда кўп учради, тана вазни индекси, атерогенлик коэффициенти юқори бўлди, юқори зичликдаги холестерин липопротеиди IIA туридаги ДЛП беморлар гуруҳига нисбатан ҳаққоний тарзда паст бўлди. IIB туридаги ДЛП мавжуд бўлган беморларда коронароангиография натижаларига кўра, кўп томирли шикастланиш кўп учради (II, III гуруҳларда мос равишда 6 нафар бемор, умумий олганда, 59 нафардан 12 тасида (20,3%) I гуруҳда эса бундай шикастланиш 2 марта кам учраган (29 нафаридан 3 тасида – 10,3%), бироқ ушбу фарқлар ноҳаққоний тусда эди.

**Хулоса:** IIB турдаги дислипидемияли беморларда IIA турдаги дислипидемияли беморларга нисбатан қандли диабет ҳаққоний тарзда кўп учраган, уларда тана вазни индекси ва атерогенлик коэффициенти юқори бўлган, юқори зичликдаги холестерини липопротеиди ҳаққоний тарзда паст бўлган. IIB туридаги ДЛП мавжуд бўлган беморларда IIA га нисбатан кўп томирли шикастланиш кўп учраган (20,3%). Бу эса кейинги изланишларни талаб этади.

## РЕЗЮМЕ

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И РЕЗУЛЬТАТОВ КОРОНАРОАНГИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ДИСЛИПИДЕМИЕЙ IIA И IIB ТИПА***Курбанов Р.Д., Эшпулатов А.С., Бекметова Ф.М., Шек А.Б., Юлдашев Н.П., Фозилов Х.Г.*

**Цель исследования.** Изучить особенности состояния липидного обмена, внутрисердечной гемодинамики и результатов коронароангиографии у больных нестабильной стенокардией с дислипидемией IIA и IIB типа.

**Материал и методы.** В исследование включены 88 больных с нестабильной стенокардией с дислипидемией (уровень ХС ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл). Все обследованные по уровню триглицеридов (ТГ) были разделены на 3 группы: I группа – уровень ТГ  $< 200$  мг/дл, II группа – уровень ТГ  $\geq 200$  мг/дл, III группа – уровень ТГ  $\geq 300$  мг/дл. Оценку показателей липидного обмена выполняли на биохимическом анализаторе «Randox» (Великобритания).

**Результаты.** Среди больных дислипидемией (ДЛП) IIB типа с уровнем ТГ выше 300 мг/дл достоверно чаще встречался сахарный диабет, были выше индекс массы тела и коэффициент атерогенности при достоверно более низком значении холестерина липопротеидов высокой плотности в сравнении с группой больных с ДЛП IIA типа. Результаты коронароангиографии указывают на более высокую частоту многососудистого поражения у больных с ДЛП IIB типа (у 6 больных во II и 6 в III группе), в целом у 12 (20,3%) из 59, тогда как в I группе указанное поражение наблюдалось вдвое реже – лишь у 3 (10,3%) из 29 обследованных, хотя различие носило в целом недостоверный характер.

**Заключение.** У больных с дислипидемией IIB типа достоверно чаще встречался сахарный диабет, были выше индекс массы тела и коэффициент атерогенности при достоверно более низком значении холестерина липопротеидов высокой плотности, в сравнении с пациентами, имеющими IIA тип. При этом у больных с дислипидемией IIB типа в 2 раза чаще встречалось многососудистое поражение коронарных артерий (20,3%), чем среди пациентов с дислипидемией IIA типа, что требует дальнейшего углубленного изучения.

## SUMMARY

**COMPARATIVE STUDY OF LIPID METABOLISM, CARDIAC HEMODYNAMICS AND RESULTS OF CORONARY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA WITH IIA AND IIB TYPES OF DYSLIPIDEMIA***Eshpulatov A.S., Bekmetova F.M., Kurbanov R.D., Shek A.B., Yuldashev N.P., Fozilov H.G.*

**Objective:** To study features of lipid metabolism, intracardiac hemodynamics and results of coronary angiography in patients with unstable angina with IIA and IIB types of dyslipidemia.

**Materials and methods:** The study included 88 patients with unstable angina, and dyslipidemia (LDL-C  $\geq 100$  mg / dL). According to level of triglycerides (TG) all patients were divided into 3 groups: TG  $< 200$  mg / dL, 2nd-group: TG  $\geq 200$  mg / dL, 3rd-group: TG  $\geq 300$  mg / dL. Assessment of lipid metabolism was performed on biochemical analyzer «Randox» (UK).

**Results:** Among patients with dyslipidemia (DLP) IIB, with TG levels  $> 300$  mg / dl diabetes was significantly more frequent, had higher body mass index and atherogenic factor in significantly lower values of HDL cholesterol, compared with the group of patients with type IIA DLP. The results of coronary angiography show a higher frequency of multivessel disease in patients with DLP type IIB (6 patients in the 2nd and 6 in 3rd group), in total, 12 (20,3%) of 59, whereas in 1<sup>st</sup> group indicated lesion observed twice at least – only in 3 (10,3%) of the 29 examined, although the difference was of character in general.

**Conclusion:** In patients with dyslipidemia IIB, was significantly more common diabetes, had higher body mass index, and the atherogenic index, with significantly lower values of HDL cholesterol, compared with patients who have dyslipidemia IIA. At the same time in patients with dyslipidemia IIB 2 times more often observed multivessel coronary artery disease (20,3%) than among patients with dyslipidemia IIA, which requires further study.

Как известно, в последние годы результаты многочисленных масштабных исследований подтвердили, что лечение статинами значительно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1]. Это показано как в отношении пациентов с гиперхолестеринемией, так и тех, у кого уровень холестерина находился в нормальных пределах, а также в отношении как первичной (WOSCOPS, HPS) [2, 3], так и вторичной профилактики (4S, CARE, LIPID) [4, 5, 6]. Вме-

сте с тем лишь только часть больных ИБС имеет изолированное повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), когда назначение статинов оправдано с точки зрения их основного эффекта. Около трети больных ИБС имеют наряду с повышением ХС ЛПНП повышенные уровни триглицеридов, снижение уровня ХС липопротеидов высокой плотности. Модуляция концентрации одновременно ХС ЛПНП и ТГ в плазме крови с помощью гиполипидемических



препаратов означает снижение двойного кардио-васкулярного риска [7, 8].

**Цель исследования.** Изучить особенности состояния липидного обмена, внутрисердечной гемодинамики и результатов коронароангиографии у больных нестабильной стенокардией с дислипидемией IIA и IIB типа.

**Материал и методы.** В исследование включены 88 больных с нестабильной стенокардией с дислипидемией (уровень ХС ЛПНП  $\geq 100$  мг/дл), поступивших в отделение ИБС РСЦК МЗ РУз в 2011–2012 гг. Из них 71 мужчина (80,7%) и 17 женщин (19,3%). Средний возраст больных  $54,8 \pm 8,7$  лет. Всем больным, наряду с физикальным обследованием, снимали ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, проводили 24-часовое суточное мониторирование ЭКГ, дуплексное сканирование сонных артерий, коронароангиографию. Из клинико-биохимических показателей определяли: общий анализ крови (ОАК), уровень глюкозы, креатинфосфокиназы

(КФК), ферментов (АСТ, АЛТ), общий билирубин, липидный спектр—общий холестерин, триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой (ХС ЛПВП), очень низкой (ХС ЛПОНП), низкой (ХС ЛПНП) плотности, коэффициент атерогенности (КА); определяли на биохимическом автоанализаторе «Randox» (Великобритания).

По результатам первичного обследования все больные были разделены по уровню ТГ на 3 группы: I группа—уровень ТГ  $< 200$  мг/дл, II группа—уровень ТГ  $\geq 200$  мг/дл, III группа—уровень ТГ  $\geq 300$  мг/дл. При оценке исходных клинико-гемодинамических показателей сравниваемые группы не отличались по половозрастным характеристикам, наличию ГБ, инсульта и ОИМ в анамнезе, однако среди больных дислипидемией (ДЛП) IIB типа с уровнем ТГ выше 300 мг достоверно чаще встречался сахарный диабет и наблюдалась тенденция к большей величине ИМТ в сравнении с группой больных с ДЛП IIA типа (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных (M $\pm$ SD)

Показатели		I группа (n=29)	II группа (n=30)	III группа (n=29)
Возраст		54,2 $\pm$ 9,5	56,3 $\pm$ 7,4	54,2 $\pm$ 9,5
Пол	муж.	25 (86,2%)	24 (80%)	22 (79,5%)
	жен.	4 (13,8)	6 (20%)	7 (24,1%)
Гипертоническая болезнь		28 (96,6%)	28 (93,3%)	28 (96,6%)
ОИМ в анамнезе		16 (55,2%)	16 (53,3%)	17 (58,6%)
Сахарный диабет, 2 тип		8 (27,6%)	12 (40%)	18 (62,1%) (**)
Инсульт в анамнезе		1 (3,4%)	2 (6,7%)	1 (3,4%)
ИМТ		28,6 $\pm$ 4,4	29,6 $\pm$ 4,5	32,0 $\pm$ 6,4
САД		140,3 $\pm$ 22,4	144,5 $\pm$ 29,1	137,8 $\pm$ 19,7
ДАД		89,7 $\pm$ 15,2	88,7 $\pm$ 14,6	86,9 $\pm$ 9,3
ЧСС		78,7 $\pm$ 14,7	76,1 $\pm$ 11,7	75,5 $\pm$ 8,7

Примечание: \*— $p < 0,05$ ; \*\*— $p < 0,01$ ; ; \*\*\*— $p < 0,001$  — достоверность различий между I и II группами; (\*)— $p < 0,05$ ; (\*\*)— $p < 0,01$ ; (\*\*\*)— $p < 0,001$  — достоверность различий между I и III группами.

При сравнительной оценке липидного профиля у больных III группы, наряду с более высокими значениями уровня ТГ и ХС ЛПОНП, что было предопределено рандомизацией, отмечались достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП и, соот-

ветственно, более высокое значение коэффициента атерогенности КА по сравнению с I группой, что свидетельствует о более высокой атерогенности ДЛП (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей липидного обмена в изучаемых группах (M $\pm$ SD)

Показатели	I группа (n=29)	II группа (n=30)	III группа (n=29)
ОХС	219,2 $\pm$ 30,5	244,2 $\pm$ 32,5**	270,3 $\pm$ 97,0 (***)
ТГ	149,7 $\pm$ 29,9	250,7 $\pm$ 42,1***	524,9 $\pm$ 282,5 (***)
ХСЛПВП	39,0 $\pm$ 9,7	39,4 $\pm$ 9,4	36,2 $\pm$ 11,9 (**)
ХСЛПОНП	29,6 $\pm$ 5,8	49,4 $\pm$ 9,0***	95,9 $\pm$ 59,8 (***)
ХС ЛПНП	151,6 $\pm$ 28,6	155,3 $\pm$ 26,3	135,4 $\pm$ 73,8
КА	4,9 $\pm$ 1,2	5,4 $\pm$ 1,3	7,0 $\pm$ 3,7 (**)

Примечание: \*— $p < 0,05$ ; \*\*— $p < 0,01$ ; \*\*\*— $p < 0,001$  — достоверность различий между I и II группами; (\*)— $p < 0,05$ ; (\*\*)— $p < 0,01$ ; (\*\*\*)— $p < 0,001$  — достоверность различий между I и III группами.

При сравнительной оценке данных эхокардиографического обследования не выявлено достоверных различий, хотя отмечена тенденция к несколько большим значениям КДО и КСО у больных

III группы при в целом нормальном значении ФВ, а также к несколько меньшим средним значениям PE/PA у больных II и III группы (табл. 3).

Таблица 3

**Сравнение исходных показателей внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции (M±SD)**

Показатели	I группа (n=29)	II группа (n=30)	III группа (n=29)
Ао (мм)	35,5±3,1	33,9±3,3	34,6±3,3
ЛП (мм)	35,8±6,0	36,6±4,3	36,9±4,7
МЖП (мм)	13,7±8,4	11,7±1,6	11,7±1,6
ЗСЛЖ (мм)	12,8±4,9	11,7±1,3	11,7±1,4
КДР (мм)	54,4±10,4	56,9±5,0	57,0±6,0
КСР (мм)	36,1±8,4	38,9±5,7	39,5±6,4
КДО (мл)	155,1±42,6	160,6±32,5	174,2±42,2
КСО (мл)	61,1±30,1	67,7±23,6	64,6±39,0
ФВ (%)	62,2±8,3	58,7±8,0	58,1±7,3
PE (м/с)	0,6±0,1	0,6±0,2	0,6±0,1
PA (м/с)	0,7±0,2	0,7±0,2	0,7±0,1
PE/PA	1,1±0,7	0,8±0,2	0,9±0,3

Примечание: \*— $p < 0,05$ ; \*\*— $p < 0,01$ ; \*\*\*— $p < 0,001$  – достоверность различий между I и II группами; (\*)— $p < 0,05$ ; (\*\*)— $p < 0,01$ ; (\*\*\*)— $p < 0,001$  – достоверность различий между I и III группами.

По результатам коронароангиографического исследования только у 6 из 88 обследованных больных с нестабильной стенокардией не было выявлено гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий. При этом предварительные результаты указывают на более высокую частоту

многососудистого поражения у больных с ДЛП IIВ типа—у 6 больных II и 6—III группы, всего у 12 (20,3%) из 59, тогда как в I группе указанное поражение наблюдалось вдвое реже—лишь у 3 (10,3%) из 29 обследованных, хотя различие носило в целом недостоверный характер (табл. 4).

Таблица 4

**Сравнение результатов коронароангиографического исследования (M±SD)**

Показатели	I группа (n=29)	II группа (n=30)	III группа (n=29)
1–сосудистое поражение КА	5 (17,2%)	6 (20%)	6 (20,7%)
2–сосудистое поражение КА	4 (13,8%)	7 (23,3%)	6 (16,7%)
3–сосудистое поражение КА	5 (17,2%)	6 (20%)	5 (17,2%)
многососудистое	3 (10,3%)	6 (20%)	6 (20,7%)
без признаков стеноза	3 (10,3%)	1 (3,3%)	2 (6,9%)

Примечание: \*— $p < 0,05$ ; \*\*— $p < 0,01$ ; \*\*\*— $p < 0,001$  – достоверность различий между I и II группами; (\*)— $p < 0,05$ ; (\*\*)— $p < 0,01$ ; (\*\*\*)— $p < 0,001$  – достоверность различий между I и III группами.

**Обсуждение.** Несмотря на современные стандарты терапии—достижение целевых уровней артериального давления (АД), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы крови у большинства больных ишемической болезнью сердца (ИБС) сохраняется значимый остаточный риск развития макрососудистых осложнений (7). Одним из значимых факторов остаточного риска сосудистых осложнений являются высокий уровень смешанных дислипидемий, при которых наблюдается повышенный уровень триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), каждый из которых служит надежным независимым предик-

тором сердечно-сосудистых осложнений (8). Согласно рекомендациям Национальной образовательной программы по холестерину США (NCEP ATP III), повышение уровня ТГ является маркером атерогенных остаточных липопротеидов, способствующих прогрессированию атеросклероза. Известно, что дислипидемии смешанного характера чаще всего сопровождают сахарный диабет. Преобладание многососудистого поражения среди этой категории больных было установлено в многоцентровых исследованиях TAMI—65% из 148 обследованных (9), TIMI-2—40,8% из 439 (10), P. Orlander et al.—58,2% из 236 (11), B.Stein et al.—32,4 из 1133 (12), CASS – 85,8 из 317 (13). Это

подтверждает результаты, полученные в нашем исследовании.

**Заключение.** Таким образом, у больных с дислипидемией IIB типа достоверно чаще встречался сахарный диабет, был выше индекс массы тела и коэффициент атерогенности при достоверно более низком значении холестерина липопротеидов

высокой плотности, в сравнении с пациентами имеющими IIA тип. При этом у больных с дислипидемией IIB типа в 2 раза чаще встречалось многососудистое поражение коронарных артерий (20,3%), чем среди пациентов с дислипидемией IIA типа, что требует дальнейшего углубленного изучения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Law M.R., Wald N.J., Rudnicka A.R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* (2003) 326:1423–1427.
2. Cobbe S.M., Norrie J.D. Performance of NCEP, European, and British Guidelines for lipid lowering. Results from the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* (1998). 98:229.
3. Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (2002). 360:7–22.
4. 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.
5. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., Rouleau J.L., Rutherford J.D., Cole T.G., Brown L., Warnica J.W., Arnold J.M.O., Wun C.C., Davis B.R., Braunwald E. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* (1996). 335: 1001–1009.
6. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* (1998). 339: 1349–1357.
7. Fruchart J.C., Gotto A.M. Jr (2007) Session: Treating residual risk: Reducing triglycerides. Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, October 4–7. 2007. New York.
8. Fruchart J.C. (2007) Role of elevated triglycerides and reduced HDL-C in residual CVD risk remaining after statin therapy. Program and abstracts of the XVI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism, October 4–7. 2007. New York.
9. Granger C.B., Califf R.M., Young S., Candela R., Samaha J., Worley S. et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993. 21: 920–5.
10. Mueller H.S., Cohen L.S., Braunwald E., Forman S., Feit F., Ross A. et al. Predictors of early mortality and morbidity after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. *Circulation* 1992. 85: 1254–64.
11. Orlander P.R., Goff D.C., Morrissey M., Ramsey D.J., Wear M.L., Labarthe D.R. et al. The relation of diabetes to the severity of acute myocardial infarction and post-myocardial infarction survival in Mexican-Americans and non-Hispanic whites. *Diabetes* 1994. 43: 897–902.
12. Stein B., Weintraub W.S., Gebhart S.P., Cohen-Bernstein C.L., Grosswald R., Liberman H.A. et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995. 91: 979–89.
13. Vigorito C., Betocchi S., Bonzani G., Giudice P., Miceli D., Piscione F. et al. Severity of coronary artery disease in diabetic patients mellitus. Angiographic study of 34 diabetic and 120 nondiabetic patients. *Am Heart J* 1980. 100(6 Pt 1): 782–7.

## ОЦЕНКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ И НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

ЧАРЫЕВ Х.Э., АЛЛАБЕРДИЕВА Б.А., АННАНЫЯЗОВА С.А., АЛТЫБАЕВ С.А.

*Госпиталь с научно-клиническим центром кардиологии;  
Международный медицинский центр, г. Ашгабат, Туркменистан*

Ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС), развивающаяся вследствие атеросклероза коронарных артерий, является ведущей причиной инвалидности и смертности трудоспособного населения во всем мире. Кроме того, заболевание сопровождается значительным снижением качества жизни больных. По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения служит первым симптомом ИБС – у мужчин в 40,7% случаев, у женщин – в 56,5% [1, 2, 7].

По данным Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, в Российской Федерации почти 10 млн. трудоспособного населения страдают ИБС, более трети из них имеют стабильную стенокардию. Как показало международное исследование ATP-Survey (Angina Treatment Patterns), проведенное в 2002 г. в 9 странах Европы, в т.ч. в 18 центрах России, среди российских пациентов преобладали больные стенокардией II и III ФК, причем последних почти в два раза больше, чем в других странах, участвующих в исследовании. Следует иметь в виду, что стенокардия как первая манифестация ИБС встречается почти у 50% больных [4, 7, 9].

Важно помнить, что в популяции только около 40–50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50–60% случаев заболевание остается нераспознанным.

В последнее время вопросам, посвященным ремоделированию миокарда у больных с гемодинамическими и метаболическими нарушениями, стало уделяться особое внимание. Однако, результаты этих исследований противоречивы [1, 3, 5, 8].

**Цель работы.** Оценить структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных со стабильной и нестабильной стенокардией.

**Материал и методы.** Обследованы 55 больных ИБС со стабильной и нестабильной стенокардией напряжения (46 мужчин и 9 женщин в возрасте 39–72 лет). Все больные обследовались и наблюдались в Госпитале с научно-клиническим центром кардиологии. Диагноз ИБС устанавливали в соответствии с классификацией ВОЗ (1999 г.). Больных разделили на 2 группы. В I группу вошли 27 больных – мужчин 22(81,5%), женщин 5(18,5%) со стенокардией напряжения III ФК. Средний возраст больных 57,04±1,53 г. Во II группу включены

28 больных – мужчин 24(85,7%), женщин – 4(14,3%) с нестабильной стенокардией. Средний возраст больных 50,89±2,10 г.

Длительность ИБС колебалась от 1 до 10 лет (в среднем 4,18±0,60 лет). Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин в среднем возрасте 51,9±6,2 г.

Протокол обследования включал: опрос о наследственной отягощенности, регистрацию вредных привычек (курение) и нерациональное питание, биохимическое исследование крови (содержание общего холестерина, триглицеридов, глюкозы), индекс массы тела. Для оценки абдоминального типа ожирения рассчитывали отношение объема талии (в см) к объему бедер. Изучалось состояние центральной, внутрисердечной гемодинамики и структурно-функциональное состояние миокарда, проводимое методом ЭхоКГ на эхокардиографе «Aloka-SSD-1700» по общепринятой методике [Feigenbaum H., 2005; Шиллер 2005].

Статистическая обработка данных проведена стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета статпрограмм. Различия количественных показателей оценивали с помощью сравнения средних величин по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Оценивая центральную гемодинамику, можно отметить достоверное увеличение артериального систолического давления (АДс), артериального диастолического давления (АДд) и артериального среднего давления (АДср). Отмечается также увеличение минутного объема (МО) и сердечного индекса (СИ) у больных в обеих группах, что может быть обусловлено снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), т.е. понижением тонуса сосудов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) достоверно не отличалась в обеих группах. Отсюда можно сделать вывод о преимущественном гиперкинетическом типе кровообращения у больных ИБС (табл.1.).

У больных ИБС отмечено увеличение ударного объема (УО) и МО, достоверное увеличение внутрисердечных размеров и объемов, толщины задней стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки, величина внутримикардального напряжения («&таx») значительно превышала средний уровень по сравнению с контрольной группой.

**Оценка показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных стабильной и нестабильной стенокардией (M±m)**

Показатели	Контрольная группа (n = 20)	Стабильная стенокардия (n = 27)	Нестабильная стенокардия (n = 28)
ЧСС уд.в мин.	78,84±1,88	86,44±2,66	88,64±5,03
Адс, мм рт.ст.	115±1,83	147,78±4,32	124,29±3,72***
Адд, мм рт.ст.	75,26±1,55	90,00±2,49	78,21±2,10*
Адср, мм рт.ст.	88,51±1,49	109,26±2,89	93,57±4,24**
УО, мл	89,42±3,16	103,93±4,58	109,39±6,57
МО, мл.мин.	7060,53±313,59	9369,63±556,75	8465,36±459,64*
ФВ, %	68,58±0,46	52,89±2,69	48,85±2,402*
КДР, см.	5,22±0,09	6,33±0,19	6,66±0,19*
КДО, мл	131,63±5,11	209,56±14,82	233,96±16,36*
КСР, см.	3,22±0,07	4,59±0,23	4,97±0,21*
КСО, мл	42,21±2,08	105,63±12,41	124,57±22,66*
ОПСС д·сек·см <sup>-5</sup> .	1,06±0,02	0,96±0,04	0,78±0,07

Примечание: \* $-p_{k-1} > 0,05$ ; \*\* $-p_{k-1} > 0,01$ ; \*\*\* $-p_{k-1} > 0,001$ .

У больных в обеих группах по сравнению с контрольной группой наблюдалось достоверное уменьшение внутрисердечного размера и объема конечного диастолического размера (КДР, КДО), конечного систолического размера и объема (КСР, КСО) ( $p > 0,05$ ). У больных I группы наблюдалась тенденция к увеличению показателя насосной функции сердца (%  $\Delta S$ ) и фракция выброса (ФВ) по сравнению со II группой.

Отмечена тенденция к нарастанию массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по мере увеличения количества элементов приступов стенокардии, хотя достоверных различий по уровню Адс, Адд, толщине стенок миокарда ЛЖ между группами обследованных больных выявлено не было.

Анализ показателей центральной гемодинамики и геометрии сердца в зависимости от тяжести клинического течения показал, что по мере повышения количества приступов стенокардии отмечалась тенденция к повышению ММЛЖ и снижению показателя ОПСС.

Исследование показало, что структурно-функциональное состояние, т.е. толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки ЛЖ достоверно отличались. Однако, нарастание ММЛЖ было параллельно увеличению тяжести заболевания. Величина внутримиекардиального напряжения («&-мах») в группе больных со стабильной стенокардией (I гр.) значительно превышала в отличие от группы больных с нестабильной стенокардией (II гр.).

Увеличение внутрисердечного объема (нагрузка объемом) приводит к снижению насосной функции и сократительной способности миокарда, отражением чего служит обратно пропорциональная корреляционная зависимость КСО, КДО,  $r = -0,98$ ,  $p > 0,05$ ;  $r = -0,54$ ,  $p > 0,05$ ; скорость укорочения волокон миокарда ( $V_{sf}$ ) –  $r = -0,7$ ,  $p > 0,001$  для ИБС.

Анализ локальной сократимости миокарда не выявляет достоверных различий между группами, где процент систолического утолщения задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки составляет от 42,8 до 48,1%.

Одним из наиболее адекватных параметров, отражающих соответствие гипертрофии имеющейся нагрузке, служит величина внутримиекардиального напряжения в конце изоволюмического периода – «&-мах» [5, 10]. За границу нормы были взяты значения  $M \pm 2$ . Среди больных наблюдались увеличенные величины «&-мах» (82,5%), в 2 случаях выявлялась несоответствующая («низкострессовая») гипертрофия ЛЖ, а в 16,4% – неадекватная («высокострессовая») гипертрофия ЛЖ. Показатели сократимости и насосной функции миокарда ( $V_{cf}$ , ФВ, % $\Delta S$ ) имеют тенденцию к снижению ( $P > 0,05$ ). Величина внутримиекардиального напряжения значительно превышала нормальный уровень у больных ИБС.

Увеличение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) наблюдалось на фоне наибольшего увеличения «&-мах», что является «неадекватной» развивающейся гипертрофией, т.е. увеличение размера полости ЛЖ, неизменная толщина стенок ЛЖ при наличии ИБС.

Исследования последних лет показали, что ГЛЖ является далеко не единственным морфологическим вариантом развития ИБС [1, 6, 8, 10]. С развитием ЭхоКГ диагностика ГЛЖ при более углубленном изучении данной проблемы показала, что анатомические изменения ЛЖ при ИБС не всегда сопровождаются нарастанием массы миокарда. Оказалось, что в большом проценте случаев происходит изменение геометрии ЛЖ, в частности уменьшение размеров его полости при нормальной массе миокарда.

Помимо анатомических особенностей миокарда нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ также является отражением процесса ремоделирования. В настоящее время ГЛЖ рассматривается как одна из важнейших причин нарушения расслабления ЛЖ сердца. Тем не менее признаки нарушения расслабления миокарда могут наблюдаться у больных ИБС и без ГЛЖ и зачастую выявляются раньше, чем увеличение мышечной массы миокарда. Это, по мнению большинства авторов, связано с развитием фиброза миокарда [6]. Однако связь нарушений функции и структурных изменений миокарда по-прежнему остается предметом дискуссии.

ГЛЖ является основным структурным изменением сердечной мышцы при ИБС и считается общепризнанным фактором риска развития нарушения ритма, острых форм ИБС, внезапной смерти. В настоящее время не вызывает сомнения связь ГЛЖ с нарушением диастолической, а в последующем и систолической функции этого желудочка и снижением коронарного резерва сердца. Частота выявления ГЛЖ во многом зависит от используемого метода и колеблется от 7% при использовании ЭхоКГ критериев до 70–80% при применении как ЭхоКГ, компьютерной томография и МРТ и вен-трикулографии.

Отмечалось достоверное увеличение размера левого предсердия у больных стабильной стенокардией по сравнению с нестабильной ( $4,86 \pm 0,21$ ;  $3,61 \pm 0,113$ ;  $p > 0,05$  соответственно). В то же время размер аорты практически не изменился в обеих группах.

По полученным данным, увеличение левого предсердия, носящее компенсаторный характер, появляется только тогда, когда сформировалась выраженная гипертрофия ЛЖ. У больных I группы нормальный показатель величины левого предсердия (отношение размера левого предсердия к размеру аорты) был достоверно выше, чем в II группе больных и контрольной группе ( $P < 0,05$ ).

Таким образом, нами установлено статистически достоверное снижение ДФ у больных с признаками ГЛЖ по сравнению с больными без ГЛЖ. Аналогичные данные были обнаружены при анализе частоты нарушения диастолической функции ( $E/A \leq 1$ ) у больных стенокардией напряжения. Нарушение ДФ обнаружено у 37% больных с нестабильной стенокардией, в то время как у больных, имеющих стенокардию напряжения, количество пациентов с нарушением ДФ сердца увеличилось до 67%.

ИБС заметно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых факторов, особенно когда к ним присоединяются другие факторы риска. Общая смертность возрастает за счет мозговых инсультов в зависимости от уровня АД. Смертность от ИБС составляет 2%, при наличии гипертензии смертность увеличивается вдвое, при наличии

других факторов риска – в 6 раз (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия), поэтому без контроля факторов риска вряд ли удастся добиться успеха в лечении ИБС [4–7].

Статистическая взаимосвязь ИБС с развитием таких заболеваний, как АГ, церебральный инсульт, СН продемонстрирована на большом клиническом и демографическом материале [4, 10]. По данным различных авторов повышение АД обуславливает возрастание риска развития ИБС в 1,5–6 раз. Так, увеличение уровня АД на 1% ассоциируется с увеличением частоты развития ИБС на 2,5–4% в зависимости от исходной величины АД [1, 3, 5].

В процессе наблюдения отмечается четкая зависимость тяжести течения болезни и присоединение осложнений от увеличения степени ГЛЖ. Снижение таких показателей, как  $V_{sf}$ , ФВ и снижение КСО при одновременном росте ММЛЖ обусловлено дополнительной симпатической активацией, которая имеет место в условиях жаркого климата. И данное отсутствие снижения инотропизма миокарда не следует рассматривать как признак «улучшения» состояния больных ИБС.

По нашим данным, при комплексном прогнозировании развития кардиальных осложнений значимыми являются следующие показатели (в скобках приводятся пороговые значения): ударный объем (<50 мл), инфаркт миокарда в анамнезе (есть, нет), внутримиекардиальное напряжение (>340 дин/см<sup>2</sup>), ФВ < 50%, ММЛЖ (>220 г), которые превышают пороговые значения и свидетельствуют в пользу «плохого» прогноза ( $\chi^2=10,98$ ;  $P=0,001$ ). Оценивая эти показатели можно выделить группу повышенного риска развития осложнений, подлежащую активному наблюдению и лечению.

## ВЫВОДЫ

Эти данные позволяют говорить о том, что при проведении программ лечения ИБС целесообразно корректировать не только показатели ЭКГ, Холтеровского мониторирования ЭКГ и нарушения ритма сердца, но и другие факторы риска, так как это дает более заметный эффект [10].

В условиях длительного наблюдения помимо летального исхода большое значение имеет прогнозирование клинического течения и осложнений у больных ИБС. Это связано с имеющейся в настоящее время возможностью влиять на некоторые признаки, использованные для прогнозирования, и, таким образом, выявление значимых показателей может в определенной мере способствовать выбору терапевтической тактики.

Большое значение такой прогноз имеет для диспансерного ведения больных с учетом возможности проведения вторичной профилактики.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. Сердеч. недостат. 2003. № 4. С. 161–163.
2. Грачев А.В., Масса МЛЖ, его функциональное состояние и ДФ-ция сердца у больных АГ при различных ЭхоКГ типах геометрии ЛЖ сердца. //Кардиология. 2000. №3. С. 31–37.
3. Карпов Ю.А. Ишемическая болезнь сердца в сочетании с артериальной гипертензией: особенности течения и выбор терапии.// Кардиология. 2005. № 12. С. 93–98.
4. Константинов В.В. и др. Распространенность АГ и ее связь со смертностью и факторами риска среди мужского населения в городах разных регионов. //Кардиология. 2001. № 4.
5. Рязанов А.С., Аракелянц А.А., Юренев А.П. Гипертоническое сердце: состояние проблемы // Клинич. мед. 2003. № 6. С. 15–18.
6. Следзевская И.К., Бабий Л.Н., Савицкий С.Ю. и др. Ремоделирование левого желудочка и прогноз течения ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от наличия артериальной гипертензии // Укр. кардіол. журн. 2002. № 2. С. 14–17.
7. Фомина И.Г. и Дьякова Т.А. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии и риск развития аритмий. //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5. С. 83–89.
8. Чазов Е.И. Ишемическая болезнь сердца и возможности повышения эффективности ее лечения // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2001. № 1. С. 2–4.
9. Чурина С.К. Особенности центральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией. Оригинальная статья. Том 15. № 1. 2009.
10. Шопин А. Н., Я. Б. Хомаева. Значение структурно-функциональных изменений левого желудочка в прогнозировании развития ишемической болезни сердца.// Клиническая медицина. 2008. 86. № 12. С. 37–39.

**ХОРАЗМ ВИЛОЯТИДА ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИДАН БИРЛАМЧИ НОГИРОНЛИКНИНГ ТАРҚАЛИШИДАГИ АЙРИМ ХУСУСИЯТЛАР**

**АБДУЛЛАЕВ И.К., РУЗМЕТОВ Б.Ш.**

*ТТА Урганч филиали*

Қон айланиш тизими (ҚАТ), шу жумладан гипертония касаллиги бутун дунёнинг кўплаб мамлакатларида, инсонлар ҳаётига жиддий хавф солувчи касалликлардан бири ҳисобланади. Айрим маълумотларга қараганда ҚАТ касалликлари ўлим сабабларининг 55–56% ини, ногиронликнинг 46%ини ташкил этиши қайд этилади [2].

Кузнецова Т.Ю. (2007) берган маълумотларига кўра гипертония касаллиги Россияда кенг тарқалган касалликлардан бири ҳисобланади (38,1%). Энг асосийси юракнинг ишимик касалликлари туфайли ўлим хавфи 3 маротаба, инсулт туфайли 6 маротаба ошишини таъкидлайди.

Гипертония касаллигининг аҳоли орасида тарқалиш динамикасида ёш омилнинг тутган ўрни катта. Кўп ҳолларда касаллик аёлларда нисбатан кўп учрайди ва ушбу ҳолатнинг аксини унинг асорати ногиронликнинг тарқалишида ҳам кўриш мумкин [5].

Гипертония касаллигининг эркаклар популяциясида кенг тарқалишини айрим муаллифлар уларнинг қон босими тўғрисидаги тиббий-гигиеник билим даражасининг етишмаслигида деб ҳисоблайдилар. 15–70 ёшдаги эркакларнинг атиги 33,1% ўзларида гипертония касаллигининг борлигининг биладилар, 66,9%и эса бу ҳолатнинг борли-

гидан умуман беҳабар эканликларини қайд этади. Муаллифнинг таъкидлашича ўрганилганларнинг деярли 100%и гипертония касаллиги меъёрида қанча бўлиши ҳақида маълумотга эга эмаслар [6]. Ҳар қандай ҳолатда касаллик тўғрисида етарли даражада тиббий билимга эга бўлмаслик унинг ўтлашиб кетиши ва оғир асоратлар–ногиронлик ва ўлим ҳолатларига олиб келиши билан яқунланади.

Тадқиқотимизнинг асосий мақсади–Хоразм вилояти шаҳар ва қишлоқ, эркаклар ва аёллар популяциясида гипертония касаллиги туфайли бирламчи ногиронликнинг тарқалиш даражасини ўрганиш ва баҳолашдан иборат.

**Материаллар ва услублар.** Ўрганишлар жараёнида тўпланган маълумотларни таҳлил қилишда ижтимоий гигиеник ва санитария статистик услублардан кенг фойдаланилди.Тадқиқот вилоятнинг иккита қишлоқ тумани Хазорасп ҳамда Янгибозор ва битта Урганч шаҳри танлаб олиб ўрганилди. Хазорасп туманида 2004–2008 йилларда жами ўртача–151 та, Янгибозор туманида–98 та, ва Урганч шаҳрида–248 та ногиронлик рўйхатга олинган. Жами ўрганилган беш йил давомида ўртача–166 та бирламчи ногиронлик ўрганилди.

**Натижалар ва таҳлиллар.** Танлаб олиб ўрганилган мажмуаларда жами беш йилда ўртача

рўйхатга олинган 747 та ногиронликнинг 22,1% ини бирламчи ва 77,9% ини қайта аниқланган ногиронликлар ташкил этиб, бирламчи ногиронликнинг тарқалганлик даражаси ҳар 10000 аҳолига  $14,1 \pm 1,09$  га тенг эканлиги аниқланди. Гипертония туфайли бирламчи ногиронлик эркакларда ( $17,9 \pm 1,75$ ) аёлларга ( $10,5 \pm 1,33$ ) нисбатан 1,7 баробар юқорилиги, эркаклар популяцияси орасида гипертония касаллиги кенг тарқалганлигини кўрсатилади. Ҳар иккала популяцияда ҳам биринчи ногиронликнинг энг юқори даражаси 51–60 ёшдагиларда кузатилиб ушбу ҳолатда ҳам ногиронлик эркакларда ( $141,0 \pm 3,48$ ) аёлларга ( $64,5 \pm 3,82$ ) нисбатан 2,2 маротаба юқори эканлиги кўриш мумкин. Эркакларда ҳам аёлларда ҳам биринчи ногиронлик уларнинг ёшлари ўсиши билан 60 ёшгача бўлган даврда ошиш хусусияти кузатилди. Ҳар

иккала жинсларда ҳам 20 ёшгача бўлганларда ногиронлик қайд этилмади. Эркакларда 60 ёшга борганда ногиронлик 21–30 ёшдаги популяцияга нисбатан 57 баробар ошган бўлса, аёлларда бу кўрсаткич–10 маротаба ошганлиги аниқланди (1-жадвал).

Бундан хулоса шуки, эркаклар орасида гипертония касаллигининг пайдо бўлишига олиб келувчи омиллар таъсири ишонарли даражада юқори ва бу жараён тиббий–ижтимоий жиҳатдан чуқур илмий таҳлилни талаб этади. Қишлоқ ва шаҳар популяциясида гипертония касаллигидан бирламчи ногиронлик сезиларли даражада (шаҳарда– $18,1 \pm 1,62$ , қишлоқда– $12,55 \pm 1,29$ ) шаҳарда юқори (44%). Бу ўз навбатида шаҳарда ижтимоий–психологик омиллар таъсирининг кўплигини кўрсатади.

1-жадвал

**Гипертония касаллиги туфайли бирламчи ногиронликнинг аҳоли орасида тарқалиши (10000 аҳолига) ( $p \pm n$ )**

Ногиронларнинг жинси	Ёшлари						Жами
	20 ёшгача	21–30	31–40	41–50	51–60	60 дан юқори	
Эркаклар	–	$0,4 \pm 0,72$	$1,9 \pm 1,45$	$47,3 \pm 2,63$	$141,0 \pm 3,48$	$46,5 \pm 3,20$	$17,9 \pm 1,75$
Аёллар	–	$0,32 \pm 0,58$	$5,2 \pm 2,37$	$24,6 \pm 2,64$	$64,5 \pm 3,46$	$8,2 \pm 2,1$	$10,5 \pm 0,41$
Жами	–	$0,36 \pm 0,47$	$3,5 \pm 0,69$	$35,9 \pm 0,40$	$102,7 \pm 3,45$	$27,3 \pm 2,34$	$14,2 \pm 1,08$

Эътиборли жиҳати шундаки, жинслараро популяцияда бирламчи ногиронлик 31–40 ёшдаги аёлларда эркакларга нисбатан сезиларли даражада юқори (3,6 баробар). 40 ёшдан ошганларда бунинг аксини, яъни эркакларда бирламчи ногиронлик ўртача 2–3 маротаба юқорилигини кўриш мумкин. Бундан дастлабки хулоса шуки, эркаклар 35–40 ёшдан ошгандан кейин уларнинг хаёт фаолиятида оғир кўринишдаги гипертония касаллигини келтириб чиқарувчи омиллар таъсири ўсиб боради. Эркакларда ҳам аёлларда ҳам 40 ёшгача бўлган даврда гипертониядан бирламчи ногиронлик жами ўртача ногиронликдан 3,5–4 баробар паст. Демак, аҳоли орасида гипертония касаллиги ва унинг натижасида юзага келадиган бирламчи ногиронликни келтириб чиқарувчи омиллар таъсири ўсиб боради ва ажабланарлиси шундаки, эркакларда ҳам, аёлларда ҳам улар нафақа ёшларидан ўтганларидан сўнг салбий омиллар таъсири ҳам пасайиб, беморларнинг яшаш сифат да-

ражаси билан боғлиқ ҳолда унинг пасайиши кузатилади.

Гипертониядан бирламчи ногиронлик қишлоқда 20 ёшгача, шаҳарда 30 ёшгача қайд этилмади. Эътиборлиси шундаки, 50 ёшгача бирламчи ногиронлик қишлоқда шаҳарга нисбатан бир мунча юқори (31–40 ёшда–5 маротаба, 41–50 ёшдагиларда эса–1,8 маротаба). Ўрганилаётган жараён шаҳарда 60 ёшгача, қишлоқда 50 ёшгача ўсиш хусусияти кузатилиб, унинг энг юқори кўрсаткичи шаҳарда 50–60 ёшдагиларда ( $10000/143,9 \pm 4,07$ ), қишлоқда 41–50 ёшдагиларда ( $10000/63,7 \pm 3,15$ ) кузатилди. Шаҳарда 60 ёшдан, қишлоқда 50 ёшдан сўнг бирламчи ногиронликнинг пасайиши кузатилиб, 60 ёшдан катталарда ногиронлик шаҳарда ( $48,6 \pm 3,26$ ) қишлоқ аҳолисига нисбатан ( $13,77 \pm 5,48$ ) 3,5 баробар юқори эканлигини кўриш мумкин (2-жадвал). Гипертония касаллигидан бирламчи ногиронлик шаҳарда қишлоққа нисбатан 44,0%га юқори.

2-жадвал

**Шаҳар ва қишлоқларда яшовчи аҳоли орасида гипертониядан бирламчи ногиронликнинг тарқалганлик даражаси (10000 аҳолига) ( $p \pm n$ )**

Яшаш жойлари	Ёшлари						Жами
	20 ёшгача	21–30	31–40	41–50	51–60	60 дан юқори	
Эркаклар	–	–	$1,5 \pm 1,1$	$36,0 \pm 2,79$	$143,9 \pm 4,07$	$48,6 \pm 3,26$	$18,1 \pm 1,62$
Аёллар	–	$0,44 \pm 0,06$	$7,8 \pm 2,57$	$63,7 \pm 3,15$	$37,7 \pm 2,85$	$13,77 \pm 5,48$	$12,55 \pm 1,29$
Жами	–	$0,22 \pm 0,03$	$4,65 \pm 1,83$	$49,85 \pm 2,97$	$90,8 \pm 3,47$	$31,18 \pm 4,37$	$15,32 \pm 1,45$



Гипертония касаллигидан бирламчи ногиронликни беморларнинг яшаш жойлари ва жинслар популяцияси бўйича ногиронлик гуруҳларининг

тақсимланиши таҳлил этилганда ҳам айрим ўзига хосликлар мавжудлиги аниқланди.

3-жадвал

Гипертониядан бирламчи ногиронликнинг ногиронлик гуруҳлари бўйича жойларда тарқалганлик даражаси (10000 аҳолига) ( $p \pm m$ )

Яшаш жойи	Эркаклар			Аёллар		
	I	II	III	I	II	III
Шаҳар	0,7±0,32	20,8±1,75	0,5±1,27	0,2±0,17	12,8±1,35	1,0±0,38
Қишлоқ	0,38±0,08	12,6±1,54	1,83±0,58	0,15±0,07	9,9±1,35	0,30±0,23
Жами	0,38±0,25	16,8±1,70	1,09±0,46	0,3±0,22	9,7±1,27	0,53±0,29

Жадвалдан кўриниб турибдики, (жадвал-3) аёлларда ҳам эркакларда ҳам II гуруҳ ногиронлиги, юзага келган ҳолатнинг асосий қисмини ташкил этиб, шаҳарда бу кўрсаткич эркакларда ҳар 10000 аҳолига 20,8±1,75 тенг бўлиб, жами шаҳарда қайд этилган бирламчи ногиронликларнинг 94% ини, қишлоқда (12,6%±0,43) эса 90,8% ини ташкил этса, ушбу кўрсаткич аёлларда мос равишда шаҳарда—90,8% ини, қишлоқда—94,3% ини ташкил этиши қайд этилди. Гипертония касаллигидан юзага келган ногиронликлардан 90–92% беморлар тўлиқ ва доимий равишда турғун даражада меҳнат қобилиятларини йўқотганлар ҳисобланади. Агар гипертония касаллигидан бирламчи ногиронликни ўрганилган қишлоқ туманлари ўртасида алоҳида қиёсий таҳлил қилганимизда шу ҳолат маълум бўлдики, ногиронлик Янгибозор туманида (15,0±1,51/10000 аҳолига) Хазорасп туманига (10,1±0,82) нисбатан 50%га юқорилигини кўриш мумкин. Бундан дастлабки хулоса шундан иборатки, кўпчилик беморларда гипертония касаллиги кўп ҳолларда кеч, яъни касаллик, тўла шаклланиб бўлгандан сўнггина нофаол ҳолатда аниқланади.

Айниқса II гуруҳ ногиронлигида жами гипертония касаллигидан аниқланган ногиронликларнинг 22,7% и бирламчи ногиронлик сифатида рўйхатга олинди, айнан шунча миқдордаги беморларда касаллик кечикиб аниқланади. Бунинг ёрқин ифодаси шундаки, II гуруҳ бирламчи ногиронлиги (12,9±1,04) III гуруҳ (0,8±0,26) бирламчи ногиронликдан 16 баробар юқорилигида ҳисобланади. Одатда касаллик дастлабки босқичларда аниқланганда унга II гуруҳ ногиронлигини белгилашга зарурият туғилмайди. Шу боисдан ҳам гипертония касаллигини эрта даврларда аниқлаб ташхислашнинг янги замонавий усулларини ишлаб чиқиш ва уни амалиётга қўллаш зарурияти ногиронликни камайтиришга йўналтирилган асосий чора—тадбирлардан бири ҳисобланади. Агар энг кўп қайд этилган II гуруҳ ногиронлигининг беморлар ёшлари бўйича таҳлил қилганимизда ҳам унинг энг юқори даражаси одатдагидек эркакларда ҳам (130,4±2,4) аёлларда ҳам (59,5±2,1) 51–60 ёшдагиларда қайд этилди.

Таҳлил жараёнида диққатимизни ўзига тортган жиҳат шу бўлдики, айниқса эркаклар популяциясида 40 ёшгача I ва III гуруҳ ногиронликлари қайд этилмади. Аёлларда ушбу ҳолат 30 ёшгача бўлган даврда кузатилди. Ҳар иккала популяцияда ҳам II гуруҳ ногиронлиги асосан 21–30 ёшдан қайд этилиб бошланди. Энг асосийси шуки, эркакларда ҳам аёлларда ҳам шунингдек уларнинг яшаш жойлари бўйича ҳам II гуруҳ ногиронлиги I ва III гуруҳ ногиронликларига нисбатан ишонарли даражада юқорилигини алоҳида таъкидлаш лозим. Тадқиқот жараёнида шу нарса маълум бўлдики, эркак бирламчи ногиронларнинг 7,6% и, аёлларда 3,1% и меҳнат фаолиятларини у ёки бу кўринишда давом эттираётганликлари маълум бўлди. Бундан хулоса шуки, агар гипертония касаллиги туфайли юзага келган бирламчи ногиронлар ўртасида реабилитация масаласини яхшилаш чоралари ўз вақтида кўрилиб III гуруҳ ногиронлари нисбатан кўпайтирилса, бир вақтнинг ўзида енгиллаштирилган шаклда ногиронларни ўз фаолиятларига тўлақонли қайтариш имкони туғилади. Энг ачинарлиси шундаки, бизнинг кузатишларимиз давомида I ва III гуруҳ ногиронликларининг динамикасида эркакларда ҳам аёлларда ҳам ёшлари ошиши билан сезиларли даражадаги оғишлар кузатилмади.

Юқоридагиларга асосланган ҳолда хулоса сифатида қуйидагиларни келтириш мумкин.

#### ХУЛОСАЛАР

1. Ўрганилган адабиётлар, статистик ҳисоботлар ва шунингдек бевосита ўтказилган тадқиқотимиздан маълум бўлдики, гипертония касаллигидан бирламчи ногиронликнинг тарқалганлик даражаси юқори ва у ўсиш хусусиятига эга (14,1±1,09/10000 аҳолига).
2. Гипертония касаллиги туфайли юзага келган бирламчи ногиронлик гипертония касаллигидан рўйхатга олинган жами ногиронларнинг 22,1% ини ташкил этиши аниқланди.
3. Гипертония касаллигидан бирламчи ногиронлик эркакларда (17,5±1,75) аёлларга (10,5±1,33) нисбатан 1,7 баробар юқори учраши қайд этилди ва унинг эркакларда энг юқори



- кўрсаткичи 51–60 ёшдаги папуляцияга тўғри келиб ҳар 10000 та эркакларга  $141,0 \pm 3,48$  га тенг эканлиги аниқланди.
- Бирламчи ногиронликнинг энг юқори даражаси шаҳар ва қишлоқ аҳолиси, эркаклар ва аёллар папуляциясида ҳам 51–60 ёшдаги аҳоли орасида кузатилиши маълум бўлди ва барча папуляцияларда бирламчи ногиронликнинг 60 ёшгача бўлган аҳоли орасида ўсиб бориш аънъанаси кузатилди. 20 ёшгача бўлган барча
  - популяциядаги аҳоли орасида гипертониядан бирламчи ногиронлик кузатилмади.
  - Рўйхатга олинган бирламчи ногиронликларнинг асосий қисмини аҳолининг барча ўрганилган ижтимоий қатламлари бўйича ҳам II гуруҳ ногиронлари эгаллаши маълум бўлди (90–92%). Айниқса эркакларда 40 ёшгача I ва III гуруҳ ногиронлари умуман қайд этилмади ва 40 ёшдан кейин ҳам уларнинг динамикасида сезиларли оғишлар кузатилмади.

#### АДАБИЁТЛАР

- Овсянникова О.В., Подхамутникова В.М. и др. Сердечно-сосудистая патология у коренных сельских жителей Кузбасса–телеутов. // Российский кардиологический журнал: научно-практический медицинский журнал. – М.: ВНОК. 2007. № 6. С. 59–62.
- Беляев О.В., Кузнецова З.М. Комплексный анализ факторов риска артериальной гипертонии у лиц, занятых управленческим трудом // Кардиология. 2006. 4:20–23.
- Ильинский Б.В., Ключева С.К. Ишемическая болезнь сердца и инвалидность. – Л.: 1985. С. 176.
- Медик В.А., Вебер В.Р. и др. Распространенность артериальной гипертонии и ассоциированных с ней факторов риска у лиц различного пола и возраста. // Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007. № 5. С. 3–5.
- Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по артериальной гипертонии на промышленном предприятии. // Медицина труда на промышленном предприятии. 2007. № 8. С. 5–9.
- Ахмадалиева У.К., Салохиддинов З.С. ва б. Андижон шаҳрининг турли аҳоли гуруҳларида артериал гипертониянинг тарқалишини эпидемиологик хусусиятлари. // Журнал теоретической и клинической медицины. 2006. № 2. С. 20–22.

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА КУРЦЕТИН ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ СО СТАТИНАМИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

**ХАШИМОВ Ш.У., АХМЕДОВА Ш.С., БЕКМЕТОВА Ф.М., ШЕК А.Б.**

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

Разработка модуляторов липидного обмена из растительной флоры представляется перспективным направлением в создании новых эффективных и безопасных гиполипидемических препаратов. Наиболее интенсивно в последние годы разрабатывались флавоноиды, обладающие многоцелевым антиоксидантным, противовоспалительным и сосудистым действием. Однако, их недостатком являлось незначительное гиполипидемическое действие. В Уз КФИТИ им. акад. Султанова АН РУз создан принципиально новый липидмодифицирующий препарат курцетин, представляющий смесь флавоноида кверцетина из софоры японской и куркуминоидов. По данным ограниченных клинических испытаний препарат обладает значительно выраженным гиполипидемическим, антиоксидантным, противовоспалительным и сосудистым действием. Кроме того, наличие куркуминоидов способствует улучшению

функции печени за счет холерестического и гепатопротекторного действия.

Другим важным биологическим действием куркумы и ее куркуминоидов является противовоспалительная активность, сопоставимая по эффективности с нестероидными противовоспалительными средствами, такими как метиндол и фенилбутазон (ортофен) [1].

Куркуминоиды угнетают активность ферментов, участвующих в синтезе воспалительных веществ, синтезируемых из арахидоновой кислоты [1]. Куркумин действует как аспирин и подобные ему противовоспалительные средства. Однако, есть важные преимущества куркумина, так как он в отличие от аспирина избирательно ингибирует синтез простогландина тромбоксана (ТхА<sub>2</sub>), не влияя на синтез простаглицлина (PGI<sub>2</sub>). Простаглицлин является важным фактором предотвращения сосудистого тромбоза. Защитный эффект куркумина прямо

пропорционален дозировке до 200 мг/кг при внутривенном введении, в отличие от обратной пропорциональности в случае назначения аспирина (исходя из вышеизложенного применение куркумина предпочтительно пациентам, склонным к сосудистому тромбозу и нуждающимся в противовоспалительной и противоаритмической терапии).

Soni K.B. и др. [2] изучали влияние куркумина на уровень холестерина и липидной перекисидации в сыворотке крови на 10 здоровых добровольцах, назначая по 500 мг препарата в сутки в течение 7 дней. Возраст добровольцев от 24 до 45 лет и вес – от 46 до 70 кг. Назначение куркумина в составе пищи привело к существенному сокращению проявлений перекисного окисления липидов в сыворотке и уменьшению общего содержания холестерина. При этом не выявлены побочные эффекты препарата, а также отмечены существенное уменьшение уровня сывороточных пероксидов (33%), увеличение холестерина высокой плотности (29%) и уменьшение общего уровня холестерина (11,63%), незначительное снижение триглицеридов.

Эти результаты показывают потенциальную гиполлипидемическую активность куркуминоидов.

**Цель исследования.** Оценить гиполлипидемическую, антиоксидантную и противовоспалительную эффективность нового отечественного гиполлипидемического препарата курцетин в сравнении со статинами у больных ИБС.

**Материал и методы.** 75 больных стабильной стенокардией напряжения III функционального

класса по классификации Канадского общества кардиологов включены в группы терапии новым отечественным импортозамещающим гиполлипидемическим препаратом курцетин (n=20), симвастином (n=25) и комбинированного применения курцетина с симвастином (n=30). Изучалась динамика (2–4 месяца) клинических и функциональных показателей (ЭхоКС, дуплексное сканирование сонных артерий, эндотелиальная функция и др.), параметров липидного, углеводного обмена, биохимических маркеров воспаления (вч СРБ), аполипотеинов А и В у обследованных.

Все пациенты принимали базисную терапию, включающую антиагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, при необходимости антагонисты кальция и нитраты.

**Результаты.** Больные в изучаемых группах достоверно не различались по возрасту и длительности ИБС. В первую группу (Курцетин) набрано 20 пациентов, средний возраст обследованных составил 60,5±8,6 лет, длительность ИБС–3,9±1,4 года. Во вторую группу (Курцетин±Вазилип) набрано 30, средний возраст составил 57,7±8,9 лет, длительность ИБС–4,0±3,8 лет. В третью группу (Вазилип) набрано 25 пациентов, средний возраст составил 57,7±6,4, длительность ИБС–4,3±3,9 (табл. 1).

Сравниваемые группы также не различались по тяжести клинического течения стенокардии (ЧПС, КТН), величине исходных показателей системной (ЧСС, САД, ДАД) и внутрисердечной гемодинамики и толщины КИМ сонных артерий (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная оценка исходных клинико-гемодинамических показателей в исследуемых группах (M±SD)**

Показатели	Курцетин (n=20)	Вазилип±Курцетин (n=30)	Вазилип (n=25)
Возраст	60,5±8,6	57,7±8,9	57,7±6,4
Длительность ИБС, лет	3,9±1,4	4,0±3,8	4,3±3,9
ЧПС за 1 день	3,1±1,1	4,2±2,9	4,0±1,6
КПН за 1 день	1,5±1,6	3,5±2,6	2,5±2,3
ЧСС, уд/мин	67,5±8,8	67,8±10,9	69,7±9,9
САД, мм Hg	121,4±13,1	135,0±8,4	124,7±9,9
ДАД мм Hg	76,4±8,1	85,0±5,5	82,0±6,8
Аорта, см	33,0±3,3	35,2±3,8	33,2±2,0
ЛП, см	34,5±5,2	32,6±3,4	35,5±4,5
ТМЖП, мм	11,0±1,7	11,0±1,4	11,4±1,2
ТЗСЛЖ, мм	10,8±1,5	11,0±1,9	11,1±1,3
КДР, мм	51,6±4,7	51,2±4,5	53,0±5,7
КСР, мм	32,2±4,1	30,6±2,8	35,0±6,1
ФВ, %	66,2±4,8	67,6±6,1	62,7±6,8
PE, м/с	0,50±0,10	0,56±0,13	0,63±0,10
РА, м/с	0,63±0,13	0,64±0,08	0,61±0,14
PE/РА, отн. ед.	0,81±0,15	0,89±0,30	1,09±0,30
КИМ ОСА	1,1±0,4	1,1±0,2	1,1±0,3

В группе монотерапии курцетином толщина КИМ ОСА составила  $1,1 \pm 0,4$ , ФВ– $66,2 \pm 4,8\%$  (табл. 1), уровень ОХС– $223,5 \pm 41,3$  мг/дл, ТГ– $185,3 \pm 48,3$  мг/дл, ХС ЛПНП– $144,0 \pm 35,1$  мг/дл, КА– $4,4 \pm 1,1$ , ХС ЛПВП– $42,5 \pm 9,2$  мг/дл, аполипопротеина А– $167,2 \pm 43,9$ , аполипопротеина В– $111,4 \pm 14,3$ , АпоВ/АпоА– $0,7 \pm 0,1$ , вч СРБ– $2,7 \pm 1,9$  мг/дл (табл. 2).

В группе комбинированного лечения симвастатином и курцетином толщина КИМ составила  $1,1 \pm 0,2$ , ФВ– $67,6 \pm 6,1\%$  (табл. 1), уровень ОХС– $218,2 \pm 21,8$ , ТГ– $163,8 \pm 53,9$ , ХС ЛПНП– $140,2 \pm 16,6$ , ХС ЛПВП  $47,7 \pm 13,6$ , КА– $4,0 \pm 1,2$ , аполипопротеина А– $188,0 \pm 39,1$ , аполипопротеина В– $105,0 \pm 19,1$ , соотношения В/А– $0,6 \pm 0,1$ , вч СРБ– $2,8 \pm 1,5$  (табл. 2).

В группе лечения симвастатином усредненная толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий составила  $1,1 \pm 0,3$  мм, величина фракции выброса ФВ– $62,7 \pm 6,8\%$  (табл. 1), уровень общего холестерина (ОХС)– $228,2 \pm 31,6$  мг/дл, триглицеридов (ТГ)– $184,9 \pm 89,8$  мг/дл, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)– $145,5 \pm 19,5$  мг/дл, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)– $46,6 \pm 12,2$ , коэффициента атерогенности (КА)– $4,4 \pm 1,6$ , аполипопротеина А– $171,5 \pm 31,5$ , аполипопротеина В– $104,3 \pm 21,8$  соотношения В/А– $0,6 \pm 0,2$ , высокочувствительного С-реактивного белка– $3,0 \pm 2,1$  мг/дл (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная оценка исходных показателей липидного обмена, уровня глюкозы, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых группах (M±SD)**

Показатели	Курцетин (n=20)	Вазилип±Курцетин (n=30)	Вазилип (n=25)
Общий ХС, мг/дл	223,5±41,3	218,2±21,8	227,1±24,1
ТГ, мг/дл	185,3±48,3	163,8±53,9	184,9±89,8
ХС ЛПНП, мг/дл	144,0±35,1	140,2±16,6	145,5±19,5
ХС ЛПВП, мг/дл	42,5±9,2	47,7±13,6	46,6±12,2
ХС ЛПОНП, мг/дл	37,1±9,6	32,8±10,9	37,0±18,0
КА, отн.ед.	4,4±1,1	4,0±1,2	4,4±1,6
Апо А, мг/дл	167,2±43,9	188,0±39,1	171,5±31,5
Апо В, мг/дл	111,4±14,3	105,0±19,1	104,3±21,8
АпоВ/АпоА, ед	0,7±0,1	0,6±0,1	0,6±0,2
Глюкоза, моль/л	5,2±0,7	5,2±0,2	5,5±1,1
вчСРБ, г/л	2,7±1,9	2,8±1,5	3,0±2,1
Лейкоциты (10,9/л)	5,2±0,9	5,9±0,7	6,5±1,8
СОЭ, мм/ч	5,2±2,9	9,2±4,2	11,9±9,4

Как видно из табл. 3, в изучаемых группах больных динамика клинико-гемодинамических показателей достоверно не отличалась, однако к 4-месяцу терапии в группах комбинированной те-

рапии (курцетин±вазилип) и терапии вазилипом изучаемые показатели (ЧПС, КПН) были ниже, чем в группе монотерапии курцетином.

Таблица 3

**Изменение клинико-гемодинамических показателей в исследуемых группах больных (M±SD)**

Показатели	Курцетин (n=20)		Вазилип±Курцетин (n=30)		Вазилип (n=25)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
ЧПС за 1 день	3,1±1,1	1,8±0,9**	4,2±2,9	1,2±1,3***	4,0±1,6	1,8±1,8***
КПН за 1 день	1,5±1,6	0,6±0,2*	3,5±2,6	0,2±0,4***	2,5±2,3	0,7±1,3***
ЧСС, уд/мин	67,5±8,8	63,2±8,4	67,8±10,9	65,8±5,6	69,7±9,9	64,0±8,1*
САД, мм Hg	121,4±13,1	120,0±6,7	135,0±8,4	125,0±13,8	124,7±9,9	120,8±9,5
ДАД мм Hg	76,4±8,1	75,0±5,3	85,0±5,5	81,7±7,5	82,0±6,8	79,2±8,6

Примечание: \*– $p < 0,05$ , \*\*– $p < 0,01$ , \*\*\*– $p < 0,001$  – достоверность различия относительно исходного значения.

В динамике лечения отечественным гиполипидемическим препаратом курцетином (2–4 мес.) не отмечено достоверного снижения уровня ОХС и ХС ЛПНП, однако, достоверно  $p < 0,05$  снизился уровень ТГ ( $154,1 \pm 43,1$  мг/дл) и ХС ЛПОНП ( $30,9 \pm 8,5$  мг/дл) и достоверно возросла концен-

трация антиатерогенного ХС ЛПВП  $49,0 \pm 8,4$  мг/дл, что сопровождалось достоверным  $p < 0,05$  уменьшением КА  $3,7 \pm 0,6$  мг/дл (табл. 4), тенденцией к повышению уровня аполипопротеина А  $179,5 \pm 38,8$  при отсутствии динамики Апо В и соотношения Апо В/Апо А (табл. 5). Это сопровож-



ждалось достоверным снижением вЧС-РБ до КИМ ОСА ( $1,1 \pm 0,4$  мм) и фракция выброса не изменились.

Таблица 4

Динамика уровня липидов крови в изучаемых группах (M±SD)

Показатели	Курцетин (n=20)		Вазилип±Курцетин (n=30)		Вазилип (n=25)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
Общий ХС, мг/дл	223,5±41,3	225,3±40,4	218,2±21,8	177,3±33,7***	227,1±24,1	185,7±36,1***
ТГ, мг/дл	185,3±48,3	154,1±43,1*	163,8±53,9	121,5±78,3***	184,9±89,8	141,9±73,5**
ХС ЛПНП, мг/дл	144,0±35,1	145,4±33,7	140,2±16,6	107,7±29,9***	145,5±19,5	110,0±27,6***
ХС ЛПВП, мг/дл	42,5±9,2	49,0±8,4*	47,7±13,6	45,3±8,1	46,6±12,2	47,4±11,8
ХСЛПОНП, мг/дл	37,1±9,6	30,9±8,5*	32,8±10,9	16,0±7,0***	37,0±18,0	28,3±14,7**
КА, отн.ед.	4,4±1,1	3,7±0,6*	4,0±1,2	3,1±0,7***	4,4±1,6	3,2±1,1**

Примечание: \*— $p < 0,05$ , \*\*— $p < 0,01$ , \*\*\*— $p < 0,001$  – достоверность различия относительно исходного значения.

В динамике лечения курцетином с симвастином (2–4 мес.) отмечено достоверное снижение уровня ОХС ( $177,3 \pm 33,7$  мг/дл  $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $121,5 \pm 78,3$  мг/дл,  $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $107,7 \pm 29,9$  мг/дл,  $p < 0,001$ ), КА ( $3,1 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ), тенденция к снижению ХС ЛПВП ( $45,3 \pm 8,1$ ) (табл. 4), аполипопротеина А ( $169,3 \pm 24,3$ ) и достовер-

ное снижение концентрации аполипопротеина В ( $90,8 \pm 23,1$ ,  $p < 0,05$ ), их соотношения АпоВ/АпоА ( $0,5 \pm 0,1$ ) (табл. 5), а также достоверное снижение концентрации вЧС-РБ ( $1,5 \pm 0,9$ ,  $p < 0,001$ ) и СОЭ ( $6,7 \pm 2,3$ ,  $p < 0,01$ ) (табл. 6). При этом отмечалось достоверное ( $p < 0,01$ ) снижение толщины КИМ ОСА ( $0,8 \pm 0,1$ ) (табл. 7).

Таблица 5

Динамика уровня биомаркеров липидного обмена в изучаемых группах (M±SD)

Показатели	Курцетин (n=20)		Вазилип±Курцетин (n=30)		Вазилип (n=25)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
АпоА, мг/дл	167,2±43,9	179,5±38,8	188,0±39,1	169,3±24,3	171,5±31,5	168,7±29,2
АпоВ, мг/дл	111,4±14,3	119,4±29,2	105,0±19,1	90,8±23,1*	104,3±21,8	95,9±25,9
АпоВ/АпоА, ед	0,7±0,1	0,7±0,3	0,6±0,1	0,5±0,1*	0,6±0,2	0,6±0,1

Примечание: \*— $p < 0,05$  – достоверность различия относительно исходного значения.

Лечение симвастином (2–4 месяца) сопровождалось достоверным снижением: уровня ОХС ( $185,7 \pm 36,1$  мг/дл,  $p < 0,01$ ), ТГ ( $110,0 \pm 27,6$  мг/дл,  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $110,0 \pm 27,6$  мг/дл,  $p < 0,001$ ), и КА ( $3,2 \pm 1,1$ ,  $p < 0,01$ ), тенденцией к увеличению ХС ЛПВП ( $47,4 \pm 11,8$ ) (табл. 4), снижению аполипопро-

теина А  $168,7 \pm 29,2$ , аполипопротеина В  $95,9 \pm 25,9$ , соотношения В/А  $0,6 \pm 0,1$  (табл. 5) и уменьшению вЧСРБ ( $1,8 \pm 1,0$ ,  $p < 0,01$ ) и СОЭ ( $6,5 \pm 4,3$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 6). Со стороны общей сонной артерии отмечалось ( $p < 0,05$ ) достоверное уменьшение КИМ ( $0,9 \pm 0,2$  мм), ФВ практически не изменилась (табл. 7).

Таблица 6

Динамика уровня биомаркеров воспаления в изучаемых группах (M±SD)

Показатели	Курцетин (n=20)		Вазилип±Курцетин (n=30)		Вазилип (n=25)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
вЧСРБ, г/л	2,7±1,9	1,9±1,2*	2,8±1,5	1,5±0,9***	3,0±2,1	1,8±1,0**
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	5,2±0,9	5,7±1,0	5,9±0,7	5,7±0,5	6,5±1,8	6,3±1,5
СОЭ, мм/ч	5,2±2,9	6,0±3,3	9,2±4,2	6,7±2,3**	11,9±9,4	6,5±4,3*

Примечание: \*\*— $p < 0,01$ , \*\*\*— $p < 0,001$  – достоверность различия относительно исходного значения.

Существенно, что комбинированная терапия (р<0,05) общей сонной артерии (0,8±0,1) в сравнении с монотерапией симвастатином (0,9±0,2) более выраженным уменьшением толщины КИМ (табл. 7).

Таблица 7

## Результаты эхокардиографического обследования больных после терапии (М±SD)

Показатели	1 гр. Курцетин (n=20)		2 гр. Вазилип±Курцетин (n=30)		3 гр. Вазилип (n=25)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
Аорта, см	33,0±3,3	32,9±3,4	35,2±3,8	35,4±3,6	33,2±2,0	32,5±2,7
ЛП, см	34,5±5,2	33,4±3,9	32,6±3,4	32,2±5,1	35,5±4,5	34,8±4,5
ТМЖП, мм	11,0±1,7	11,5±1,2	11,0±1,4	11,0±1,9	11,4±1,2	11,1±1,2
ТЗСЛЖ, мм	10,8±1,5	11,1±1,5	11,0±1,9	11,0±0,7	11,1±1,3	11,5±0,9
КДР, мм	51,6±4,7	50,8±4,8	51,2±4,5	52,2±3,9	53,0±5,7	53,3±5,9
КСР, мм	32,2±4,1	31,8±3,7	30,6±2,8	30,6±2,8	35,0±6,1	34,8±6,6
ФВ, %	66,2±4,8	68,9±1,8	70,4±4,5	67,1±6,9	62,7±6,8	60,3±8,3
РЕ, м/с	0,50±0,10	0,53±0,13	0,56±0,13	0,60±0,06	0,63±0,10	0,55±0,16
РА, м/с	0,63±0,13	0,64±0,04	0,64±0,08	0,69±0,13	0,61±0,14	0,61±0,15
РЕ/РА, отн. ед.	0,81±0,15	0,84±0,24	0,89±0,30	0,90±0,20	1,09±0,30	0,95±0,38
КИМ ОСА	1,1±0,4	1,1±0,4	1,1±0,2	0,8±0,1**(*)	1,1±0,4	0,9±0,2*

Примечание: \*–р<0,05, \*\*–р<0,01 – достоверность различия относительно исходного значения; (\*) р<0,05–достоверность различия между 2 и 3 гр.

Ни в одной из изучаемых групп не было зарегистрировано побочных эффектов в виде повышения уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина и КФК, что свидетельствует о безопасности терапии (табл. 8).

Таблица 8

## Динамика уровня АЛТ, АСТ, общего билирубина и КФК в изучаемых группах (М±SD)

Показатели	Курцетин (n=20)		Вазилип±Курцетин (n=30)		Вазилип (n=25)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
АЛТ, У/Л	30,2±13,7	26,5±11,9	30,5±11,1	23,5±8,8	25,0±13,3	30,0±23,5
АСТ, У/Л	26,4±9,1	25,0±4,9	22,5±2,8	22,0±2,9	22,6±9,5	26,8±19,9
Общий билирубин, мкмоль/л	13,9±6,9	16,2±8,0	15,4±5,4	16,8±4,0	13,7±5,9	13,2±4,0
КФК, У/л	92,5±36,8	105,3±36,0	88,2±16,4	109,5±52,4	114,1±61,9	122,4±138,7

**Заключение.** Таким образом, проведенные исследования позволили выявить принципиальные отличия эффекта отечественного гиполипидемического препарата курцетин от эффекта статинов: основным направлением действия оказалось снижение уровня триглицеридов, повышение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, что свидетельствует об увеличении антиатеро-

генных фракций липидного обмена и снижении вЧС-РБ, то есть противовоспалительный эффект. Возможно, это явилось основной причиной более выраженного влияния комбинации отечественного гиполипидемического средства со статинами на толщину КИМ ОСА: синергизм гиполипидемического и плейотропного действия, что заслуживает дальнейшего углубленного изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Satoskar R.R. et al. (1986). Evaluation of anti-inflammatory property of curcumin in patients with post-operative inflammation. Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol. 24: 651–654.
2. Soni K.B., Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers // Ind. J. Physiol. Pharmacol. 1992. № 36. P. 273–275.



**ИЗУЧЕНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОГО, АНТИОКСИДАНТНОГО  
И МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ЭКСТРАКТОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ  
ИЗ СЕМЯН ОВСА И ЛИСТЬЕВ АРЧИ ТУРКЕСТАНСКОЙ,  
ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ**

**ЗИЯЕВА А.В., ХОДИМЕТОВА Ш.А., МАХКАМОВА З.З., МИРМАХМУДОВА С.И.**

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

Гиперлипидемия – один из ведущих факторов риска возникновения заболеваний, связанных с атеросклерозом. Атеросклеротические поражения коронарных сосудов являются одной из основных причин сердечно-сосудистых заболеваний, которые по смертности занимают ведущее место в мире.

Гиполипидемические препараты классифицируют по химическому строению: статины, фибраты, ионообменные смолы, некоторые витамины и др. [1]. На фармацевтическом рынке Узбекистана в настоящее время представлены препараты всех вышеперечисленных групп. Большинство гиполипидемических препаратов применяются длительное время. Однако они являются далеко небезопасными препаратами и имеют целый ряд побочных эффектов.

С учетом необходимости длительного применения гиполипидемических препаратов мы сочли целесообразным осуществить поиск среди растительных соединений, поскольку они эволюционно близки организму млекопитающих и поэтому хорошо переносятся больными при длительном употреблении.

В последнее время выявлено участие множества факторов в развитии атеросклероза: нарушение липидного обмена [2], усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3], воспаление [4], изменение функциональных свойств мембран клеток и эндотелиального слоя интимы сосудов [5].

В связи с этим лечение и профилактика дислипидемий и атеросклероза являются одним из важнейших проблем современной медицины, а поиск и изучение новых безвредных при длительном употреблении и высокоэффективных антиатеросклеротических препаратов растительного происхождения, которые обладают гиполипидемическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, считается актуальной и перспективной задачей.

**Цель исследования.** Изучение гиполипидемической, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активности растительных экстрактов, выделенных из семян овса (*Avena Sativa*) и листьев арчи туркестанской (*Juniperus turkestanica* Kom), при экспериментальном холестериневом атеросклерозе.

**Материал и методы исследования.** Экспериментальный холестериневый атеросклероз создавали у кроликов по общепринятому методу Аничкова Н.Н. и Халатова С.С. путем перорального введения 10%-го масляного (растительное масло) раствора холестерина в дозе 200 мг/кг массы тела ежедневно в течение 90 дней. Животные были разделены на 4 экспериментальные группы: 1 группу составили интактные животные, во 2 группу вводили контрольные животные, которых в течение 3-х месяцев кормили холестерином. 3 группу составили животные, которым вместе с холестерином ежедневно вводили перорально экстракт, выделенный из семян овса (*Avena Sativa*), в дозе 10 мг/кг массы тела. В 4 группу вводили животные, которым вместе с холестерином ежедневно вводили перорально экстракт, выделенный из листьев арчи туркестанской (*Juniperus turkestanica* Kom), в дозе 10 мг/кг массы тела. Исследования проводили в сыворотке крови, эритроцитарной массе и в печеночной ткани животных. В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), церулоплазмина (ЦП), в эритроцитарной массе – перекисный гемолиз эритроцитов (ПГЭ), в печеночной ткани – содержание холестерина (ХС), ТГ, общих липидов (ОЛ) и фосфолипидов (ФЛ).

**Результаты и их обсуждение.** Полученные результаты показали, что экспериментальный холестериневый атеросклероз приводит к изменению липидного спектра крови. Так, содержание общего холестерина в сыворотке крови животных контрольной группы составило  $290 \pm 14,57$  мг/

дл, что превышало на 387,4% данный показатель животных интактной группы. Содержание триглицеридов и общих липидов было выше на 249,6 и 215,9% соответственно, по сравнению с нормой. Экспериментальный атеросклероз приводит так-

же к повышению фосфолипидов крови и снижению холестерина липопротеидов высокой плотности. Концентрация холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности превышала нормальные значения на 640 и 252% соответственно (табл. 1).

Таблица 1

**Влияние экстрактов, выделенных из семян овса и листьев арчи туркестанской, на липидный спектр крови кроликов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Группы			
	Интактная	Контрольная	Лечебно-профилактические	
			экстракт овса	экстракт листьев арчи туркестанской
ОХС	59,5±3,3	290±14,57*	115,8±11,5**,**	141,6±9,31**,**
ТГ	25±2,2	87,4±7,1*	27,2±2,08**	48,7±4,11**,**
ХС ЛПВП	20±1,0	13,2±1,5*	18,2±2,09**	15,9±1,49
ХС ЛПОНП	5±0,3	17,6±1,47*	5,4±0,42**	9,7±0,82**,**
ХС ЛПНП	35±3,0	259±15,46*	92,3±10,14**,**	115,9±5,48**,**

Примечание: 1. Показатели указаны в мг/дл. 2. Достоверное отличие  $p < 0,05$ : \* – от интактной группы, \*\* – от контрольной.

Профилактика атеросклероза экстрактом, выделенным из семян овса, привела к улучшению показателей липидного спектра крови, а именно к достоверному снижению ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП на 60,3, 69,0, 69,3 и 64,4% соответственно, и к повышению ХС ЛПВП на 37,9% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы с экспериментальным холестериновым атеросклерозом.

Аналогичная закономерность наблюдается и при длительном применении экстракта из листьев арчи туркестанской. Так, в сравнении с животными контрольной группы снижение содержания ОХС, ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП соответствующим образом составило 51,2, 44,3, 44,9 и 55,3%, а повышение уровня ХС ЛПВП – 20,5%. Но данное улуч-

шение липидного спектра несколько уступает эффективности длительного применения экстракта, выделенного из семян овса (табл. 1).

Экспериментальный атеросклероз также приводит к нарушениям липидного состава печени. В печеночной ткани кроликов контрольной группы повышается концентрация холестерина на 420% по сравнению с интактными животными, которая составила 11,41±1,09 мг/г ткани. Также наблюдается достоверное повышение содержания ТГ, ФЛ и ОЛ (табл. 2).

90-дневное пероральное введение животным экстракта из овса способствовало снижению в тканях печени содержания ХС, ТГ, ФЛ и ОЛ на 44,2, 62,6, 14,9 и 34,1%, соответственно, по сравнению с группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние экстрактов, выделенных из семян овса и листьев арчи туркестанской, на липидный состав печеночной ткани кроликов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Группы			
	Интактная	Контрольная	Лечебно-профилактические	
			экстракт овса	экстракт листьев арчи туркестанской
ХС	2,7±0,27	14,04±1,09*	7,83±0,61**,**	8,9±0,56**,**
ТГ	2,54±0,27	7,04±0,61*	2,63±0,23**	4,9±0,32**,**
ФЛ	8,6±0,66	11,4±0,77*	9,7±0,71	9,9±0,27
ОЛ	14,5±1,05	33,4±1,5*	22,0±1,23**,**	25,0±0,83*

Примечание: 1. Показатели указаны в мг/г ткани. 2. Достоверное отличие  $p < 0,05$ : \* – от интактной группы, \*\* – от контрольной.

Изучение влияния длительного введения кроликам экстракта из листьев *Juniperus turkestanica* Ком при экспериментальном атеросклерозе пока-

зало, что профилактика данным экстрактом приводит к снижению холестерина, триглицеридов, фосфолипидов и общих липидов в печеночной ткани



в 1,58, 1,44, 1,15 и 1,34 раза соответственно, по сравнению с контрольными значениями.

При анализе эффективности двух растительных экстрактов обнаружилось, что оба экстракта достоверно улучшают показатели липидного обмена, но экстракт из семян овса превосходит экстракт из листьев арчи туркестанской по гиполлипидемической активности.

В последние годы появилось много работ, свидетельствующих о важной роли процессов перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза. Известно, что контроль за

процессами ПОЛ в организме осуществляют антиоксидантные системы (АОС). Одним из главных антиоксидантов сыворотки крови является церулоплазмин [3, 6, 7].

В связи с этим было целесообразно изучить влияние исследуемых экстрактов на уровень церулоплазмина. Изучение антиоксидантной системы показало, что при экспериментальном атеросклерозе содержание уровня ЦП в сыворотке крови снижается на 52,0% по сравнению с животными интактной группы (табл. 3).

Таблица 3

**Влияние экстрактов, выделенных из семян овса и листьев арчи туркестанской, на уровень церулоплазмина и перекисного гемолиза эритроцитов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Группы			
	Интактная	Контрольная	Лечебно-профилактическая	
			Экстракт овса	Экстракт листьев арчи туркестанской
ЦП, мг/100 мл	14,38±1,44	6,9±1,19*	16,1±1,31**	9,14±0,87*
ПГЭ, %	13,87±0,66	16,18±0,12*	11,1±1,2**	13,88±1,01

Примечание: достоверное отличие  $p < 0,05$  \* – от интактной группы; \*\* – от контрольной группы.

Так, уровень церулоплазмина в интактной и контрольной группах составил 14,38±1,44 мг/дл и 6,9±1,19 мг/дл соответственно. Снижение уровня антиоксидантов в организме приводит к увеличению аутоокисления липидов мембран эритроцитов, что снижает их устойчивость к гемолизу. В связи с этим нами был изучен перекисный гемолиз эритроцитов в эритроцитарной массе. При экспериментальном атеросклерозе наблюдалась тенденция к повышению перекисного гемолиза эритроцитов: в интактной группе данный показатель составил 13,87±0,66%, а в контрольной – 16,18±0,12% (табл. 3).

Экстракт, выделенный из *Avena sativa*, способствовал повышению концентрации церулоплазмина на 133,3% по сравнению с контрольной и на 11% по сравнению с интактными группами. Экстракт, выделенный из *Juniperus turkestanica* Kom, привел к повышению концентрации церулоплазмина на 32,5% по сравнению с контрольной группой, но уровень данного показателя был намного ниже, чем в группе интактных животных. При длительном применении обоих экстрактов имела место тенденция к снижению степени перекисного гемолиза эритроцитов.

Известно, что свободные радикалы, образующиеся в организме человека в процессе обмена веществ, являются высокоактивными и нестабильными молекулами, которые легко окисляют ХС ЛПНП. В результате образуются так называемые модифицированные «окисленные» ЛПНП [8, 9, 10]. Окисленные ЛП захватываются макрофагами, которые при этом трансформируются в пенные

клетки, входящие в состав атеросклеротических бляшек. Кроме того, модифицированные ЛПНП вызывают повреждение сосудистого эндотелия, запуская целый каскад патологических реакций со стороны сосудистой стенки. В норме процессы перекисного окисления липидов слабо выражены. Они существенно усиливаются при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности, при атеросклерозе, являясь одним из важных этиологических факторов, способствующих возникновению и прогрессированию заболевания [11]. Учитывая антиоксидантную активность экстрактов из овса и листьев арчи туркестанской, мы можем предположить об их антиатеросклеротическом действии. Хотя экстракт из листьев арчи туркестанской в этом отношении несколько уступает экстракту из семян овса.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что длительное применение экстракта, выделенного из семян *Avena sativa*, приводит к достоверному снижению показателей липидного обмена при экспериментальном холестеринном атеросклерозе. Данный положительный гиполлипидемический эффект значительно выражен в отношении триглицеридов и ХС ЛПОНП, что позволяет наиболее рационально подойти к применению изучаемого экстракта при дислипидемиях и атеросклерозе. Полученные результаты позволяют заключить, что экстракт овса способствует увеличению уровня церулоплазмина и тенденции к снижению перекисного гемолиза эритроцитов.



Длительное применение экстракта из плодов *Juniperus turkestanica* Kom также способствует улучшению липидного обмена, нормализации антиоксидантной системы, что свидетельствует об его гиполипидемическом и антиоксидантном свойстве. Однако в результате проведенных исследований показано, что эффективность экстракта из листьев арчи туркестанской несколько

уступает эффективности экстракта из семян овса.

Следовательно, изучаемые экстракты, обладающие несколькими свойствами, способными эффективно влиять на различные этапы патогенеза, представляют несомненный практический интерес в качестве высокоэффективных потенциальных антиатеросклеротических средств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Издание восьмое. – Москва: Астра Фарм Сервис. 2002. 1488 с.
2. Доборджинидзе Л.М., Грацианский Н.А. Дислипидемии: липиды и липопротеины, метаболизм и участие в атерогенезе. //РМЖ. 2000. Т. 8. № 7.
3. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов // Вести АМН СССР. 1998. № 3. С. 10–13.
4. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. // Российский Кардиологический Журнал. 1999. № 5. С. 48–56.
5. Тертов В.В. Множественно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, циркулирующие в крови человека. // Ангиология и Сосудистая хирургия. 1999. № 5(прил.). С. 218–239.
6. Бобырев В.Н., Гайшенец В.Ф., Гавриш И.Н. Состояние свободно-радикального окисления липидов у крыс с алиментарной гиперхолестеринемией и его коррекция церулоплазмином. // Фармакол. и токсикол. 1989. Т. 52, № 6. С. 73–75.
7. Ланкин В.З., Вихерт А.И. Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза. // Арх. патол. 1989. № 1. С. 80.
8. Havel R.J Treatment of hyperlipidemia: where do we stand? //Amer. J.Med. 1982. Vol.73. P.301–304.
9. Hoeg J.M., Brewer H.B. Human lipoprotein metabolism and the liver // Progress in liver diseases.-Grune and statton Publ. House. 1986. Vol.8. P. 51–65.
10. Lipoprotein metabolism and therapy of lipid disorders // Proc. Intern. Symp.–Florence, 1982 /Eds G. Crepaldi et al.–Amsterdam: Excerpta medica.–London: Princeton, 1982. 85 p.
11. Shepherd J.C., Packard J., Bicker T.D. et al. Cholestyramine promotes reseptor-mediated LDL catabolism // New Engl. J. Med. 1980. Vol. 302. P. 1219–1222.

### ОЦЕНКА ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ СИМВАСТАТИНА С ЭКСТРАКТОМ, ВЫДЕЛЕННЫМ ИЗ СЕМЯН ОВСА, ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

**ЗИЯЕВА А.В., ХОДИМЕТОВА Ш.А., МАХКАМОВА З.З., МИРМАХМУДОВА С.И.**

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

**В**ведение. Атеросклерозу и его осложнениям, прежде всего ИБС, в течение долгих лет, как по смертности, так и по социальному и экономическому ущербу, во всех индустриально развитых странах мира отводят ведущую роль. Статины – «золотой стандарт» терапии гиперхолестеринемии и атеросклероза – наиболее широко применяемая в настоящее время группа препаратов, доказавшая свою эффективность при ИБС и других формах атеросклероза во многих клинических исследованиях (1). Однако широкому применению статинов препятствуют высокая частота побочных эффектов, риск возникновения гепатотоксичности и других органотоксических эффектов, так как было показано, что эти препараты ока-

зывают некоторый токсический эффект на печень, пищеварительную систему и мышечную ткань (2). В связи с этим нами было проведено исследование, в котором мы изучали эффективность сочетанного применения симвастатино с экстрактом, выделенным из семян овса, при экспериментальном холестериневом атеросклерозе.

**Цель работы.** Оценить эффективность и безопасность сочетанного применения экстракта, выделенного из семян овса, с симвастатином на модели экспериментального холестериневского атеросклероза у кроликов.

**Материал и методы.** Опыты проводили на кроликах – самцах весом 2,2–2,6 кг. Экспериментальный холестериневый атеросклероз создавали

по общепринятому методу Аничкова С.С. и Халатова Н.Н. путем кормления 10%-м масляным раствором холестерина в дозе 200 мг/кг массы тела, ежедневно, в течение 90 дней. Животные были разделены на 5 экспериментальных групп: 1 группу составили интактные животные; во 2 группу входили контрольные животные, которых в течение 3-х месяцев кормили холестерином; 3 группу составили животные, которым вместе с холестерином ежедневно вводили перорально экстракт, выделенный из семян овса, в дозе 10 мг/кг массы тела; животным 4 группы вместе с холестерином вводили перорально суспензию симвастатина в крахмале в дозе 0,6 мг/кг массы тела, 5-группу составили животные, которым вместе с холестерином ежедневно вводили перорально экстракт, выделенный из семян овса, в дозе 10 мг/кг массы тела и суспензию симвастатина в крахмале в дозе 0,6 мг/кг массы тела.

Животных забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом. В сыворотке крови исследовали липидный спектр, определяли содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ), общей креатинфосфокиназы (КФК) и общего билирубина. Концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), общего билирубина определяли ферментативным методом, содер-

жание АЛТ, общей КФК кинетическим методом на автоанализаторе «DAYTONA» фирмы Randox (Великобритания). Содержание липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

**Результаты исследования.** При атеросклерозе, как в эксперименте, так и в клинике практически нарушаются почти все виды обмена, однако самые серьезные нарушения претерпевает обмен липидов. В связи с этим нами было изучено влияние сочетанного применения экстракта, выделенного из семян овса, и симвастатина на липидный состав крови при экспериментальном атеросклерозе.

Полученные результаты показали, что экспериментальный холестериновый атеросклероз привел к изменению липидного спектра крови. Так, содержание общего холестерина в сыворотке крови животных контрольной группы составило  $298,5 \pm 7,7$  мг/дл, что превышало на 393,4% данный показатель животных интактной группы. Содержание триглицеридов было выше на 208,5% по сравнению с нормой (табл. 1). Экспериментальный атеросклероз привел также к снижению холестерина липопротеидов высокой плотности на 43,2%. Концентрация холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности превышала нормальные значения на 208,5 и 721,5%.

Таблица 1

**Влияние сочетанного применения экстракта, выделенного из семян овса, с симвастатином на липидный спектр крови кроликов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Норма	Контроль	Овес	Симвастатин	Овес±Симвастатин
ОХС	$60,5 \pm 3,43$	$298,5 \pm 7,7^*$	$113,5 \pm 5,12^{*,**}$	$86,0 \pm 3,09^{*,**}$	$62,5 \pm 2,49^{**}$
ТГ	$29,5 \pm 1,63$	$91,0 \pm 4,52^*$	$35,7 \pm 2,7^{**}$	$33,8 \pm 1,76^{**}$	$28,0 \pm 1,29^{**}$
ХС ЛПВП	$22,0 \pm 1,53$	$12,5 \pm 0,85^*$	$19,0 \pm 0,58^{**}$	$20,0 \pm 0,97^{**}$	$22,3 \pm 2,88^{**}$
ХС ЛПОНП	$5,9 \pm 0,33$	$18,2 \pm 0,9^*$	$7,13 \pm 0,54^{**}$	$6,77 \pm 0,35^{**}$	$5,6 \pm 0,26^{**}$
ХС ЛПНП	$32,6 \pm 3,11$	$267,8 \pm 7,38^*$	$85,5 \pm 4,91^{*,**}$	$59,2 \pm 3,47^{*,**}$	$34,6 \pm 3,33^{**}$

Примечание: показатели указаны в мг/дл; достоверное отличие  $p < 0,05^*$  – от интактной группы;  $^{**}$  – от контрольной группы.

Профилактика атеросклероза экстрактом, выделенным из семян овса, привела к снижению ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы на 62,0, 60,8, 68,1 и 60,8% соответственно. Содержание ХС ЛПВП было на 52,0% выше по сравнению с контролем.

90-дневное применение симвастатина при экспериментальном атеросклерозе привело к улучшению показателей липидного спектра. Гиполипидемическая эффективность данного препарата была выше эффективности экстракта, выделенного из семян овса. Так, при длительном введении симвастатина в дозе 0,6 мг/кг массы тела привело к снижению ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП по сравнению с анало-

гичными показателями животных контрольной группы на 71,2, 62,9, 77,9 и 62,9 соответственно.

Сочетанное применение экстракта овса и симвастатина в течение трех месяцев показало самую высокую эффективность в отношении нормализации липидного обмена у кроликов с экспериментальным атеросклерозом. Все показатели липидного спектра крови практически не отличались от нормальных значений.

Для выявления безопасности применения изучаемых гиполипидемических средств нами было проведено изучение содержания аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы и общего билирубина в сыворотке крови кроликов на модели экспериментального атеросклероза.

**Влияние сочетанного применения экстракта, выделенного из семян овса, с симвастатином на некоторые показатели крови кроликов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Норма	Контроль	Овес	Симвастатин	Овес±Симвастатин
КФК общий, У/л	27,7±2,27	179,7±5,56*	27,8±1,78**	206,7±4,11*	49,7±3,41*,**
АЛТ, У/л	16,2±1,49	32,0±1,98*	16,0±1,37**	38,8±1,87*	17,3±1,17**
Билирубин общий, мкмоль/л	11,2±0,83	18,2±1,35*	11,0±0,73**	20,5±0,99*	13,2±0,60**

Примечание: достоверное отличие  $p < 0,05$  \* – от интактной группы; \*\* – от контрольной группы.

Полученные результаты свидетельствуют, что при экспериментальном атеросклерозе значительно повышается уровень общей креатинфосфокиназы, АЛТ и общего билирубина (табл. 2). При длительном введении экстракта, выделенного из семян овса, наблюдается нормализация этих показателей крови. Напротив, при трехмесячном введении симвастатина кроликам, длительное время получавшим холестерин, сохраняются повышенные уровни КФК, АЛТ и общего билирубина. Сочетанное применение симвастатина с экстрактом овса привело к снижению уровня КФК на 76%, АЛТ – на 55,4% и общего билирубина – на 35,6% по

сравнению с группой животных, получавших только симвастатин.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, исследования показали, что комплексное применение симвастатина с экстрактом, выделенным из семян овса, в течение 90 дней более эффективно влияет на нарушенный липидный обмен при экспериментальном атеросклерозе по сравнению с монотерапией с симвастатином и экстрактом овса. Причем, при сочетанном применении симвастатина с экстрактом овса наблюдается снижение побочных эффектов симвастатина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сусеков А.В., Соловьева Е.Ю., Рожкова Т.А. и др. Симвастатин при лечении больных с первичной гиперхолестеринемией: переносимость и эффективность суточных доз 10–80 мг // Кардиология. 2002. № 1. С. 33–36.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пятнадцатое издание – Москва. «Новая волна», 2006. 1206 с.

**БИФУРКАЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ – «ГОРДИЕВ УЗЕЛ»\*  
ДЛЯ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ КАРДИОЛОГОВ?****ФОЗИЛОВ Х.Г., УТЕНИЯЗОВА Х.К., ЭШПУЛАТОВ А.С., РАХИМОВА Ю.К., ГАФУРОВА А.Ф.****Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан**

За период с 10 декабря 2010 г. по 21 мая 2012 г. в отделении рентгенэндоваскулярной хирургии Республиканского специализированного центра кардиологии чрескожные коронарные вмешательства у пациентов ИБС составили 339. Чрескожные коронарные вмешательства при бифуркационных поражениях коронарного русла у больных с различными формами ИБС составили 17,9% (61). Частота ангиографического успеха составила 90,1%, успеха процедуры – 85,2%, а клинический успех был достигнут в 90,1% случаев.

Чрескожные коронарные вмешательства заняли прочное место в реваскуляризации терапии ишемической болезни сердца. Внедрение стентов с лекарственным покрытием наряду с появлением новых видов дезагрегантов позволили чрескожным коронарным вмешательствам стать достойной альтернативой операциям аортокоронарного шунтирования. А с учетом полученных результатов лечения больных острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST (исследования HORIZONS-AMI, DANAMI-2) можно констатировать, что ЧКВ стало неотъемлемой частью комплексного лечения больных с различными формами ИБС. Наряду с кардиологами и кардиохирургами важную роль в лечении ИБС стали играть и интервенционные кардиологи или, как еще принято их называть, – специалисты рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения.

Следует отметить, что для интервенционных кардиологов особое значение в возможности проведения рентгенэндоваскулярного вмешательства имеет ангиографическая картина поражения коронарного русла. Одним из сложных видов атеросклеротического поражения венечных сосудов, который представляет собой «Гордиев узел» для рентгенэндоваскулярных хирургов, являются бифуркационные стенозы коронарных артерий.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства при бифуркационных стенозах коронарных артерий составляют 15–20% от всего количества чрескожных коронарных вмешательств [1]. При этом проведение рентгенэндоваскулярных вмешательств при бифуркационных поражениях ассоциируется с высоким риском развития осложнений, частота которых колеблется от 8 до 22%. Следует отметить, что она увеличивается при применении техники имплантации двух стентов. В эру применения «bare metal stents» техника имплантации двух стентов сопровождалась высокой частотой неблагоприятных кардиальных событий в ближайшем и отдаленном периодах [2, 3, 4]. По этой причине специальная комиссия Американского колледжа кардиологов в своей классификации морфологии стенозирующего атеросклеротического поражения коронарного русла отнесла простые бифуркационные поражения к типу «В», а сложные бифуркационные стенозы с высоким риском развития окклюзии боковой ветви к стенозам типа «С».

Классификация морфологии стенозирующего атеросклеротического поражения АСС/АНА приведена на рис 1. [5].

Кроме того, одной из проблем при вмешательствах на бифуркационных поражениях коронарного русла является высокая частота развития рестеноза стента. Частоту развития рестеноза стента после рентгенэндоваскулярного вмешательства, с применением техники имплантации двух стентов, у больных с бифуркационным поражением коронарного русла удалось резко снизить благодаря использованию стентов с лекарственным покрытием (Drug Eluting Stent) [6, 7, 8]. Тем не менее, несмотря на внедрение стентов с лекарственным покрытием, которые позволили снизить частоту рестеноза стента, и двойной дезагрегантной терапии – остается еще актуальной проблема развития подострого и позднего тромбоза стентов [6, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

\*Гордиев узел — запутанное сплетение различных обстоятельств. Рассечь или разрубить (гордиев) узел — разрешить затруднения насильственным, прямолинейным способом. [По преданию Александр Македонский, не умея развязать узел, завязанный фригийским царем Гордием, рассек его мечом; оракул обещал владычество над Азией тому, кто развяжет Гордиев узел.]

**Тип А–минимальная сложность; высокая частота успеха ТЛБАП >85%; низкая степень риска (частота осложнений менее 5%):**

- |                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| • Дискретные (длина < 10 мм),         | • Неустьевой локализации               |
| • С неполной окклюзией                | • Мало- или некальцинированные         |
| • Концентрические                     | • Без вовлечения крупной боковой ветви |
| • Угол менее 45° к длинной оси сосуда | • С отсутствием тромбов                |
| • С гладкими контурами бляшки         | • Легкодоступные                       |

**Тип В–средняя сложность; средняя частота успеха ТЛБАП >60–85%; средняя степень риска (частота осложнений 10–15%):**

- |  |  |
|--|--|
| • Тубулярные (длина от 10 до 20 мм)                                  | • Со средним или выраженным кальцинозом                                  |
| • Эксцентрические  | • С полной окклюзией, существующей предположительно менее 3 мес.         |
| • С умеренной извитостью проксимального сегмента                     | • Устьевой локализации   |
| • В сегменте, расположенном под углом от 45–90° к длинной оси сосуда | • <b>Бифуркационный стеноз, требующий использования двух проводников</b> |
| • С нечеткими контурами  | • С признаками наличия отдельных тромбов                                 |

**Тип С–высокая сложность; низкая частота успеха баллонной дилатации (менее 60%); высокая степень риска (частота осложнений 20–25%):**

- |  |  |
|--|--|
| • Диффузные, протяженностью более 20 мм                              | • С тотальной окклюзией длительностью более 3 мес. и наличием мостовидных коллатералей |
| • С выраженной извитостью проксимального сегмента                    | • <b>С невозможностью защиты крупных боковых ветвей, вовлеченных в зону стеноза</b>    |
| • В сегменте, расположенном под углом более 90° к длинной оси сосуда | • Стенотические поражения измененных дегенеративных венозных шунтов                    |

Рис. 1,

Таким образом, несмотря на достигнутые за последнее десятилетие успехи в интервенционной кардиологии, проблема рентгенэндоваскулярного лечения бифуркационных поражений коронарного русла представляет собой актуальную проблему.

**Цель исследования.** Провести анализ непосредственных результатов чрескожных коронарных вмешательств у больных с бифуркационным поражением коронарных артерий.

**Материал и методы.** За период с 10 декабря 2010 г. по 21 мая 2012 г. в отделении рентгенэндоваскулярной хирургии РСЦК чрескожные коронарные вмешательства были выполнены у 339 пациентов с различными формами ИБС. Большие коронарные осложнения развились в 2,4% (8) случаев, при этом в 75,0% (6) случаев они развились при вмешательствах на бифуркационных поражениях коронарного русла.

В нашем отделении ЧКВ при бифуркационных поражениях коронарного русла были выполнены у 61 (17,9%) больного. К бифуркационным стенозам коронарного русла мы отнесли стенозы более 50% основного сосуда и/или его бокового ответвления диаметром  $\geq 2,0$  мм, требующих проведения ЧКВ [1, 15]. В исследование были включены пациенты с различными формами ишемической болезни сердца, у которых выполнялись чрескож-

ные коронарные вмешательства на бифуркационных поражениях коронарного русла.

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов с бифуркационным поражением коронарного русла.

Таблица 1

**Клиническая характеристика пациентов с бифуркационным поражением коронарного русла (n=61)**

Показатели	n	%
Количество больных	61	
Мужской пол	45	73,8
Женский пол	16	26,2
Возраст	57,3 $\pm$ 7,9	
Артериальная гипертензия	51	83,6
Гиперлипидемия	48	78,7
Курение в анамнезе	41	67,2
Ожирение	22	36,0
Сахарный диабет	18	29,5

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, в группе больных преобладали пациенты мужского пола–73,8% (45), а женский пол составил 26,2% (16), при этом возраст пациентов колебался от 39 до 73 лет, и средний их возраст соста-

вил 57,3±7,9 лет. Из общепринятых факторов риска наиболее часто встречались артериальная гипертензия—у 83,6% пациентов; гиперлипидемия—78,7%; курение в анамнезе у 67,2% больных.

В табл. 2 представлена распределение больных с бифуркационным стенозом коронарных артерий, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам, в зависимости от клинической формы ИБС.

Таблица 2

**Распределение пациентов в зависимости от клинической формы ИБС (n=61)**

Форма ИБС	n	%
НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ	32	52,5%
СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ:	29	47,5%
Стенокардия напряжения IV ФК (CCS)	1	3,4%
Стенокардия напряжения III ФК (CCS)	22	75,9%
Стенокардия напряжения II ФК (CCS)	6	20,7%

В соответствии с результатами проведенной коронарографии, в зависимости от распространенности поражения коронарного русла, пациенты распределялись следующим образом: однососудистое поражение было выявлено у 24 (39,2%), двухсосудистое—у 21 (34,5%), а поражение трех эпикардиальных артерий—у 16 (26,3%) больных. Всего у 61 пациента было поражено 114 артерий, что в среднем составило 1,87 артерии в расчете на одного пациента. В табл. 3 представлено распределение бифуркационных стенозов коронарных артерий по классификации Medina.

Таблица 3

**Распределение бифуркационных стенозов коронарных артерий по классификации Medina**

Класс по Medina	n	%
1.1.1.*	28	45,9
1.0.1.*	5	8,2
0.1.1.*	3	4,9
1.1.0.	18	29,5
0.0.1.	5	8,2
0.1.0.	2	3,3
ИТОГО	61	100

Примечание: \*— истинные бифуркации—стеноз более 50% основного сосуда и его бокового ответвления [1].

В нашем исследовании истинные бифуркационные стенозы, на которых были выполнены чрескожные коронарные вмешательства, составили 59,0% (36).

В 83,6% (51) случаев ЧКВ были выполнены доступом через a.radialis, в 14,7% (9)—доступом через a.femoralis и в 1,6% (1) случаев через a.brahialis.

**Результаты.** В нашем исследовании частота ангиографического успеха составила 90,1% (55), непосредственный успех процедуры—85,2% (52),

а клинический успех—90,1% (55). Частота развития осложнений составила 16,4% (10). Большие коронарные осложнения (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, экстренная операция АКШ) имели место в 6 случаях: из них нефатальный инфаркт миокарда развился в 5 случаях и в одном случае имел место летальный исход. Причинами развития нефатального инфаркта миокарда в 4 случаях явилась окклюзия боковой ветви, а в одном случае—диссекция коронарной артерии. Причиной летального исхода явился подострый тромбоз стента, развившийся на 5-е сутки после вмешательства.

При проведении чрескожных коронарных вмешательств в 93,4% (57) случаев был имплантирован 1 стент: из них в 45,6% (26) применена техника имплантации одного стента и в 54,4% (31) случаев была применена техника имплантации одного стента с ТЛБАП боковой ветви. Техника имплантации двух стентов была применена в 6,6% (4) случаев. В табл. 4 представлены данные частоты развития больших коронарных осложнений в зависимости от техники имплантации стента.

Таблица 4

**Частота развития больших коронарных осложнений в зависимости от техники имплантации стента**

Виды вмешательств	n	%	БКО	
			n	%
Один стент:	57	93,4	5	8,7
Имплантация одного стента	26	52,4	4	80
Имплантация одного стента ± ТЛБАП боковой ветви	31	47,6	1	20
Два стента:	4	6,6	1	50
«Kissing»-стентирование	1	—	—	—
«Crush»-стентирование	2	—	1	—
«Т-стентирование»	1	м	—	—

Как следует из приведенных в табл. 4 данных, большие коронарные осложнения чаще развивались при применении техники имплантации одного стента, в то время как при технике имплантации одного стента с баллонной дилатацией боковой ветви они имели место только в одном случае. При применении техники имплантации двух стентов в одном случае развился летальный исход вследствие развития подострого тромбоза стента. Причиной развития подострого тромбоза стентов, по нашему мнению, явилась резистентность к клопидогрелю.

Изменения клинического статуса после проведения чрескожных коронарных вмешательств у больных с бифуркационным стенозом коронарных артерий представлены в табл. 5.

Как следует из приведенных в табл. 5 данных, до проведения ЧКВ 42,5% имели клинику нестабильной стенокардии, 37,7% пациентов—стено-

кардию напряжения III–IV ФК и только 9,8% стенокардию напряжения II ФК. После проведения ЧКВ 29,5% больных не имели клиники стенокардии, 16,4% имели стенокардию напряжения I ФК, стенокардию II ФК–36,1% больных, а у 8,2% развился не Q-волновой инфаркт миокарда, вследствие окклюзии боковой ветви летальный исход имел место в 1,7% случаев.

Таблица 5

**Изменения клинического статуса после выполнения ЧКВ (госпитальный период)**

Клинический статус	До ЧКВ n%	После ЧКВ n%
Отсутствие стенокардии	0	18 (29,5)
Стенокардия напряжения I ФК (по CCS)	0	10 (16,4)
Стенокардия напряжения II ФК (по CCS)	6 (9,8)	22 (36,0)
Стенокардия напряжения III ФК (по CCS)	22 (36,1)	5 (8,2)
Стенокардия напряжения IV ФК (по CCS)	1 (1,7)	0
Прогрессирующая стенокардия	12 (19,6)	0
Ранняя постинфарктная стенокардия:	20 (32,8)	0
Не Q-волновой инфаркт миокарда	0	5 (8,2)
Летальный исход		1 (1,7)

Таким образом, клиническая эффективность ЧКВ у больных с бифуркационным поражением коронарного русла составила 90,1% (55).

**Обсуждение.** Чрескожные коронарные вмешательства при бифуркационных стенозах коронарных артерий составляют 15–20% от всего количества чрескожных коронарных вмешательств [1]. В нашем исследовании чрескожные коронарные вмешательства при бифуркационных поражениях коронарного русла составили 17,9% (61) случаев.

На сегодняшний день бифуркационные стенозы представляют одну из сложных проблем в интервенционной кардиологии по нескольким причинам, важными из которых являются: отсутствие единого подхода и стандартов в выборе технологии их рентгенэндоваскулярного лечения; высокая частота развития осложнений и рестеноза стента.

Одним из ключевых моментов при проведении вмешательств на бифуркационных поражениях коронарного русла остается защита боковой ветви от ее окклюзии. Уже давно всем хорошо известно, что значимое атеросклеротическое поражение основного сосуда и устья боковой ветви резко увеличивает риск развития данного осложнения при чрескожных коронарных вмешательствах и нередко требует изменения первоначальной техники стентирования, вынуждая применять более сложную технику имплантации стентов. В рандомизи-

рованном исследовании, сравнивавшим результаты имплантации различных коронарных стентов, было показано, что атеросклеротическое сужение устьев обеих ветвей ассоциируется с 40%-й частотой развития инфаркта миокарда, в то время как при отсутствии стеноза устья боковой ветви частота инфаркта миокарда составила 4,7% [16]. По данным Aliabadi D et al., ангиографическим предиктором окклюзии боковой ветви является стеноз магистрального сосуда и устья боковой ветви. Чрескожные коронарные вмешательства на стенозах данной морфологии в 65% случаев привели к окклюзии боковой ветви, тогда как при отсутствии стеноза устья боковой ветви частота окклюзии составила всего лишь 4% [17].

В нашей работе общая частота развития осложнений при рентгенэндоваскулярном лечении бифуркационных стенозов составила 16,4% (10). Большие кардинальные осложнения (летальный исход, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, экстренная операция АКШ) имели место в 6 (9,8%) случаях: из них нефатальный инфаркт миокарда развился в 5 случаях и в одном случае имел место летальный исход. Причинами развития нефатального инфаркта миокарда в 4 случаях явилась окклюзия боковой ветви, а в одном случае – диссекция коронарной артерии. Причиной летального исхода явился подострый тромбоз стента, развившийся на 5-е сутки после вмешательства.

Наиболее простым и в то же время безопасным и эффективным методом вмешательства при поражениях бифуркаций коронарного русла является применение техники имплантации одного стента. Отдаленные результаты техники имплантации одного стента в зависимости от типа имплантируемого стента не уступают, а в некоторых случаях даже превосходят результаты техники имплантации с применением двух стентов. Первое рандомизированное исследование, где сравнивали техники имплантации одного или двух стентов, не выявило явной разницы между этими двумя подходами в лечении больных ИБС с бифуркационным стенозом коронарных артерий [6]. Только в работе Sharma и соавт. были показаны лучшие отдаленные результаты при вмешательствах с имплантацией двух стентов в плане развития рестеноза стента по сравнению с техникой имплантации одного стента [8]. В более ранних исследованиях, в которых сравнивались результаты техники имплантации одного стента и техники имплантации двух стентов с применением простых металлических стентов, было показано увеличение неблагоприятных клинических событий по сравнению с техникой имплантации одного стента. Частота рестеноза (57 против 21%) и TLR (target lesion revascularization/ревааскуляризации целевого стеноза) были выше в группе больных, где применялась техника имплантации двух стентов (43 против 8%) [18]. Эти данные были подтверждены и други-

ми исследованиями [2, 4, 19]. С внедрением стентов с лекарственным покрытием были проведены исследования, где они сравнивались с простыми металлическими стентами при вмешательствах у больных ИБС с бифуркационным стенозом коронарных артерий. Эти исследования показали преимущества стентов с лекарственным покрытием в лечении больных с бифуркационным стенозом коронарных артерий за счет снижения частоты ин-стент-рестеноза и TLR (реваскуляризации целевого стеноза) [20, 21]. Однако, в ряде исследований имелось свидетельство о высоком риске развития подострого тромбоза стента при использовании техники имплантации двух стентов с лекарственным покрытием [6, 22, 23].

При проведении чрескожных коронарных вмешательств в 93,4% (57) случаев был имплантирован один стент: из них в 45,6% (26) применена техника имплантации одного стента и в 54,4% (31) случаев – техника имплантации одного стента с ТЛБАП боковой ветви. Техника имплантации двух стентов была применена в 6,6% (4) случаев. В связи с малым сроком наблюдения за больными с бифуркационными поражениями коронарного русла в нашей работе мы не можем предоставить данные о частоте развития рестеноза стента.

Большие кардиальные осложнения чаще развивались при применении техники имплантации одного стента, в то время как при технике имплантации одного стента с баллонной дилатацией боковой ветви они имели место только в одном случае. При применении техники имплантации двух стентов в одном случае развился летальный исход вследствие развития подострого тромбоза стента. Причиной развития подострого тромбоза стентов, по нашему мнению, явилась резистентность к клопидогрелю.

Таким образом, основываясь на данных мировой литературы и полученных данных собственного исследования, можно выработать общий подход, который заключается в том, что если бифуркационный стеноз не имеет факторов высокого риска окклюзии боковой ветви (стеноз основного сосуда и устья боковой ветви, угол отхождения боковой ветви более 70%), то предпочтительным методом рентгенэндоваскулярного вмешательства является технология имплантации одного стента с ТЛБАП боковой ветви или ее стентированием в случаях неудовлетворительного результата баллонной дилатации. В других ситуациях применение технологии имплантации двух стентов с использованием DES обеспечивает безопасный доступ к обеим пораженным ветвям со сложной морфологией стеноза благодаря предотвращению эффекта «snow plow», позволяет снизить частоту интраоперационных осложнений и улучшить отдаленные результаты за счет снижения частоты рестеноза стента.

**Заключение.** Таким образом, анализ нашего опыта показывает, что чрескожные коронарные вмешательства при атеросклеротическом поражении бифуркаций коронарных артерий являются эффективным и безопасным методом реваскуляризации миокарда.

Частота ангиографического успеха составила 90,1% (55), непосредственного успеха процедуры – 85,2% (52), а клинической эффективности – 90,1% (55) случаев. Частота развития осложнений составила 16,4% (10). Не Q-волновой инфаркт миокарда развился в 8,2% (5), а летальный исход имел место в 1,7% (1) случаев. Для снижения частоты развития больших кардиальных осложнений стентирование при бифуркационных стенозах коронарных артерий должно завершаться «kissing» дилатацией боковой и основной ветви.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Steigen T.K., Maeng M., Wiseth R. et al. Randomized study on simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: the Nordic bifurcation study. *Circulation* 2006. 114(18), 1955–1961 (2006).
2. Al Suwaidi J., Berger P.B., Rihal C.S. et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesions. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35(4), 929–936 (2000).
3. Cervinka P., Stasek J., Pleskot M., Maly J. Treatment of coronary bifurcation lesions by stent implantation only in parent vessel and angioplasty in sidebranch: immediate and long-term outcome. *J. Invasive Cardiol.* 14(12), 735–740 (2002).
4. Assali A.R., Teplitzky I., Hasdai D. et al. Coronary bifurcation lesions: to stent one branch or both? *J. Invasive Cardiol.* 16(9), 447–450 (2004).
5. Ryan T.J., Faxon D.P., Gunnar R.M. et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *Circulation* 78(2), 486–502 (1988).
6. Colombo A., Moses J.W., Morice M.C. et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation* 109(10), 1244–1249 (2004).
7. Pan M., de Lezo J.S., Medina A. et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. *Am. Heart J.* 148(5), 857–864 (2004).



8. Sharma S.K., Choudhury A., Lee J. et al. Simultaneous kissing stents (SKS) technique for treating bifurcation lesions in medium-to-large size coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 94 (7), 913–917 (2004).
9. Vigna C., Biondi-Zoccai G., Amico C.M. et al. Provisional T-drug-eluting stenting technique for the treatment of bifurcation lesions: clinical, myocardial scintigraphy and (late) coronary angiographic results. *J. Invasive Cardiol.* 19(3), 92–97 (2007).
10. Jim M.H., Ho H.H., Chan A.O., Chow W.H. Stenting of coronary bifurcation lesions by using modified crush technique with double kissing balloon inflation (sleeve technique): immediate procedure result and short-term clinical outcomes. *Catheter Cardiovasc. Interv.* (2007).
11. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E. et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293(17), 2126–2130 (2005).
12. Lefevre T., Louvard Y., Morice M.C. et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 49(3), 274–283 (2000).
13. Movahed M.R., Vu J., Ahsan C. Simultaneous subacute stent thrombosis of two drug-eluting stents in the left anterior descending and the circumflex coronary arteries. Case report and review of the literature. *J. Invasive Cardiol.* 18(7), E198–E202 (2006).
14. Ormiston J.A., Currie E., Webster M.W. et al. Drug-eluting stents for coronary bifurcations: insights into the crush technique. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 63(3), 332–336 (2004).
15. Бокерия, Л.А., Эндovasкулярная хирургия устьевых, бифуркационных и пролонгированных стенозов. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца /Л.А. Бокерия, Б.Г. Алякян, А. Коломбо и соавт. // М., издательство НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2002 г. Глава 18. С. 356.
16. Baim D.S., Cutlip D.E., O’Shaughnessy C.D. et al. Final results of a randomized trial comparing the NIR stent to the Palmaz-Schatz stent for narrowings in native coronary arteries. *Am. J. Cardiol.* 87 (2), 152–156 (2001).
17. Aliabadi D., Tilli F.V., Bowers T.R. et al. Incidence and angiographic predictors of side branch occlusion following high-pressure intracoronary stenting. *Am. J. Cardiol.* 80(8), 994–997 (1997).
18. Saucedo J.F., K.E., Talley J.D. et al. Long term outcome of patients with true bifurcation coronary lesions undergoing new devices angioplasty. Insights from the New Approaches to coronary Interventions Registry (abstr) *Circulation (Suppl. I)* (1998).
19. Yamashita T., Nishida T., Adamian M.G. et al. Bifurcation lesions: two stents versus one stent—immediate and follow-up results. *J. Am. Coll. Cardiol.* 35(5), 1145–1151 (2000).
20. Kang S., Yang Y.J., Xu B. et al. Comparison of drug eluting stents with bare metal stents in daily practice for bifurcation lesions in Chinese patients. *Chin. Med. J.* 119(14), 1157–1164 (2006).
21. Thuesen L., Kelbaek H., Klovgaard L. et al. Comparison of sirolimus-eluting and bare metal stents in coronary bifurcation lesions: subgroup analysis of the Stenting Coronary Arteries in Non-Stress/Benestent Disease Trial (SCANDSTENT). *Am. Heart J.* 152(6), 1140–1145 (2006).
22. Ge L., Airolidi F., Iakovou I. et al. Clinical and angiographic outcome after implantation of drug-eluting stents in bifurcation lesions with the crush stent technique: importance of final kissing balloon post-dilation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 46(4), 613–620 (2005).
23. Hoyer A., Iakovou I., Ge L. et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the «crush» technique: predictors of an adverse outcome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 47(10), 1949–1958 (2006).



## ЕЩЕ РАЗ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРДАРОНА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-КАРДИОЛОГА

АЗИМОВА Н.А., ТРИГУЛОВА Р.Х., ШУКУРОВ Р.Т., ТАШКЕНБАЕВА Н.Ф.

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

Вопрос о применении антиаритмических препаратов для лечения нарушений ритма сердца с органической патологией сердца весьма сложен и имеет много противоречивых аспектов. Согласно современным руководствам и рекомендациям по лечению пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП), общепринятой тактикой является назначение постоянной профилактической (антиаритмической терапии) ААТ препаратами III и I классов (амиодарон, дофетилид, пропафенон, соталол). Однако оптимизм в отношении эффективности ААТ снижается через 1,5 года наблюдения, так как 18% пациентов, получавших амиодарон, и 11% лиц, лечившихся пропафеноном, вынуждены прекратить прием ААП из-за выраженности побочных эффектов [1, 2, 3]. В настоящее время, согласно руководству АСС/АНА/ ECAS по лечению ФП (2006), радиочастотная абляция (РЧА) относится к стандартной методике при лечении пациентов с пароксизмальными формами этой аритмии в отсутствие выраженной структурной патологии сердца [4]. Показаниями к проведению РЧА также служат тахиаритмии, протекающие по механизму ринетри: реципрокная АВ тахикардия при наличии дополнительных проводящих путей (ДПП), АВ узловая тахикардия, рецидивирующая желудочковая тахикардия у больных без структурных заболеваний сердца, тахиаритмии, возникшие после проведения оперативной коррекции пороков сердца.

Если результаты анализа публикаций, посвященных оценке эффективности РЧА при лечении пароксизмальной и персистирующей форм ФП, позволяют с оптимизмом смотреть на возможность широкого применения этой методики, то у пациентов с хронической формой ФП-исследований, демонстрирующих клинические результаты РЧА, немного. Как правило, эта категория больных немногочисленна. Она выделяется как подгруппа в исследованиях, посвященных методическим вопросам, связанным с процедурой РЧА при ФП. Но

эффективность РЧА при хронической форме ФП в сочетании с антиаритмической терапией колеблется от 67% (Oral H., Pappone S., 2006) до 82% (S.-C. Seow, 2006) [5, 6]. Несмотря на высокую эффективность катетерных методов лечения ФП, проведение РЧА показано далеко не всем пациентам. Часто требуются повторные вмешательства, остается необходимость приема антиаритмических препаратов [7].

Наряду с проведением постоянной медикаментозной антиаритмической терапии, выполнением радиочастотной абляции желудочковых нарушений ритма большая роль в профилактике развития внезапной сердечной смерти (ВСС) у кардиологического больного принадлежит хирургическому лечению желудочковых аритмий и имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Как показывают результаты клинических исследований, на сегодня ИКД безальтернативное средство профилактики ВСС. История применения ИКД в клинической практике насчитывает не более тридцати лет, и сегодня эффективность современных устройств при ФЖ и ЖТ приближается к 100%.

Исходя из понимания исключительной важности наличия номенклатурных документов, относящихся к разработке показаний к имплантации электрокардиостимуляторов и антиаритмических устройств, рабочая группа ВНОА (Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции) разработала рекомендации по имплантации кардиостимуляторов и антиаритмических устройств при приобретенной атриовентрикулярной (АВ) блокаде, при АВ-блокаде после инфаркта миокарда, хронической би- и trifасцикулярной блокаде, дисфункции синусно-предсердного узла, синдроме повышенной чувствительности каротидного синуса и нейро-сосудистых синдромах, а также показания для проведения электрофизиологических процедур и деструкции аритмогенных очагов у взрослых пациентов и детей с тахиаритмиями [8].



Приводим собственный клинический случай.

### Выписка из Истории болезни №2355

Пациентка Жураева М. 1951 г.р. Поступила 03.05.2010 г. в отделение реабилитации 6 РСЦК МЗ РУз. Жалобы больной при поступлении: сжимающие, давящие боли за грудиной, возникающие при быстрой ходьбе, сопровождающиеся сильным сердцебиением с потемнением в глазах, приступы сердцебиения, возникающие во время приема пищи, сопровождающиеся головокружением, холодным потом, общую резкую слабость, подъема А/Д до 170/100 мм рт.ст.

Из анамнеза: страдает ГБ с 1995 г. Последние 5–6 месяцев стали беспокоить приступы внезапного сердцебиения по поводу чего к врачам не обращалась. При подъемах А/Д принимала знам 2,5–5 мг/с. Больная госпитализирована в РСЦК МЗ РУз для обследования и подбора терапии. Из перенесенных заболеваний экстирпация матки в 2006 г. (ЗГТ не принимала). Состояние при поступлении относительно удовлетворительное. Повышенное питание. Сознание ясное. Положение активное. Дыхание свободное, через нос 16–17 в минуту. Костно-мышечная система без деформаций. Перкуторно над легкими легочной звук. Аускультативно – дыхание везикулярное. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца приглушены, небольшой акцент II тона на аорте. А/Д при поступлении 160/100 мм рт.ст. (на обеих руках), ЧСС 70 уд/мин., ритмичный. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Страдает запорами. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет.

*Данные объективного и инструментального обследования:*

**ЭКГ покоя**–(исходно) RR–0,76 сек, PQ–0,15 сек, QRS–0,08 сек, QT–0,36, ритм синусовый с ЧСС 78 уд. в мин., ЭОС горизонтальная. Метаболические изменения в миокарде. На 3-х мин. ритмограмме НРС не были зарегистрированы.

**ЭХОКС:** КДР–54,7мм, КСР–3,2, тМЖП–8 мм, тЗСЛЖ–7 мм, ПЖ–21 мм, ММ–146 гр, КСО–33 мл, ФВ–68%, Е–0,4 м/с, А–0,7 м/с, Ао–37 мм, ЛП–30 мм. Допплер ЭхоКС–Объемы полостей сердца в пределах нормы. Сократимость не нарушена. Митральная регургитация I степени. Диастолическая дисфункция левого желудочка.

**УЗИ сонных артерий:** Левая общая сонная артерия: (Бифуркация–ВСА) слева на задней стенке определяется атеросклеротическая бляшка размером до 1,6×9,9 мм–(гемодинамически незначимая до 25% стеноза). Справа бляшек не выявлено.

**Лабораторные данные:** ОАК НВ-117 г/л, Эритроциты–4, 12, Лейкоциты–5, 6, палочко-ядерные–4, сегменто-ядерные–56, эозинофилы–3, лимфоциты–32, моноциты–5, СОЭ–20 мм/ч. ОАМ–удельный вес–1016, реакция кислая, бе-

лок–отсутствует, эпителий плоский 0-0-1, Лейкоциты–0-0-2-, соли-оксалаты.

**Биохимические анализы:** Общий холестерин (ХС)–150 мг/дл, триглицериды–131 мг/дл, ХСЛПОНП–26 мг/дл, ХСЛПНП–96 мг/дл, ХСЛПВП–28 мг/дл, КАхс–4,4 Тип ДЛП гипоальфа-холестеринемия. АсТ-17 U/L, АлТ-14 U/L, глюкоза крови 5,5 ммоль/л, билирубин общий–13,8 мкмоль/л, билирубин прямой–3,4 мкмоль/л, билирубин непрямо–10,4 мкмоль/л, креатинин крови–79,0 мкмоль/л, мочевины крови 4,5 ммоль/л.

**Гормоны щитовидной железы:** Т3–1,9 ng/ml, Т4–9,0 mg/dl, ТТГ–1,2 ml u/l TSH.

**Электролиты крови** Na±140,4, K±4,04, Ca±1,0 ммоль/л, PH 7,570.

**Коагулограмма:** протромбиновое время–15,9 сек. Активность протромбина по Квику–93,5%, протромбиновое отношение–1,06, МНО–1,08.

СМАД–за время наблюдения отмечается нестабильная АГ. А/Д максимальное 165/117 мм рт.ст. в 20,35 и минимальное. А/Д 103/56 мм рт.ст. Пациентка «найт-пиккер».

ВЭМ проба не проводилась из-за наличия противопоказаний (ОНМК в анамнезе).

ХМЭКГ от 05.05.10 исходные данные: Длительность записи 24 часа. Минимальная ЧСС 50 уд/мин. в 04:36:35. Макс. ЧСС 176 уд/мин. в 08:17:15. Было зарегистрировано всего 49 желудочковых экстрасистол (ЖЭ), градация по Lawп (1.4а.4б) в т.ч. парная 1, групповая 3; пароксизмы желудочковой тахикардии (ПЖТ) из них 3 эпизода макс. продолжительностью 6 сек по 2 сек. каждый с макс. ЧСС 203 уд/мин. полиморфная ЖТ. **А также было зарегистрировано** 1852 наджелудочковых экстрасистол (80,5 в час) НЖЭ, в т.ч. парных 98, групповых 107, и 139 эпизодов пароксизмов фибрилляции предсердий (ПФП) макс. продолжительностью 14 сек с макс ЧСС 214 уд/мин. Интервал QTс выше нормы на 3,7% (см.рис.).

Лечилась в РСЦК с клиническим диагнозом:

ИБС: Стабильная стенокардия напряжения. ФК III. Соп. ГБ III. АГ II риск IV (очень высокий). Состояние после перенесенного ОНМК (1996 г.). Ожирение I.

Осл. ХСН IIA. ФК II (NYHA). Редкая ЖЭ в т.ч. парная, групповая и ПЖТ (**полиморфная**). Частая наджелудочковая экстрасистолия, в т.ч. парная, групповая и (пароксизмальная фибрилляция предсердий) ПФП.

Больная получала стандартную терапию лечения ИБС и ГБ. **Конкор–1,25 мг/с, теветен плюс 600 мг/с, кардиомагнил 75 мг/с, зокор–20 мг/с верошпирон–25 мг/с, аспаркам, тиотразолин.**

К лечению был назначен оригинальный амидарон–Кордарон фирмы («Sanofi Aventis»). В/в **болюсно** введено 300 мг кордарона с последующим подключением в/в кап 200 мг кордарона на растворе глюкозы–5% и рег ос 600 мг/с. В течение 3-х дней препарат вводился инъекционно, с последующим переводом на таблетированную форму в суточной дозе 600 мг.

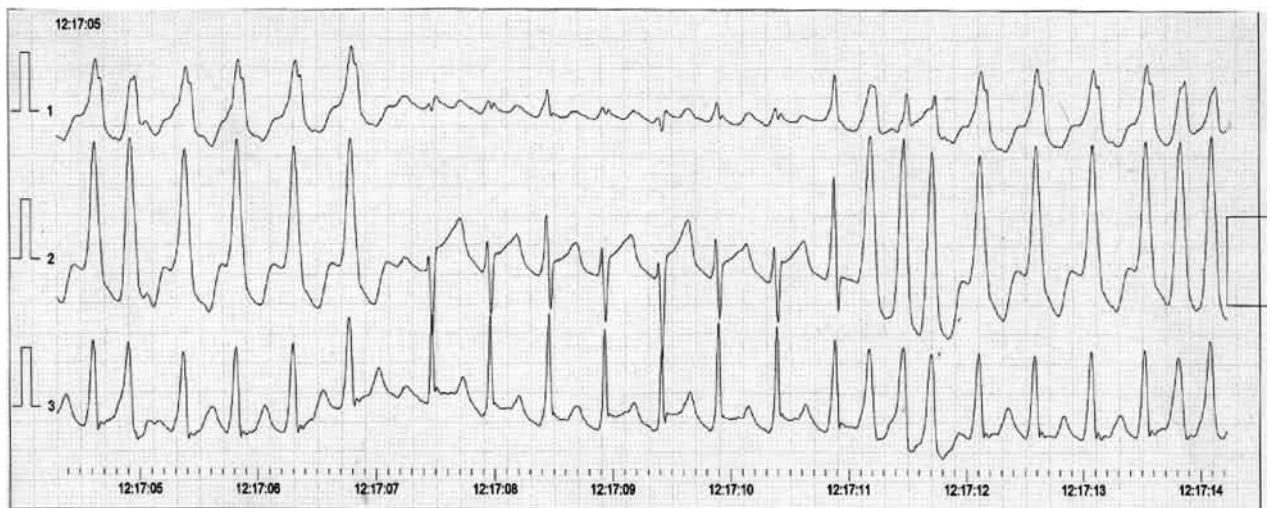
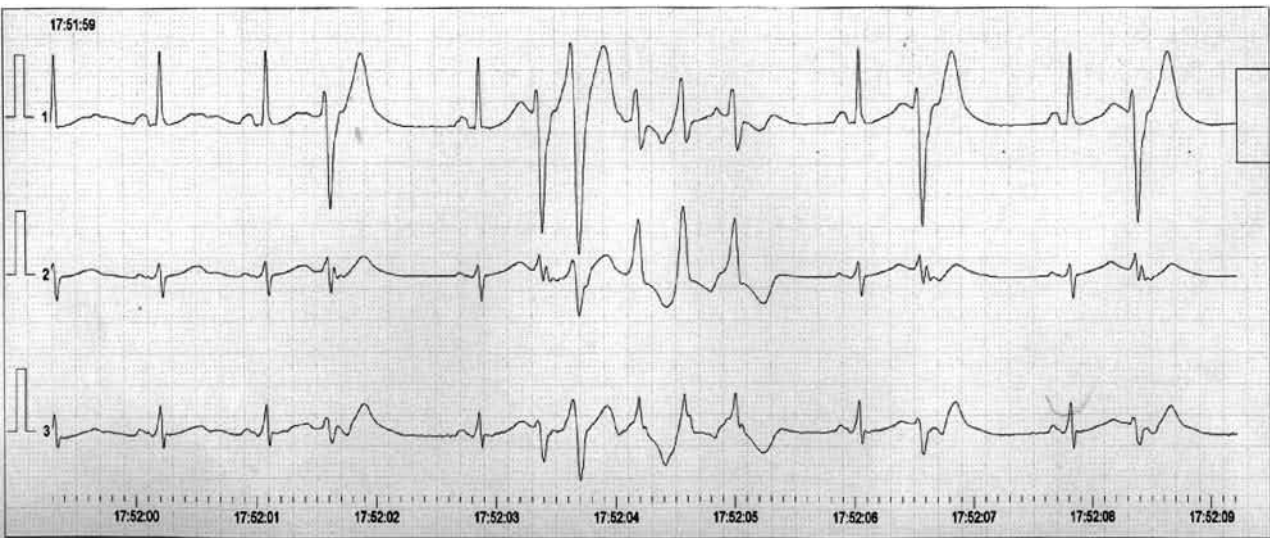
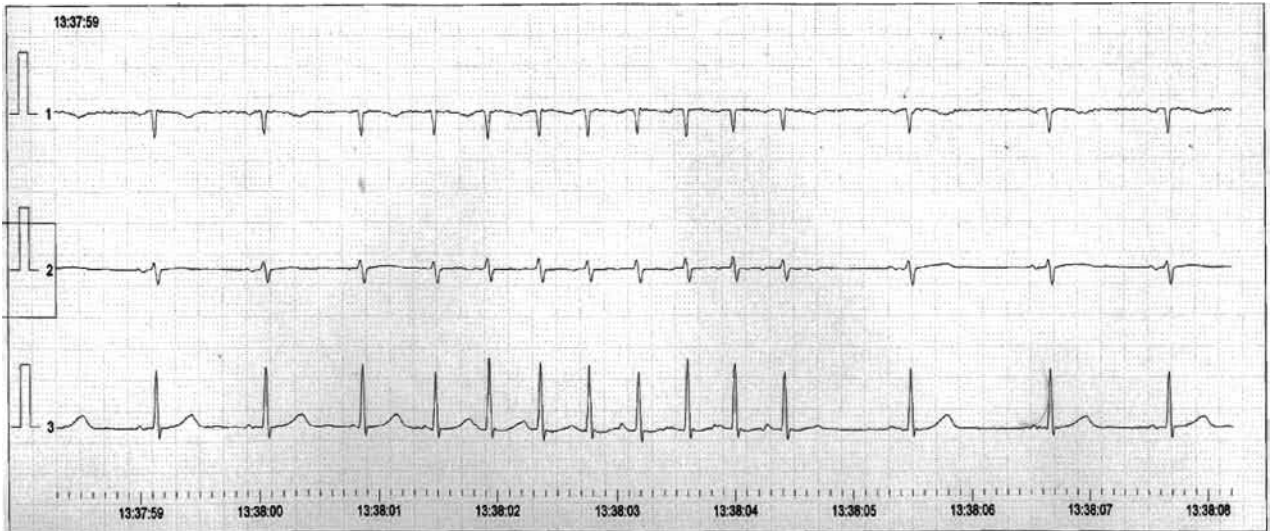


Рис.



На фоне лечения кордароном в насыщающих дозах больная отметила значительное улучшение состояния, хотя продолжала отмечать приступы сердцебиения во время приема пищи, которые перестали сопровождаться головокружением и резкой общей слабостью. На ЭКГ покоя RR–1,02 сек, PQ–0,16 сек, QRS–0,08 сек QT–0,42 ритм синусовый с ЧСС 58 уд в мин. ЭКГ без отрицательной динамики.

На 6 сутки приема кордарона 600 мг/с (11.05.2010) повторно проведено исследование ХМ ЭКГ. Длительность записи 24 часа. Минимальная ЧСС. 54 уд/мин. в 04:19:15. Максимальная ЧСС 108 уд/мин. в 20:28:45. Зарегистрировано всего 4 ЖЭ (монотопных без сложных градаций), и НЖЭ–все-го 266 (в том числе парных 21, групповых 21, 6 эпизодов фибрилляции предсердий с максимальной ЧСС 176 уд/мин продолжительностью 4 сек. Интервал QTc был выше нормы на 31 %.

Учитывая положительный антиаритмический эффект кордарона, но не полный, к лечению был добавлен аллапинин в суточной дозе 75 мг/с, на фоне которого на 2-сутки приема больная отметила полное исчезновение приступов сердцебиения.

При проведении повторного ХМЭКГ (14.05.10.) (аллапинин 75 мг/с±кордарон 600 мг/с). Длительность записи 24 часа. Минимальная ЧСС 55 уд/мин в 04:29:15. Максимальная ЧСС 118 уд/мин. в 19:38:55. Не было зарегистрировано ни одной экстрасистолы. Интервал QTc был выше нормы на 36 %.

Таким образом, сочетанное применение антиаритмических препаратов различных классов кордарона и аллапинина позволило достичь полного антиаритмического эффекта. Больная была выписана 14.05.2010 г. в удовлетворительном состоянии с рекомендациями длительного приема кордарона 400 мг/с и аллапинина 75 мг/с на фоне стандартной терапии.

При последующих двух плановых госпитализациях–в январе 2011 г. и июле 2011 г. (на фоне стандарта терапии лечения ИБС и ГБ с непрерывным приемом кордарона 300 мг/с и аллапинина 50 мг/с) у больной при ХМЭКГ НРС не было зарегистрировано. Функция щитовидной железы остается не нарушенной.

Желудочковые аритмии (ЖА) включают в себя обширную группу нарушений ритма сердца, объединяемую на основе источника патологической импульсации. ЖА разделяют на 3 основные ка-

тегории: экстрасистолия; желудочковая тахикардия; трепетание и фибрилляция желудочков. Их взаимосвязь с ВСС сформировала устойчивое мнение о неблагоприятном прогностическом значении любых видов этих нарушений ритма. Выделяют доброкачественные ЖА, которые не имеют собственного прогностического значения, потенциально опасные ЖА, чье неблагоприятное прогностическое значение подтверждено в обширных проспективных исследованиях, и злокачественные ЖА, которые несут в себе непосредственную угрозу развития фатальных аритмий. Среди желудочковых тахикардий (ЖТ), тем не менее, могут быть выделены такие формы, которые имеют относительно благоприятный прогноз. Эти аритмии представлены в виде мономорфной ЖТ, развивающейся у больных с отсутствием каких-либо органических поражений сердца (так называемые идиопатические мономорфные ЖТ).

Из антиаритмических препаратов амиодарон обладает высокой эффективностью при купировании и профилактике рецидивов мерцания и трепетания предсердий (в среднем 66,5%), не уступая пропafenону, новокаинамиду, другим препаратам [9]. Амиодарон высоко эффективен для купирования и профилактики узловой реципрокной тахикардии и приступов тахикардии у больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков. Амиодарон при внутривенном введении может купировать пароксизмы желудочковой тахикардии [10]. Опыт с аллапинином показывает, что при данной форме ЖТ эффективность при первичной оценке достигает 58% при отсутствии проаритмических эффектов. Следует отметить, что в исследовании CAST выраженное увеличение смертности отмечено на фоне достижения всех критериев полного антиаритмического эффекта: уменьшения общего количества экстрасистол более чем на 50 %, парных экстрасистол – не менее чем на 90 % и полного устранения эпизодов желудочковой тахикардии. Основным критерием эффективности лечения является улучшение самочувствия. Это обычно совпадает с уменьшением количества экстрасистол, а определение степени подавления экстрасистолии не имеет значения. Правильно подобранную, осторожную терапию антиаритмическими препаратами на сегодняшний день можно считать ведущим методом консервативного лечения больных с желудочковыми аритмиями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation* 2004; 110: 1509–1513.
2. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789–1794.



3. Singh B.N., Singh S.N., Reda D.J. et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–1872.
4. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S., Crijns H.J., Curtis A.B., Ellenbogen K.A. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; 8: 651–745.
5. Oral H., Pappone C., Chugh A. et al. Circumferential pulmonary vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006; 354: 934–941.
6. Seow S.C., Lim T.W., Koay C.H. et al. Efficacy and late recurrences with wide electrical pulmonary vein isolation for persistent and permanent atrial fibrillation. *Europace* 2007; 9: 1129–1133.
7. Sanders P., Hocini M., Jais P. et al. Complete isolation of the pulmonary veins and posterior left atrium in chronic atrial fibrillation. Long-term clinical outcome. *Eur Heart J* 2007; 8: 1862–1871.
8. Клинические рекомендации по применению электрокардиостимуляторов (экс). Состав рабочей группы по разработке рекомендаций: Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, О.Л. Гордеев, А.Ю. Григорьев, К.В. Давтян, Д.Ф. Егоров, А.М. Жданов, С.А. Зенин, В.А. Кузнецов, В.В. Купцов, Д.С. Лебедев, Н.Н. Ломидзе, Н.М. Неминуший, А.В. Певзнер, Е.А. Покушалов, С.В. Попов, Ф.Г. Рзаев. *Вестник аритмологии*. 2009. № 58. 60–79.
9. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Лебедева О.В. и др. Амiodарон (Кордарон): место в современной антиаритмической терапии. *Клиническая фармакология и терапия*. 1999, 8 (4). 71–77.
10. Scheinman M., Levine J.H., Cannon D. et al. Dose–ranging study of intravenous amiodarone in patients with life–threatening ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 1995. 92. 3264–3272.

O'zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi  
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

# O'ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal  
2006-yilda tashkil etilgan

№ 4/2012  
(26)

# КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Основан в 2006 г.

№ 4/2012  
(26)

**АНТИГИПЕРТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ВЛИЯНИЕ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ТЕЛМИСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ****ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А., ХАФИЗОВА Л.Ш., ШАКИРОВА Н.Ш., КАРИМОВА Б.Ш.***Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан*

Хорошо известно, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)–ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов 1 типа (БАР) являются метаболически нейтральными препаратами и характеризуются положительными эффектами в отношении липидного, углеводного и пуринового обменов. С учетом метаболической нейтральности блокаторы РААС–препараты первой линии при лечении артериальной гипертензии (АГ) у больных с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, дислипидемиями [1]. Несмотря на получаемый конечный результат–блокирование вазоспастических, пролиферативных и митотических эффектов основного активного белка РААС–ангиотензина II, при применении БАР, в отличие от иАПФ нет синдрома ускользания [2]. Телмисартан по результатам исследования ONTARGET [3]–единственный на сегодняшний день блокатор ангиотензиновых рецепторов, для которого доказано защитное кардиоваскулярное действие путем снижения АД для пациентов высокого риска, идентичное кардиопротективным эффектам ингибитора АПФ рамиприла [4].

**Цель нашего исследования.** Изучение антигипертензивной, вазопротективной эффективности и влияние телмисартана отечественного производства–препарата Мирел на метаболические нарушения у больных эссенциальной гипертензией.

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 30 больных обоего пола в среднем возрасте  $51,42 \pm 10,92$  лет, страдающих мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией (I–II степень АГ, ВНОК, 2010), со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. 77% больных составили мужчины, АГ I степени отмечалась у 17 (56,7%) больных, II степени–у 13 (43,3%). Уровни систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) составили  $152,31 \pm 15,31$  мм рт.ст. и  $95,77 \pm 8,09$  мм рт.ст. соответственно.

Критериями не включения в исследование было наличие ассоциированных клинических со-

стояний, требующих комплексной терапии (перенесенный инфаркт миокарда, мозговой инсульт и транзиторные ишемические атаки, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нарушения ритма сердца, сопутствующая патология органов и систем).

Согласно протоколу исследования больным проводился физикальный осмотр с определением антропометрических показателей, офисное измерение артериального давления (АД), ЭКГ, ультразвуковые исследования сосудов, определение уровня микроальбуминурии (МАУ), креатинина сыворотки крови, рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, проводилось определение липидного спектра крови и уровня мочевины.

Для определения функции эндотелия проводилась манжеточная проба с тестом реактивной гиперемии. Оценивали эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) по приросту диаметра ( $\Delta D\%$ ) ПА с использованием формулы:  $\Delta D = [(D1' - D \text{ исх}) / D \text{ исх}] \times 100\%$ , где D1'–диаметр артерии на первой минуте декомпрессии, D исх–диаметр артерии на исходном исследовании. Нормальной реакцией ПА считалось ее расширение на фоне реактивной гиперемии на 10% и более от исходного диаметра.

Оценивали толщину комплекса интима-медиа (КИМ) каротидных артерий методом дуплексного сканирования. Измерение проводилось датчиком 7,5 МГц на аппарате ультразвуковой системы «Sonoline verza pro» («Siemens», Германия).

Определение липидов, сахара, креатинина в сыворотке крови проводилось ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona TM» фирмы «Rendox» (Великобритания). СКФ определяли по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) (мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) (1999):  $СКФ = 186 \times (\text{креатинин сыворотки, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст, годы})^{-0,203}$ . Для женщин результат умножали на 0,742. Значения, рассчитанные таким образом при СКФ < 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, считались патологическими. Статистическая об-

работка полученных результатов проводилась по стандартным программам из пакета «Excel–5/95» и «Biostatistics» для Windows (версия 4,03). Результаты представлены  $X \pm SD$ .

Физикальный осмотр, функциональные и лабораторные исследования проводились до начала лечения и на 12 неделе терапии препаратом Мирел.

**Титрование доз препарата и оценка антигипертензивной эффективности.** Начальная доза препарата Мирел составила 40 мг в сутки. В последующем доза титровалась каждые 7 дней до достижения целевых значений САД (<140 мм рт.ст.) и ДАД (<90 мм рт.ст.), либо снижения АДср на 10% и более. При этом снижение АДср до 5% расценивали как неудовлетворительный гипотензивный эффект; до 5–10% как удовлетворительный гипотензивный эффект; до 10–15% как хороший гипотензивный эффект; более 15% как отличный гипотензивный эффект. Максимальная доза препарата составила 160 мг/сутки.

**Результаты исследования.** На фоне 12-недельной монотерапии препаратом Мирел достигнут отличный гипотензивный эффект с достоверным снижением систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД на  $15,23 \pm 5,5\%$  и  $15,87 \pm 8,2\%$  соответственно, АДср.–на  $15,73 \pm 5,7\%$ . Частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне терапии достоверно не изменилась. Динамика уровня АД и ЧСС приведена в табл. 1. По результатам исследования 80,7% больных достигли целевого уровня САД и 77% пациентов достигли одновременно целевых уровней САД и ДАД.

12-недельная монотерапия Мирелом, наряду с высокой антигипертензивной эффективностью, показала статистически значимую вазопротективную эффективность, выражающуюся в положительных сдвигах выявленных органных поражений.

Таблица 1

**Динамика уровня АД и ЧСС на фоне 12-недельной монотерапии Мирелом**

Показатели	До лечения	На фоне лечения	P
САД, мм рт.ст.	151,54±13,17	128,5±8,13	0,000
ДАД, мм рт.ст.	95,77±8,09	80,77±8,33	0,000
АДср.	114,36±8,63	96,68±7,75	0,000
ЧСС, уд. в мин.	75,93±9,19	74,62±8,13	нд

Обследованные нами больные АГ характеризовались наличием вазорегуляторной дисфункции эндотелия (ДЭ), оцениваемой по показателю ЭЗВД у 75% больных, поражения почек с выявлением МАУ–у 45% больных. При этом стадии хронической болезни почек по расчетной СКФ на этапе до лечения распределились следующим образом: I стадия–у 9,5% больных, II стадия–у 81% и III стадия–у 9,5% больных. Обследуемые больные в 80,9% случаев характеризовались наличием дислипидемии.

Так, при изучении отечественного препарата Мирел на фоне 12-недельной монотерапии отмечено достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии  $\Delta D\%$ , достоверно уменьшилась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии. Выраженная вазопротективная эффективность Мирела также характеризовалась достоверным уменьшением уровня МАУ, являющегося предиктором неблагоприятного прогноза больных АГ (табл. 2).

Критериями поражения органа-мишени–почек являются увеличение креатинина сыворотки крови и снижение расчетной СКФ, по значению которой выставляется стадия хронической болезни почек (ХБП).

Таблица 2

**Оценка вазопротективной и нефропротективной эффективности Мирела на фоне 12-недельной монотерапии**

Показатели	До лечения	На фоне терапии	P
МАУ, мг/л	24,45±16,15	8,54±7,52	0,000
$\Delta D, \%$	6,56±3,65	9,11±4,36	0,017
КИМ, мм	0,92±0,25	0,87±0,25	0,001
Креатинин, мкмоль/л	96,3±11,49	92,74±10,94	0,043
СКФ, мл/мин./1,73 м <sup>2</sup>	72,29±12,57	75,48±14,79	нд

Достоверное снижение уровня креатинина сыворотки крови на фоне 12-недельной терапии Мирелом сопровождалось приростом расчетной СКФ, которое свидетельствует о достоверной нефропротективной эффективности препарата. Выраженная нефропротективная эффективность препарата Мирел, оцениваемая по приросту расчетной СКФ, характеризовалась тенденцией к уменьшению III и II стадии ХБП и увеличению I стадии. Так, если до начала терапии больные с I стадией ХБП составляли 9,5% (СКФ>90 мл/мин./1,73м<sup>2</sup>), то к концу 12-недельной монотерапии они увеличились вдвое и составили 19%, соответственно количество больных со II стадией ХБП уменьшилось с 81 до 76%, а III стадия ХБП уменьшилась вдвое.

Изучение влияния 12-недельной монотерапии препаратом Мирел на метаболические показатели у больных с I–II степенью АГ показало положительные эффекты препарата на показатели липидного и пуринового обмена, нейтральность препарата в отношении углеводного обмена. В целом на фоне соблюдения рекомендуемого диетического режима была отмечена позитивная метаболическая направленность в отношении показателей липидного спектра. При этом отмечалась тенденция к уменьшению уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ОХС и ХС ЛПНП), достоверное снижение уровня триглицеридов крови. Из литературных данных известно [5], что БАП оказывают благоприятное

ятное влияние на пуриновый обмен, снижая уровень мочевой кислоты. Наши данные подтверждают положительную метаболическую эффективность Мирела, выражающуюся в незначительном, но достоверном снижении уровня мочевой кислоты крови у больных АГ (табл. 3): с  $6,54 \pm 1,79$  мг/дл до начала лечения до  $6,2 \pm 1,61$  мг/дл на фоне терапии ( $p=0,003$ ). Уровень глюкозы крови натощак оставался неизменным в течение всего периода наблюдения.

Таблица 3

**Динамика липидного спектра, уровня мочевой кислоты и глюкозы крови на фоне 12-недельной монотерапии Мирелом**

Показатели	До лечения	На фоне терапии	P
ОХС, мг/дл	$244,77 \pm 61,79$	$229,52 \pm 48,48$	нд
ТГ, мг/дл	$185,6 \pm 110,6$	$151,5 \pm 67,84$	0,023
ХС ЛПВП, мг/дл	$48,73 \pm 14,85$	$47,74 \pm 12,45$	нд
ХС ЛПНП, мг/дл	$152,92 \pm 48,35$	$145,29 \pm 45,39$	нд
КА	$4,18 \pm 1,22$	$3,96 \pm 1,27$	нд
Мочевая кислота, мг/дл	$6,54 \pm 1,79$	$6,2 \pm 1,61$	0,003
Глюкоза, моль/л	$5,63 \pm 0,78$	$5,68 \pm 0,66$	нд

Важный вопрос лечения АГ – назначение высокоэффективных и хорошо переносимых антигипертензивных препаратов, дающих возможность сохранять приверженность больных АГ к длительной терапии, способствующей снижению сердечно-сосудистого риска с улучшением прогноза заболевания. Высокая эффективность АГП подразумевает наряду с антигипертензивной эффективностью возможность органопротекции, немаловажна метаболическая нейтральность и позитивное влияние на липидный, углеводный и пуриновые обмены. При сравнении с другими

БАР метаболический профиль телмисартана выглядит очень выигрышно. Этот препарат, являясь наиболее сильным стимулятором гамма-рецепторов, активизирующих пролиферацию пероксисом (PPAR-γ) и внутриклеточным регулятором метаболизма липидов и глюкозы, оказывает противовоспалительное, антиоксидантное и антипролиферативное действие на сосудистые клетки. Именно этими свойствами объясняется ценный метаболический эффект (уникальный среди прочих БАР) на уровень глюкозы и триглицеридов, а также степень чувствительности к глюкозе [6]. Уникальность телмисартана объясняется также специфическими фармакологическими свойствами и профилем действия, к которым относятся длительный период полувыведения, большой объем распределения, высокая липофильность и селективность блокады ангиотензиновых рецепторов 1 типа [7].

**Выводы.** Результаты нашего исследования показали высокую антигипертензивную эффективность телмисартана отечественного производства – препарата Мирел у больных АГ, сопровождающуюся выраженной вазопротективной и нефропротективной направленностью, достоверным приростом диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией, снижении толщины КИМ общей сонной артерии, уменьшении уровня МАУ и креатинина сыворотки крови. Высокая антигипертензивная и органопротективная эффективность телмисартана характеризовалась метаболической нейтральностью, отмечалась тенденция к снижению уровней общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности, достоверное снижение уровня триглицеридов, мочевой кислоты.

Таким образом, результаты 12-недельной монотерапии Мирелом характеризуют препарат – как препарат с высокой клинической эффективностью и безопасностью для лечения больных АГ с метаболическими нарушениями.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Российские рекомендации (четвертый пересмотр). – Журнал «Системные гипертензии». – Москва. 2010. №3. С. 5–26.
2. Matchar D. B., McCrory D. C., Orlando L. A. et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers for Treating Essential Hypertension // Ann. Internal Medicine. 2008. Vol.148. P. 16–29.
3. Kintscher U. ONTARGET, TRANSCEND and PRoFESS: new-onset diabetes, atrial fibrillation, and left ventricular hypertrophy // Journal of Hypertension. 2009. №27 (Suppl. 2). P. 36–9.
4. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor Ramipril, on cardiovascular events in high risk patients // New Engl J Med. 2000. №342. P. 145–53.
5. Влияние уровня мочевой кислоты в сыворотке крови на сердечно-сосудистые события по результатам исследования LIFE // Системные гипертензии – приложение к журналу Consilium Medicum. – 2005. Т.07/№2.
6. Volpe M., Ruilope L.M., McInnes G.T., et al. Angiotensin II receptor blockers: benefits beyond blood pressure reduction? // Journal of Human Hypertension. 2005. №19. С. 331–339.
7. Остроумова О.Д., Дудаев В.А., Фролова Л.И. Все ли Сартаны одинаковы? // Журнал Consilium Medicum. 2010. Т. 12. № 10.

## К ВОПРОСУ ЭПИДЕМИОЛОГИИ МОЗГОВОГО ИНСУЛЬТА В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

КУДАЙБЕРГЕНОВА Н.Т.

*Кыргызский научно-исследовательский институт курортологии и восстановительного лечения, г. Бишкек, Кыргызская Республика*

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Оценка эпидемиологической ситуации в Кыргызской Республике.

**Материал и методы.** Были проанализированы государственные статистические данные Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ) МЗ КР по распространенности, заболеваемости и смертности от мозгового инсульта в разрезе регионов за 2005–2009 гг. Проведен сравнительный анализ данных РМИЦ с данными регистра мозгового инсульта (МИ).

**Результаты.** Наибольший уровень распространенности МИ выявлен в Нарынской, Чуйской, Иссык-Кульской и Баткенской областях, а наименьший в Джалалабадской, Таласской областях и в г. Оше. Высокий уровень заболеваемости отмечался в Нарынской и Чуйской области и г. Бишкеке, меньше всего уровень заболеваемости отмечен в Таласской, Джалалабадской областях и в г. Оше. Смертность от МИ оказалось самой высокой в Нарынской, Чуйской и Таласской областях и несколько ниже в Ошской, Баткенской областях и в г. Бишкеке. По данным РМИЦ, в целом по КР отмечается значительное снижение распространенности (на 7,1%), заболеваемости (на 21,1%) и смертности от МИ (на 16,4%). Однако за последние 2 года (2008 и 2009 гг.) по данным регистра МИ в г. Бишкеке по сравнению с данными РМИЦ наблюдается значительный рост распространенности (на 43,3%–в 2008 г. и на 49,8%–в 2009 г.), заболеваемости (на 38,4%–в 2008 г. и на 42,4%–в 2009 г.) и смертности от МИ (на 45,5%–в 2008 г.).

**Выводы.** Выявленные региональные различия в эпидемиологических показателях МИ требуют дальнейших углубленных исследований с целью разработки специальных региональных программ по борьбе с МИ. Для получения достоверных данных об эпидемиологии МИ в КР необходимо внедрить регистр МИ во всех регионах КР.

**Ключевые слова:** мозговой инсульт, распространенность, заболеваемость, смертность, регистр МИ, эпидемиология.

## SUMMARY

**Aim:** We are analyzed data of prevalence, morbidity and mortality patients with stroke from republic medical information center (RMIC) of KR during 2005–2009 years and compare with data of Stroke register for estimation of epidemiological situation in the Kirghiz republic. Result of this analysis showed more stroke prevalence in persons from Naryn, Chui, Issyk-Kul and Batken areas, and the least in Jalalabad, Talas areas and in Osh. Morbidity was higher in Naryn, Chui areas and in Bishkek, than Jalalabad, Talas areas and in Osh. Mortality higher in Naryn, Chui, Talas areas. Data of RMIC showed significant reduction of stroke prevalence (on 7,1%), morbidity (on 21,1%) and mortality (on 16,4%). However, for last 2 years (2008 and 2009) according to stroke register in Bishkek in comparison with data of RMIC significant growth of stroke prevalence (on 43,3% in 2008 and on 49,8% in 2009), morbidity (on 38,4% in 2008 and on 42,4% in 2009) and mortality (on 45,5% in 2008) is observed. **Conclusions:** The revealed regional distinctions in epidemiological parameters of stroke demand the further profound researches with the purpose of development of special regional programs of stroke management. For reception of the reliable data of stroke epidemiology in Kyrgyz republic it is necessary to introduce stroke register in all regions.

**Key words:** stroke, prevalence, morbidity, mortality, stroke register.

**В**ведение. Мозговой инсульт (МИ) один из самых сложных и актуальных социально-экономических проблем современного мира. Это обусловлено высокой заболеваемостью и смертностью от нее, а также частой инвалидизацией лиц трудоспособного возраста. В мире ежегодно переносят первый или повторный инсульт 15 млн. человек [1]. По данным ВОЗ, в прошедшем десятилетии МИ ежегодно лишал жизни около 5 млн. человек [18], еще почти столько же из числа 15 млн. выживших после него становились инвалидами [11]. В странах СНГ среди пациентов, перенесших

инсульт, к трудовой деятельности возвращается не более 10–12%, а 25–30% остаются до конца жизни резко инвалидизированными [4]. В Кыргызской Республике, по материалам Европейской базы данных «Здоровье для всех» Европейского бюро ВОЗ [6, 7], стандартизованный коэффициент смертности от цереброваскулярных заболеваний выше, чем в странах Центральной Азии, СНГ и Евросоюза.

Учитывая, что изучение эпидемиологии дает возможность осуществлять научное планирование и совершенствование лечебно-профилактической



помощи населению, мы провели исследование распространенности, заболеваемости и смертности от МИ в разрезе регионов за 2005–2009 гг. Кроме того, мы провели сравнительный анализ этих же данных Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ) с данными регистра МИ в г. Бишкеке.

**Материал и методы исследования.** Нами проанализированы государственные статистические данные Республиканского медико-информационного центра (РМИЦ) МЗ КР по распространенности, заболеваемости и смертности от МИ в разрезе регионов за 2005–2009 гг.

Распространенность—это количество зарегистрированных всего случаев с МИ за отчетный период на 100 тыс. населения.

Заболеваемость—это количество новых случаев МИ, зарегистрированных в течение отчетного периода на 100 тыс. населения.

Смертность—это количество умерших пациентов от МИ на 100 тыс. населения.

Учитывая, что регистр мозгового инсульта внедрен в работу только станции скорой медицинской

помощи г. Бишкека, мы провели также сравнительный анализ данных РМИЦ с данными регистра МИ. Регистр мозгового инсульта (РМИ) проводится врачами Регистра по сведениям, которые поступают от станции скорой медицинской помощи (ССМП), из центров семейной медицины (ЦСМ), отделений неврологии Национального госпиталя и других стационаров, а также в случае смерти больных из Бюро ЗАГС. Во всех выявленных случаях инсультов врачи Регистра осматривают как госпитализированных в стационар больных, так и оставленных для лечения на дому. На всех осмотренных больных ведется учетный журнал, куда вносятся паспортные данные больного, его жалобы, краткий анамнез заболевания, результаты неврологического осмотра, установленный врачом диагноз и лечебные рекомендации. Больные, оставленные на дому, получают на руки врачебное заключение и лечебные рекомендации для передачи их семейному врачу или невропатологу ЦСМ. При анализе МИ мы включали суммарно геморрагический, ишемический инсульт и инсульт неуточненный.

Таблица 1

**Распространенность инсульта по регионам Кыргызской Республики, 2005–2009 гг. (зарегистрировано больных на 100 тыс. населения)**

Годы	2005	2006	2007	2008	2009	% изменен 2009/2005 гг.
Регионы						
Нарынская обл.	348,3	359,8	428,1	418,7	441,2	+26,7
Иссык-Кульская обл.	259,6	316,9	308,1	243,4	344,4	+32,7
Баткенская обл.	255,6	244,0	338,1	291,6	144,6	-43,5
г. Бишкек	160,5	226,2	159,7	144,9	111,0	-30,9
Чуйская обл.	151,1	201,8	238,2	171,3	169,4	+12,1
Ошская обл.	149,7	133,3	144,2	138,2	149,6	-0,1
Джалал-Абадская обл.	128,9	64,0	161,4	131,9	107,3	-16,8
г. Ош	120,9	86,7	196,2	96,1	119,0	-1,6
Таласская обл.	113,3	118,1	107,4	121,5	38,7	-65,8
Кыргызская Республика	173,9	185,0	209,3	175,3	161,7	-7,1

**Результаты исследования.** Как видно из данных табл. 1, наибольшая распространенность МИ регистрировалась в Нарынской, Иссык-Кульской и Баткенской областях, а наименьшая в Джалалабадской, Таласской областях и в г. Оше. Отмечается также значительный прирост за последние 5 лет распространенности МИ в Нарынской и Иссык-Кульской областях (соответственно на 26,7 и 32,7%). В целом в КР, по данным РМИЦ, распространенность МИ имеет тенденцию к снижению (на 7,1%).

По заболеваемости МИ (табл. 2) лидируют Нарынская, Чуйская области и г. Бишкек, меньше всего отмечена заболеваемость в Таласской

и Джалалабадской областях и в г. Оше. За последние 5 лет регистрируется существенный прирост заболеваемости МИ в г. Оше (на 53,9%) и менее значительный в Нарынской области (на 7,5%). По КР за 5 лет, по данным РМИЦ, выявлено заметное снижение заболеваемости от МИ (на 21,1%).

Смертность от МИ (табл. 3) оказалась самой высокой в Нарынской, Чуйской и Таласской областях и меньше всех в Ошской, Баткенской областях и в г. Бишкеке. В 2008 г. по сравнению с 2005 г. смертность от МИ увеличилась только в г. Оше (на 9,1%), а в целом в КР, по данным РМИЦ, снизилась на 16,4%.

Заболеваемость инсульта по регионам Кыргызской Республики, 2005–2009 гг.  
(зарегистрировано больных на 100 тыс. населения)

Годы	2005	2006	2007	2008	2009	% изменен 2009/2005 гг.
Регионы						
Нарынская обл.	153,3	152,6	198,1	159,9	164,8	±7,5
г. Бишкек	138,2	204,0	153,1	139,0	107,6	-22,2
Чуйская обл.	124,3	110,7	131,5	105,2	104,1	-16,3
Иссык-Кульская обл.	107,9	90,4	87,2	73,6	80,7	-25,2
Баткенская обл.	101,3	82,1	113,5	97,8	55,8	-45,0
Ошская обл.	76,0	69,2	76,2	62,9	63,7	-16,2
Таласская обл.	61,7	60,9	36,7	41,9	20,7	-66,5
Джалал-Абадская обл.	46,7	23,9	48,9	57,7	36,3	-22,3
г. Ош	30,2	44,5	71,4	49,4	46,5	±53,9
Кыргызская республика.	96,0	94,9	103,1	88,9	75,7	-21,1

Таблица 3

Смертность от инсульта по регионам Кыргызской Республики, 2005–2008 гг.  
(число умерших на 100 тыс. населения)

№	Годы/регионы	2005	2006	2007	2008	% изменен 2008/2005 гг.
1.	Нарынская обл.	209,5	231,7	200,2	168,7	-19,5
2.	Чуйская обл.	165,5	162,5	163,3	156,2	-5,7
3.	Таласская обл.	150,9	157,0	130,3	130,2	-13,8
4.	Иссык-Кульская обл.	126,6	124,3	114,0	94,9	-25,1
5.	г. Ош	103,6	101,0	100,7	113,1	±9,1
6.	Джалал-Абадская обл.	88,0	93,5	74,4	71,7	-18,6
7.	Ошская обл.	83,6	80,7	78,9	68,7	-17,9
8.	Баткенская обл.	81,0	88,7	64,6	62,4	-23,0
9.	г. Бишкек	70,0	60,2	59,2	48,1	-31,3
10.	Кыргызская республика	107,9	107,0	98,4	90,2	-16,4

Таким образом, по данным РМИЦ, в целом по КР отмечается значительное снижение распространенности (на 7,1%), заболеваемости (на 21,1%) и смертности от МИ (на 16,4%).

Для уточнения полученных результатов мы сопоставили данные РМИЦ по этим показателям с данными регистра в г. Бишкеке за последние 5 лет (2005–2009 гг.).

Таблица 4

Распространенность, заболеваемость и смертность от МИ в г.Бишкек по данным РМИЦ  
и Регистра инсульта 2005–2009 г. (на 100 тыс. населения)

Годы	Распространенность			Заболеваемость			Смертность		
	РМИЦ	Регистр	Разн, %	РМИЦ	Регистр	Разн, %	РМИЦ	Регистр	Разн, %
2005	160,5	130,9	-18,5	138,2	114,2	-17,4	70,0	76,4	+9,1
2006	226,2	133,8	-40,9	204,0	112,5	-44,9	60,2	71,1	+18,1
2007	159,7	150,4	-5,8	153,1	124,4	-18,8	59,2	67,6	+14,2
2008	144,9	207,6	+43,3	139,0	192,4	+38,4	48,1	70,0	+45,5
2009	111,0	166,3	+49,8	107,6	153,2	+42,4	-	52,7	

Как видно из данных табл. 4, обнаружены существенные различия по годам, как в сторону снижения, так и в сторону повышения (данные РМИЦ приняты за 100%). Так, показатели распространенности за 5 лет различались от -40,9% до +49,8%, заболеваемости – от -44,9% до ±42,4%, а смертности – от +9,1% до +45,5%. За последние 2 года (2008–2009 гг.), по данным регистра МИ, в г. Биш-

кеке по сравнению с данными РМИЦ наблюдается значительный рост распространенности (на 43,3% в 2008 г. и на 49,8% в 2009 г.), заболеваемости (на 38,4% в 2008 г. и на 42,4% в 2009 г.) и смертности от МИ (на 45,5% в 2008 г.).

**Обсуждение результатов.** Анализ официальных статистических данных выявил региональные различия в распространенности, заболеваемости



и смертности от МИ. Во-первых, обращает на себя внимание тот факт, что Нарынская область оказалась в лидерах по всем трем анализируемым показателям. Во-вторых, по распространенности и заболеваемости МИ наиболее низкие показатели имели Таласская, Джалалабадская области и г. Ош, однако по показателю смертности они занимают не последние места (третье, пятое, шестое). И, наконец, только в г. Оше, имеющем самые низкие цифры распространенности и заболеваемости, отмечается прирост показателя смертности от МИ за последние 5 лет ( $\pm 9,1\%$ ).

Ранее проведенные исследования [5] показали, что МИ в условиях высокогорья Нарынской области действительно встречается чаще и протекает с более выраженной общемозговой симптоматикой, выраженными речевыми, зрительными и вегетативными нарушениями. При этом оказалось, что у горцев преобладают такие факторы риска, как артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, отягощенная наследственность. Высокая распространенность, заболеваемость и смертность от МИ в горных условиях могут быть обусловлены комплексным влиянием таких климатических условий, как холод и гипоксия [12–17], отсутствием действенных мер по борьбе с факторами риска МИ, неадекватным лечением артериальной гипертензии [8, 9] и особенностями питания горцев.

Низкие показатели распространенности и заболеваемости в Таласской, Джалалабадской областях и в г. Оше при достаточно высоких показателях смертности, на наш взгляд, свидетельствуют о слабой выявляемости и недостаточном учете легких форм МИ. Неблагополучная ситуация в г. Оше подтверждается и тем, что там наблюдается значительный прирост смертности от МИ за последние 5 лет.

Выявленные нами значительные расхождения в эпидемиологических показателях МИ в г. Бишкеке при сравнении с данными РМИЦ и Регистра, указывают на необходимость внедрения регистра МИ во всех регионах республики. Елисеев О.М. и соавт. [3] отмечают, что специалисты-неврологи, имеющие опыт создания регистра инсульта, критически относятся к данным государственной статисти-

стики о смертности населения России от cerebrovascularных заболеваний. Так, если в Швеции и Финляндии расхождение данных государственной статистики о смертности от cerebrovascularных заболеваний и данных о ней регистра инсульта составляет лишь 10–15%, то в целом по России эти данные расходятся в 2–2,5 раза [2, 10]. По нашим данным процент расхождений показателей распространенности, заболеваемости и смертности от МИ по г. Бишкеку за последние 5 лет составил около 50%, как в сторону занижения, так и завышения.

Причинами такого расхождения могут быть: не полный учет больных в ЦСМ (лечение и наблюдение больных в республиканских центрах, специализированной клинике, в ведомственных поликлиниках, не посещение больных МИ врачами ЦСМ; наблюдение у частных невропатологов; путаница с повторными инсультами и др.). Следует обратить внимание на то, что за последние 2 года в г. Бишкеке по данным Регистра отмечается значительный рост как распространенности, так заболеваемости и особенно смертности от МИ. Какие бы причины не лежали в основе расхождений показателей распространенности, заболеваемости и смертности от МИ в КР, ясно одно, что недостоверные данные официальной статистики могут привести к ложному выводу о мнимых «достижениях» отечественной медицины по борьбе с МИ и самое главное, ослабить внимание к проведению лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий с МИ в нашей республике.

## ВЫВОДЫ

1. Выявленные региональные различия в показателях распространенности, заболеваемости и смертности от МИ требуют дальнейших углубленных исследований с целью разработки специальных региональных программ по профилактике, лечению и реабилитации больных МИ.
2. Для получения более достоверных данных об эпидемиологии МИ в КР необходимо внедрить регистр МИ во всех регионах КР.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт—современное состояние проблемы. Неврологический журнал. 2008. 2:4–10.
2. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. Инсульт. 2001. 1: 34–40.
3. Елисеев О.М., Ощепкова Е.В. Сердечно-сосудистые заболевания и современные возможности профилактики инсульта. Терапевтический архив. 2002. 9: 73–78.
4. Ковальчук В.В., Скромце А.А. Инсульт—эпидемиология, факторы риска и организация медицинской помощи. Неврологический журнал. 2006. 6: 46–50.
5. Кудайбергенова Н.Т., Молдоташев И.К., Муханова А.К., Кулов Б.Б., Кыдыралиев К.К. Эпи-

- демиология и особенности течения мозгового инсульта в условиях высокогорья. ЦАМЖ. 2010 (в печати).
6. Мурзалиев А.М. Состояние и перспективы изучения цереброваскулярных заболеваний в Кыргызской республике. Сб. материалов научно-практической международной конференции «Медицинская реабилитация и физическая терапия: состояние и перспективы. 1997. 18–20 сент. С. 3–9.
  7. Мурзалиев А.М., Дука В.А., Тургунбаев Д.Д., Рахматова А.К. Эпидемиология инсульта в Кыргызстане. Медицина Кыргызстана. 2007. 4: 59–65.
  8. Раджапова З. Оценка эффективности диспансерного ведения больных гипертонической болезнью на уровне первичного звена здравоохранения. Автореф. на соиск. ученой степени к.м.н. 2009. С. 24.
  9. Раджапова З.Т., Полупанов А.Г. Особенности антигипертензионной терапии, проводимой семейными врачами г. Бишкека. – Наука и новые технологии. 2008. 5–6: 228–231.
  10. Asplund K., Bonita R., Kuulasmaa K., et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology. 1995 3: 355–360.
  11. Bonita R. Epidemiology of stroke. Lancet. 1992. 339: 342–344.
  12. Basnyat B., Wu T., Gertsch J.H. Neurological conditions at altitude that fall outside the usual definition of altitude sickness. High Alt Med Biol. 2004. 5(2): 171–9.
  13. Calzada-Sierra D.J., Galvizu-Snchez R., Snchez-Catas C. Stroke in a child due to hemoglobinopathy AS. Rev. Neurol. 1999. 28(10): 967–70.
  14. Calmels P., Degache F., Fayolle-Minon I., et al. Hemiplegia and a hiking tour of Mont Blanc: from hope to reality. Ann Readapt Med Phys. 2005. 48(4): 180–6.
  15. Claydon V., Gulli G., Slessarev M. et al. Cerebrovascular responses to hypoxia and hypocapnia in Ethiopian high altitude dwellers. Stroke. 2008. 39(2): 336–42.
  16. Olzikhutag A., Danilov I.P. Various features of the hemodynamics of native inhabitants of different mountainous zones of the Mongolian People's Republic. Kardiologiya. 1984. 24(5): 92–5.
  17. Van Osta A., Moraine J., Maggiorini M., Naeije R. Effects of high altitude exposure on cerebral hemodynamics in normal subjects. Stroke. 2005. 36(3): 557–60.

## РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

КАМИЛОВА У.К., РАСУЛОВА З.Д., АЛИКУЛОВ И.Т., РАШИДОВА Г.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации; Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

#### РАННИЕ ПРЕДИКТОРЫ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Рашидова Г.Б.

**Цель.** Раннее выявление субклинического нарушения функции почек у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненным II–III функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) путем определения уровня ферментурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

**Материал и методы.** Обследованы 52 больных с ИБС с II (n=27) и III ФК (n=25) ХСН. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование, определяли уровень сывороточного креатинина, остаточного азота (ОАз), СКФ (MDRD в мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и ферментов в моче: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холинэстеразы (ХЭ).

**Результаты исследования** показали достоверное увеличение ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ХЭ в моче, что свидетельствует о повреждении целостности цитоплазматических мембран тубулярного эпителия почечных канальцев и гломерулярного фильтра. Наблюдалось снижение СКФ и повышение ОАз при увеличении ФК ХСН без клинических проявлений дисфункции почек.

**Заключение.** Установлено достоверное повышение уровня ферментов в моче у больных с II–III ФК ХСН, что является ранним признаком поражения тубулоэпителиального аппарата почек, и можно считать достоверным предиктором дисфункции почек у больных ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, ферментурия, дисфункция почек.



## РЕЗЮМЕ

**СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ ЭРТА ПРЕДИКТОРЛАРИ***Камилова У.К., Расулова З.Д., Аликулов И.Т., Рашидова Г.Б.*

**Мақсад:** Сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) II–III функционал синфи (ФС) билан асоратланган юрак ишемик касаллиги инфарктдан сўнг кардиосклероз беморларда буйраклар субклиник жароҳатланишини ферментурия ва коптокчалар фильтрацияси тезлигини (КФТ) аниқлаш йўли билан эрта ташхислаш.

**Материал ва услублар.** ЮИКнинг СЮЕ II (n=27) ва III (n=25) ФС билан асоратланган 52 нафар бемор текширувдан ўтказилди. Назорат гуруҳини 20 нафар соғлом кишилар ташкил этди. Барча беморларга комплекс клиник текширув ўтказилди, қон зардобида креатинин, қолдиқ азот (ҚАз), коптокчалар фильтрацияси тезлиги КФТ (MDRD мл/1,73 м) ва сийдикда ферментлар: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), ишқорий фосфатаза (ИФ), холинэстераза (ХЭ) миқдорлари аниқланди.

Текширув натижалари шуни кўрсатдики, буйрак найчалари тубуляр эпителийси цитоплазматик мембранаси бутунлигининг жароҳатланиши сийдикда АЛТ, АСТ, ИФ, ХЭ миқдорларининг ишончли ортиши билан кечадди. Буйраклар дисфункцияси клиник белгиларсиз кечганда СЮЕда ФС юқорилаши билан бир қаторда КФТнинг камайиши ва ҚАзнинг ортиши кузатилди. СЮЕнинг II–III ФС билан асоратланган беморларда сийдикда ферментларнинг ишончли даражада ортиши буйраклар тубоэпителиаль аппаратининг жароҳатланишининг эрта белгилари ва СЮЕ билан хасталанган беморларда буйраклар дисфункцияси предикторлари эканлиги аниқланди.

**Калит сўзлар:** сурункали юрак етишмовчилиги, ферментурия, буйраклар дисфункцияси.

## SUMMARY

**EARLY PREDICTORS OF THE KIDNEY DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE***Kamilova U.K., Rasulova Z.D., Alikulov I.T., Rashidova G.B.*

**Aim:** Early identification of the kidney dysfunction by measurement of fermenturia level and glomerular filtration velocity (GFV) in the patients ischemic heart disease with chronic heart failure of functional class II-III (FC) of chronic heart failure (CHF).

**Material and methods:** The study included 52 patients with ischemic heart disease with FC II (n=27) and III CHF (n=25). Control group included 20 healthy persons. All the patients were performed complex clinical examination, measurement of blood serum creatinin level, residual nitrogen, GFV (MDRD) and urine enzymes concentrations: alaninaminotransferase (ALT), aspartataminotransferase (AST), alkaline phosphatase (AP), cholinesterase.

**Results:** There was found preservation in the patients with FC II–III of chronic heart failure there was revealed reliable increase in ALT, AST, AP, CE that indicated about damage of congruentness of cytoplasmatic membranes of tubular epithelium and glomerular filtration. There was noted reduction in GFV and increase in residual nitrogen levels in rising of functional class of chronic heart failure without clinical manifestations of kidney dysfunction.

**Conclusion:** It was established that in patients with functional class II and III of CHF there was noted reliable increase in urine levels of enzymes, that is early sign of the impairment of tubuloepithelial kidney apparatus and it may be considered as predictor of kidney dysfunction in the patients with chronic heart failure.

**Key words:** chronic heart failure, fermenturia, kidney dysfunction.

**Х**роническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также одной из наиболее частых причин госпитализации. Около 50% больных ХСН, несмотря на применение комбинированной терапии, умирает в течение 5 лет после появления клинических симптомов [4]. Наиболее частой причиной ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая составляет 54–68,6%. Установлено, что у больных ХСН наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического прогноза, даже более значимым, чем тяжесть СН

и фракция выброса (ФВ) ЛЖ [5, 6, 7, 8, 9]. Распространенность нарушения функции почек при ХСН по данным различных исследований колеблется от 25 до 60%. Аналогично фракции выброса ЛЖ при ХСН снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровень креатинина рассматриваются в качестве независимых признаков неблагоприятного прогноза. При СКФ < 60 мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции ЛЖ риск смерти пациентов при наличии почечной недостаточности (ПН) возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции – в 2,9 раза [5, 6, 7, 8, 9]. Гиперферментурия, как маркер, характеризует дисфункцию

гломерулярного и тубулярного аппаратов в почке. Наиболее широко из этой группы ферментов изучены: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), холинэстераза (ХЭ) и щелочная фосфатаза (ЩФ). Так высвобождение ЩФ связано с повреждением щеточной каемки и цитоплазматической мембраны тубулярного эпителия проксимальных канальцев. Определение активности ЩФ в моче может использоваться для оценки степени повреждения поверхностных структур цитомембран. Изучение состояния гломерулярного фильтра возможно определением активности в моче фермента–ХЭ. Ферменты АЛТ и АСТ находятся в цитозоле клеток, увеличение их свидетельствует о глубоких повреждениях цитоплазматических мембран тубулярного эпителия с выходом в просвет канальцев компонентов цитозоля [1, 3].

**Цель исследования.** Раннее выявление субклинического нарушения функции почек у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), осложненным II–III функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) путем определения уровня ферментурии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

**Материал и методы исследования.** Обследованы 52 больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) с II–III ФК. Первую группу составили 27 больных с II ФК ХСН, вторую – 25 больных с III ФК

ХСН. В исследование включались больные в возрасте от 45 до 65 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Всем пациентам проводили комплексное клиническое обследование, определяли уровень сывороточного креатинина, остаточного азота и ферментов в моче: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), холинэстеразы (ХЭ) биохимическим методом на аппарате «Спектрофотометр СФ-46» [2]. СКФ вычисляли по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) в мл/мин./1,73 м<sup>2</sup> [6, 7].

#### Результаты исследования и их обсуждение.

В результате наших исследований было выявлено, что у больных 1 группы сохранялись нормальные показатели СКФ и остаточного азота в сыворотке крови (ОАз):  $91,2 \pm 2,58$  мл/мин. и  $30,5 \pm 2,71$  моль/л, а у больных 2 группы отмечались незначительное снижение СКФ –  $73,8 \pm 2,42$  и повышенные нормальные показатели ОАз –  $35,1 \pm 2,58$  моль/л, при этом у больных 1 и 2 групп СКФ на 17,4 и 35,1% была достоверно ниже, а ОАз – на 61,4 и 85,7% соответственно достоверно выше показателей контрольной группы (рис. 1), что подтверждает снижение СКФ и повышение остаточного азота при увеличении функционального класса сердечной недостаточности без клинических проявлений дисфункции почек [7]. Средние показатели СКФ в 1 и 2 группах соответствуют 1 и 2 стадиям хронической болезни почек [5, 7].

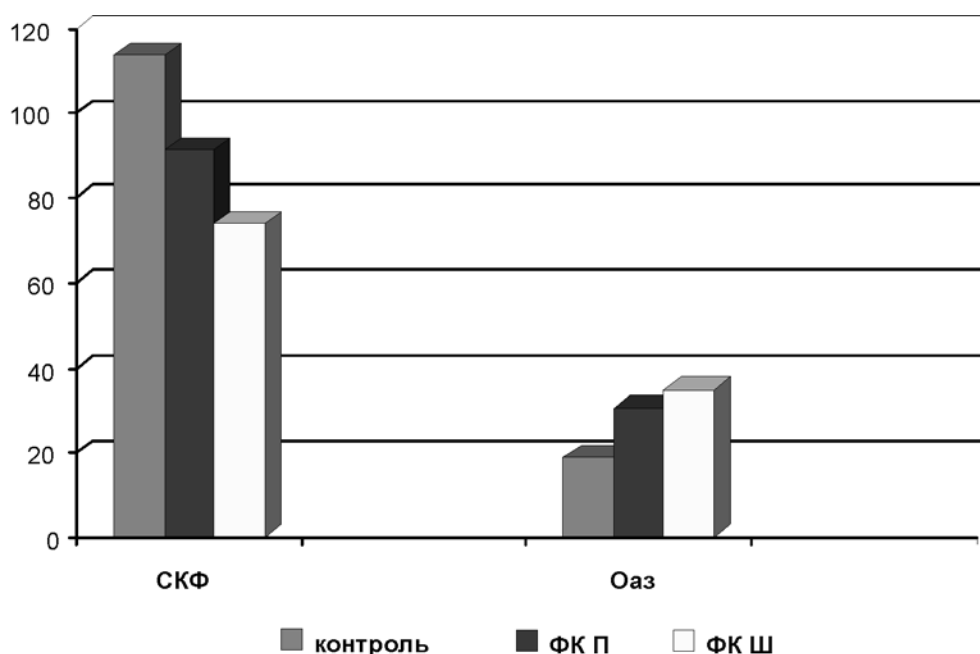


Рис 1. Показатели СКФ (в мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>) и ОАз (моль/л) у больных ХСН II и III ФК

Примечание: \* – достоверность  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика ферментов в моче, характеризующих функциональное состояние канальцев почек в зависимости от ФК ХСН ( $M \pm \sigma$ )**

Показатели	Контроль (n = 20)	ХСН II ФК (n = 27)	ХСН ФК III (n = 25)
АЛТ, ед/л	2,53±0,071	3,85±0,17 *	4,73±0,17**
АСТ, ед/л	2,69±0,085	3,74±0,12*	4,11±0,12
ЩФ, ед/л	0,81±0,049	1,48±0,13*	1,74±0,085
ХЭ, ед/л	59,63±3,44	82,16±4,61*	91,21±3,67

Примечание: \* – достоверность  $p < 0,05$  по отношению к контрольной группе; \*\* – достоверность  $p < 0,01$  по отношению к контрольной группе.

У больных II ФК ХСН было отмечено достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня ферментов в моче по сравнению с контрольной группой: АЛТ – на 52,2%; АСТ – 39%; ЩФ – 82,7%; ХЭ – 37,8% и составило 3,85±0,17; 3,74±0,12; 1,48±0,13; 82,16±4,61 ед/л. У больных III ФК ХСН уровень АЛТ, АСТ, ЩФ, ХЭ в моче составил: 4,73±0,17; 4,11±0,12; 1,74±0,085; 91,21±3,67 ед/л соответственно, и было отмечено достоверное увеличение АЛТ, АСТ, ЩФ, ХЭ на 87,0, 52, 114,8 и 53% соответственно ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой (табл. 1), что свидетельствует о повреж-

дении целостности цитоплазматических мембран тубулярного эпителия почечных канальцев и гломерулярного фильтра [1, 3]. Установленное достоверное повышение уровня ферментов в моче является ранним признаком поражения тубулоэпителиального аппарата почек, и можно считать достоверным предиктором дисфункции почек у больных ХСН.

Анализ полученных данных показал прямую корреляционную зависимость между повышением уровня ферментов в моче и уровнем остаточного азота в сыворотке крови, и обратную корреляционную связь между скоростью клубочковой фильтрации и уровнем остаточного азота в сыворотке крови, ферментов в моче.

### ВЫВОДЫ

1. У больных ХСН по мере прогрессирования заболевания отмечается субклиническое нарушение функции почек, характеризующееся снижением СКФ, повышением уровня остаточного азота и ферментурии.
2. Определение уровня ферментов в моче у больных ХСН можно рассматривать как диагностический подход для раннего выявления дисфункции почек.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Голованов С.А., Яненко Э.К., Ходырева Л.А., Сафаров Р.М., Дрожжева В.В. Диагностическое значение показателей ферментурии, перекисного окисления липидов и экскреции среднемолекулярных токсинов при хроническом пиелонефрите. – Москва: Урология, 2001; 6: 3–6.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. – Беларусь: в 2 т. 2-е изд., 2002. 463 с.
3. Мавлянов И.Р., Акбарова Г.П., Хабилова Н.Л. Состояние тубулоэпителиальной системы почек у больных ревматоидным артритом в зависимости от длительности заболевания. – В помощь практикующему врачу. Профилактическая медицина, 2009; 3: 14–19.
4. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. – Москва: Сердечная недостаточность, 2006; 7(3): 3–7.
5. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. Снижение скорости клубочковой фильтрации и сердечно-сосудистый риск. – Москва: Клиническая фармакология и терапия 2009; 18(5): 52–55.
6. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. – Москва: Тер. архив 2007; 6: 5–10.
7. Национальные рекомендации ВНОК и Научного общества нефрологов России. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. – Москва: «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», приложение 3, 2008. 7(6).
8. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39(Suppl1): S1–266.
9. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Hypertension J 2003; 42: 1050–65.

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМАД И ЭХОЭС У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С НИМОДИПИНОМ

САРМАНОВ Ф.А., ХОДЖАЕВ А.А., САЛИМОВА Н.Р.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташкент, Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СМАД И ЭХОЭС У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМБИНИРОВАННОЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С НИМОДИПИНОМ**

*Сарманов Ф.А., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р.*

В статье приводятся убедительные данные о взаимосвязи уровня АГ, показателей суточного мониторинга АД (СМАД) с показателями ЭхоЭС, отражающими степень нарушения ликвородинамики у больных ГБ. Для оптимизации антигипертензивной и антиишемической терапии использованы препараты, обладающие нейропротективной активностью (диуретик–индапамид, блокатор АТ-1 рецепторов–вальсартан), которые сочетались с церебровасоактивным препаратом нимодипином. Динамика лечения авторами была оценена после трех месячной терапии, отмечены высокие, достоверные результаты.

### РЕЗЮМЕ

**СУРУНКАЛИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР АСОРАТЛАРИ МАВЖУД АРТЕРИАЛ ГИПЕРТЕНЗИЯЛИ БЕМОРАРНИНГ АРТЕРИАЛ ҚОН БОСИМИНИ СУТКА ДАВОМИДА МОНИТОРЛАШ ВА ЭХОЭНЦЕФАЛОСКОПИЯ КУРСАТКИЧЛАРИНИНГ АНТИГИПЕРТЕНЗИВ ВОСИТАЛАРГА НИМОДИПИН КУШГАНДА КОМПЛЕКС ДАВОЛАШДАГИ ДИНАМИКАСИ**

*Сарманов Ф.А., Ходжаев А.А., Салимова Н.Р.*

Мақолада беморлар қон босимининг суткалик курсаткичлари ва ликвор босимининг даражаси ўртасида боғлиқлик борлиги ишонарли равишда кўрсатиб берилган. АГ ва унинг сурункали цереброваскуляр асоратларини даволаш учун нейропротектив фаоллигига эга бўлган Валсартан ҳамда Индапамидлар ишлатилган. Церебровасоактив восита сифатида эса Нимодипин қўлланилган. 3 ойлик даволаш муддатидан кейин ишончли бўлган юқори натижаларга эришилган

### SUMMARY

**DYNAMICS OF BPM AND ECHOENCEPHALOSCOPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS UNDER THE INFLUENCE OF COMBINATION ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN COMBINATION WITH NIMODIPINE**

*F.A. Sarmanov, A.A. Hodjaev, N.R. Salimova*

The article presents compelling evidence on relationship of blood pressure monitoring with echoencephalography, reflecting the degree of liquorodynamics disorders in patients with essential hypertension. To optimize the antihypertensive and antiischemic therapy used drugs with neuroprotective activity: diuretic indapamide and angiotensin receptor blocker valsartan which combined with nimodipin has cerebrovascular activity. The dynamics of the treatment was assessed by the authors after 3 months of therapy, they get a high, reliable results.

**Актуальность.** Ущерб экономике, обусловленный цереброваскулярной заболеваемостью и смертностью, огромен с учетом расходов на лечение, медицинскую реабилитацию, потерь в сфере производства. Общеизвестно, что наиболее высокий цереброваскулярный риск (инсульт, деменция, хронические нарушения мозгового кровообращения) имеет место при артериальной гипертензии (АГ).

В литературе также имеются сведения о том, что АГ сопровождается различной степени выра-

женности изменениями гемо- и ликвородинамики, то есть повышение сосудистого сопротивления приводит к затруднению венозного оттока из полости черепа (ЗВО), что в свою очередь приводит к затруднению ликворообращения и чаще всего к повышению внутричерепного давления (ВЧД), изменение которого выявляется у большинства больных АГ [1, 2]. Поэтому важно изначально оценить цереброваскулярный риск, опираясь на возможные корреляционные связи между вышеперечисленными параметрами.



Касаясь лечебной тактики АГ с ХЦВО, следует отметить, что в последнее время появилась тенденция использования препаратов с нейропротективной активностью. Так, последние крупномасштабные РКИ—JIKKI Heart Study и KYOTO Heart [3] убедительно показали преимущество сартанов по сравнению с любой другой антигипертензивной терапией, не включающей сартаны, по влиянию на сердечно-сосудистый прогноз в целом и на риск инсульта, в частности. В этих исследованиях добавление валсартана на 39% уменьшало риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а риск инсультов достоверно уменьшился на 40%.

**Цель настоящей работы.** Сравнительный анализ изменений показателей суточного профиля артериального давления (СПАД) и эхоэнцефалоскопии (ЭхоЭС) на фоне сочетанного применения базисной терапии антигипертензивных и церебровасоактивных препаратов у больных АГ с хроническими ЦВО.

**Материал и методы.** В исследование были включены 50 больных обоих полов с гипертонической болезнью II–III стадии в возрасте 33–73 лет ( $54,5 \pm 9,1$  лет), из них 26 мужчин и 24 женщины, со средней длительностью АГ  $10,7 \pm 6,7$  лет. Из исследования исключались: больные сахарным диабетом, перенесшие церебральные инсульты, инфаркт миокарда, с сопутствующими заболеваниями кровяной системы, почечной и печеночной недостаточностью, онкологической патологией, острыми заболеваниями дыхательной системы.

Всем больным проводились исследования кардиологического и неврологического статуса по общепринятой методике. Исходно клиническое измерение АД определяли как среднее 3-х измерений АД ручным сфигмоманометром по методу Короткова в положении сидя после 5-минутного отдыха. Определение внутричерепного давления (ВЧД) проводились на эхоэнцефалоскопе ЭЭС-12 (РОС-СИЯ). Суточное мониторирование АД (неинвазивная портативная система «ТОНОПОРТ» General electric, США).

После отбора пациентов в исследование наступал 3–4-дневный контрольный период, когда не допускалось применение антигипертензивных средств. Возможные колебания АД контролировались короткодействующими ИАПФ и антагонистами кальция. После 3–4 дней «чистого фона», или не менее 5 периодов полувыведения ранее применявшегося препарата больные допускались к исследованию.

По уровню клинического измерения артериального давления (АД) больные распределялись с учетом рекомендаций ВНОК (2010 г.) [4]: первая степень АГ—20 (40%), вторая степень—18 (36%), третья степень—12 (24%) больных.

На «чистом фоне» среднее по группе клиническое систолическое АД (САДкл.) составило  $163,2 \pm 18,5$  мм рт. ст., диастолическое (ДАДкл.)— $92,0 \pm 6,9$  мм рт. ст. Согласно результатам суточного мониторирования АД до лечения уровень среднесуточного САД составлял  $158,3 \pm 12,8$ , среднесуточного ДАД— $92,7 \pm 9,0$  мм рт.ст.

При проведении СМАД исследование суточного профиля АД (СПАД) начиналось в 10–11 ч с интервалами между измерениями АД: 15 мин. днем и 30 мин. во время сна согласно существующим рекомендациям [5]. Рассчитывали комплекс показателей: среднесуточное АД, среднее АД днем и ночью, максимальное АД днем и ночью, минимальное АД днем и ночью, вариабельность АД днем и ночью, индекс нагрузки АД днем и ночью и степень ночного снижения АД.

Осмотр неврологического статуса у всех больных выявил различные признаки цереброваскулярных расстройств (ЦВР), классифицированных нами по Шмидту Е.В. и Максудову Г.А. (1985 г.). Данная классификация предусматривает выделение острых и хронических форм цереброваскулярных расстройств. Среди хронических цереброваскулярных расстройств (ХЦВР) различают начальные проявления неполноценности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ).

Клиника НПНКМ представляется субъективными симптомами: головная боль, головокружение, шум в голове, ослабление памяти и снижение работоспособности. НПНКМ диагностируется при наличии у обследуемого одновременно двух или более из указанных выше «церебральных» жалоб в любом сочетании.

При I стадии дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) у больных преобладают субъективные расстройства. Однако субъективные симптомы дисциркуляторной энцефалопатии постоянны, не проходят после отдыха, как у больных с НПНКМ.

При II стадии ДЭ субъективные жалобы еще более усугубляются, а их спектр существенно расширяется. Объективная неврологическая симптоматика приобретает очерченный и стойкий характер. Могут быть выделены отдельные клинические синдромы: пирамидный (центральные парезы лицевого и подъязычных нервов, слабость в одной руке или ноге, повышение сухожильных рефлексов, наличие патологических рефлексов Якобсона—Ласка, Маринеску—Родовичи); вестибуло-мозжечковый (головокружение, пошатывание, неустойчивость при ходьбе); экстрапиримидный (дрожание головы, пальцев рук, замедление движений) и др. В этой стадии ДЭ обычно доминирует какой-либо один неврологический синдром. Профессиональная и социальная адаптация больных снижается.

Преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК)—это клинический синдром, пред-

ставленный очаговыми неврологическими и/или общемозговыми нарушениями, развивающимися внезапно, вследствие острого нарушения церебральной циркуляции, с полным восстановлением нарушенных функций в течение 24 часов.

Таким образом, наши пациенты с ЦВО распределились: I группа (больные с НПНМК)–7 больных (14%), II группа (больные с ДЭ I)–14 больных (28%), III группа (больные с ДЭ II)–24 больных (48%) и IV группа (ДЭ с ПНМК)–5 больных (10%).

Характеризуя методику ЭХОЭС, следует отметить, что по литературным сведениям эхоэнцефалоскопически при повышении ВЧД на экране вырисовывается латеральный сдвиг правого и левого фланга III–желудочка, т.е. его расширение. В случае дальнейшего роста ВЧД обнаруживаются и добавочные, в том числе расщепленные и высокоамплитудные варианты эхосигналов. Согласно этим изменениям выделяют 3 степени ВЧД: легкая, умеренная и выраженная. Порой прогностически неблагоприятным может являться наблюдаемое визуально ритмичное расширение и сужение эхоэнцефалоскопического комплекса (феномен пульсации III-го желудочка). У больных с наличием такого феномена чаще наблюдались прогрессирующее ЦВР, а также эпизоды ПНМК.

Что касается лечебного вмешательства, то в данной статье описываются результаты лечение 25 больных. Пациенты получали 12-недельную базисную терапию, состоящую из двух антигипертензивных препаратов (валсартан и индапамид), антиагреганта, статина и церебровасоактивного препарата.

Доза индапамида («Индап» ProMedCs, Чехия) была фиксированной у всех больных–2,5 мг в сутки однократно утром.

С целью выбора начальной дозы валсартана («Вальсакор» КРКА, Словения) пациенты в зависимости от уровня САД были разделены

на три подгруппы: в первой (САД–140–159 мм рт.ст.)–10 пациентов (40%), валсартан назначался в дозе 80 мг/сут. Во второй (САД–160–179 мм рт.ст.) у 9 больных (36%)–120 мг/сут. В третьей (САД  $\geq$  180 мм рт.ст.) у 6 больных (24%) начальная доза составила 160 мг/сут. В целом исходная средняя доза валсартана по составила 113,6 $\pm$ 32 мг.

При недостижении целевого уровня АД через 2–4 нед. доза валсартана увеличивалась. Как говорилось выше, кроме антигипертензивной терапии больные получали статин (аторвастатин 20 мг/сут), антиагрегант (клопидогрель 75 мг/сут). Далее в качестве церебровасоактивного препарата больные получали нимодипин 60 мг/сут.

За критерий эффективности антигипертензивной терапии принимали снижение САД на 15 мм рт.ст. и ДАД на 10% или на 10 мм рт.ст. от исходного уровня. Целевым уровнем клинического измерения АД на фоне терапии считали достижение АД < 140/90 мм рт.ст. При проведении СМАД критерием эффективности терапии считали снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт.ст. и более и САД на 10 мм рт.ст. и более от исходного [5, 6], а в качестве целевого АД принимали уровень 135/85 мм рт.ст. для дневных и 120/70 мм рт.ст. для ночных часов, как это принято в литературе.

**Статистический анализ** проводили с использованием пакета компьютерных программ, предусматривающих возможность параметрического и непараметрического анализа. Для оценки динамики показателей на фоне лечения использовали критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде  $M \pm \text{std}$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Полученные нами данные выявили определенную связь между показателями СМАД, формой течения ХЦВО и данными ЭхоЭС.

Исходные показатели СМАД у 50 больных с различными формами ЦВР

Показатели		НПНМК	ДЭ1	ДЭ2	ДЭ с ПНМК
СрАД 24 часа	САД	153,4 $\pm$ 11,4	162,4 $\pm$ 15,7	156,0 $\pm$ 10,8	164,5 $\pm$ 12,9
	ДАД	93,6 $\pm$ 11,9	93,8 $\pm$ 6,6	90,6 $\pm$ 9,5	98 $\pm$ 7,2
ВарСАД	день	11,2 $\pm$ 3,3	13,8 $\pm$ 4,5	13,1 $\pm$ 2,6	14,8 $\pm$ 3,7
	ночь	12,6 $\pm$ 3,2	13,0 $\pm$ 3,5	11,4 $\pm$ 2,7	15,7 $\pm$ 5,4
ВарДАД	день	10,0 $\pm$ 2,2	10,4 $\pm$ 3,2	9,9 $\pm$ 2,8	9,9 $\pm$ 1,6
	ночь	10,3 $\pm$ 1,7	11,1 $\pm$ 2,0	9,9 $\pm$ 3,2	11,8 $\pm$ 3,5
ИндСАД	день	84,6 $\pm$ 12,4	93,4 $\pm$ 10,3	89,8 $\pm$ 10,8	95,7 $\pm$ 5,3
	ночь	92,5 $\pm$ 11,1	91,6 $\pm$ 13,4	95,4 $\pm$ 9,4	98,2 $\pm$ 4,1
ИндДАД	день	66,8 $\pm$ 25,3	73,9 $\pm$ 19,6	61 $\pm$ 31,7	85,9 $\pm$ 18,2
	ночь	83,4 $\pm$ 15,3	81,0 $\pm$ 17,2	78 $\pm$ 22,8	82,7 $\pm$ 25



Как видно из таблицы, почти все показатели у больных ДЭ с ПНМК и ДЭ II оказались высокими, что отражает корреляцию между показателями СМАД и тяжестью цереброваскулярных осложнений.

Результаты 3-месячного наблюдения за 25 больными, принимавшими комплексную терапию с включением валсартана, индапамида и нимодипина, показали хорошую переносимость и антигипертензивную эффективность препаратов.

У всех больных на фоне терапии отмечалось достоверное снижение всех показателей АД. Всем больным удалось достичь стойкой нормализации уровня АД, при этом они чувствовали себя удовлетворительно, побочных эффектов терапии не наблюдалось. На фоне комбинированной терапии (индапамидом, вальсартаном и нимодипином) нами отмечено достоверное уменьшение вариабельности САД днем и ночью (на 28,1 и 27,9% соответственно,  $p < 0,000$ ). Через 3 месяца среднесуточные САД и ДАД достоверно снизились на 21,7 и 19,5% соответственно (оба достоверны  $P = 0,000$ ). Особенно эффективно комбинированная терапия воздействовала на показатели нагрузки давлением, все показатели сопоставимо снизились более чем на 60%.

Характеризуя показатели ЭхоЭС, необходимо отметить, что в целом по группе у 60,0% обследованных эхоэнцефалокопически зарегистрировано повышенное ВЧД: у 16,0% наблюдалась легкая, у 20% умеренная, а у 24,0% выраженная ее форма. Что касается связи изменений показателей ЭхоЭС и суточного профиля АД, а также их динамики, то можно отметить следующее: в большей части у больных с длительным стажем АГ, у которых регистрировались 2-я и 3-я степени АГ, выявлялась умеренная и выраженная степени повышения ВЧД ( $p < 0,03$ ).

Следует отметить, что ЭхоЭС-признаки ВЧД часто совпадали с клиническими данными, именно у этих больных наблюдалась более сильная головная боль, причем она чаще носила диффузный, распирающий характер, больные обычно просыпаются с чувством тяжести в голове. В 24,0% (6 больных) случаев она сочеталась с тошнотой, а 12,0% (3 больных) рвотой. Следует отметить, что присоединение тошноты и особенно рвоты в этих случаях указывает на раздражение стволовых образований головного мозга, что соответствует классическим представлениям о внутричерепной гипертензии [7]. Здесь уместно будет отметить данные И.В. Ганнушкиной с соавторами [8], что в основе ПНМК при ГБ лежит острый отек мозга, который, на наш взгляд, легко развивается из-за затруднения венозного оттока из полости черепа и наличия ВЧД. Причем, очередной скачок АД может стать провоцирующим фактором развития ПНМК [9].

Выявленная на ЭхоЭС внутричерепная ликворная гипертензия различной степени коррелирова-

ла со степенью выраженности повышения САД и ДАД, а также с расчетными показателями СМАД. Сравнительный анализ этих данных показал, что более выраженные изменения ВЧД головного мозга наблюдались у больных с большей вариабельностью САД и ДАД, а также у «нон-диппер»ов. Следует обратить внимание и на такой факт, что повышение тонуса артерий, наблюдаемое у большинства больных ССЗ, не только снижает пульсовое кровенаполнение (ПКН) сосудов головного мозга, но и затрудняет венозный отток из полости черепа (ЗВО). Так, Е.В. Ощепкова приводит данные магнитно-резонансной венографии о том, что признаки ЗВО выявляются у 55% больных ДЭ на фоне как мягкой, так и умеренной АГ и у 91% больных с тяжелым, а также злокачественным течением АГ. Этот процесс в свою очередь способствует повышению ВЧД, подтверждаемого ЭхоЭС данными, что согласуется с мнением и ряда других исследователей.

Динамика показателей ЭхоЭС на фоне базисной терапии с добавлением нимодипина была позитивной: так, если в исходном состоянии нормальные показатели ВЧД были зарегистрированы у 40%, то к концу курса лечения – у 80% больных. Кроме того, выраженного повышения ВЧД в динамике не было выявлено, количество больных с легкой степенью не изменилось (16%), а с умеренным повышением ВЧД уменьшилось с 20 до 4% ( $p < 0,05$ ).

Обсуждая механизм действия изучаемых нами препаратов, следует отметить, что ряд ученых предполагают, что индапамид при длительном лечении снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, в том числе и церебральных сосудов, уменьшает отечность сосудистой стенки и снижает повышенное ликворное давление. Такой эффект присущ многим диуретикам, но особый механизм действия индапа связан с постепенным развитием диуретического и гипотензивного действия без избыточной потери калия, вследствие хорошо переносился больными. Кроме того, длительная терапия индапамидом, сопровождающаяся нормализацией суточного профиля артериального давления, вызывает увеличение коэффициента коллатерального резерва церебральных сосудов [10].

Что касается сартанов, то они замедляют ремоделирование церебральных сосудов, уменьшают процессы воспаления сосудистой стенки и апоптоза нейронов в ишемизированной ткани мозга [11]. Другой механизм благоприятного действия сартанов на сосуды головного мозга состоит в торможении пролиферации гладкомышечного слоя и нормализации функции эндотелия, в результате чувствительность сосудов к вазодилататорам, прежде всего к NO, повышается, нормализуется местная регуляция сосудистого тонуса, снижается риск тромбообразования. Все



это ведет к замедлению процессов развития энцефалопатии и снижению риска развития инсультов [12].

Нимодипин, непосредственно улучшая мозговое кровообращение, уменьшает неврологический дефицит и когнитивные расстройства. Справедливым будет ожидать потенцирование им действия и антигипертензивных препаратов [13].

**Заключение.** Таким образом, результаты наших исследований показывают, что в комплексе диагностики ГБ II–III стадии и ее цереброваскулярных осложнений важное значение играет СМАД и эхоэнцефалоскопия. В процессе исследования было показано, что при ГБ II–III стадии от-

мечаются клинические признаки ЗВО из полости черепа и повышения внутричерепного давления (ВЧД). Причем отмечена достоверная связь между показателями СМАД (индекс нагрузки, индекс вариабельности САД и ДАД, индекс ночного снижения САД и ДАД) и степенью повышения ВЧД. Комплексная антигипертензивная и церебровасо-активная терапия в течение 3-х месяцев дает достоверно благоприятные результаты. При этом на основании анализа литературы следует отдавать предпочтение блокатору АТ-1 рецепторов валсартану и диуретику–индапамиду. Для обеспечения комплексности лечения рекомендуется использовать церебровасоактивный препарат нимодипин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., «Инсульт: состояние проблемы» //В сб.: Труды Всероссийского общества неврологов России «Неотложные состояния в неврологии». Орел. 2002, с. 5–12.
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Ясаманова А.Н. и др. Этиологические факторы и факторы риска хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта. Журн. неврол. и психиатр. 2001; приложение Инсульт 1: 41–45.
3. Sawada T., Yamada H., Dahlof B., Matsubara H.; KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study. Eur Heart J. 2009. 30: 2461–2469.
4. Национальные Клинические Рекомендации. ВНОК. Москва. 2010. 284 с.
5. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. – Москва.: «МЕДИКА». 2007.
6. Ратова Л.Г., Дмитриев В.В., Толпыгина С.Н., Чазова И.Е. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике. Consilium medicum. Том 3. № 13. 2001.
7. Евстигнеев В.В., Семак А.Е. Острая внутричерепная гипертония. – Минск. 1974. 640 с
8. Ганнушкина И. В., Лебедева Н. В. «Гипертоническая энцефалопатия». – М.: «Медицина», 1997.
9. Ефимова И.Ю., Астапина И.А., Колодина М.В. Церебральная микроциркуляция и структурные изменения головного мозга при эссенциальной гипертонии. Журнал клиническая медицина. 2004. № 12. С. 12.
10. Карпов Ю.А. Диуретики и артериальная гипертония: что будет впереди? Русский Медицинский Журнал. 2003. № 18.
11. Fournier A., Messerli F.H., Achard J.M., Fernandez L. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent randomized clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. 2004. Vol. 43. P. 1343–1347.
12. Стуров Н.В. Органопротективные свойства блокаторов рецепторов ангиотензина II (сартанов); Справочник поликлинического врача. №8. 2009. РУДН, Москва.
13. European Study Group on Nimodipine in Severe Head Injury. A multicenter trial on the efficacy of nimodipine on outcome after severe head injury // J. Neurosurgery. 1994. 80. 797–804.



## ПРЕДИКТОРЫ ВНЕЗАПНОЙ СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

ЧАРЫЕВ Х.Э., АЛЛАБЕРДЫЕВА Б.А.

Госпиталь с научно-клиническим центром кардиологии, г. Ашгабат, Туркменистан

Учеными доказано, что наиболее вероятно аритмическая смерть угрожает больным ишемической болезнью сердца (ИБС), особенно перенесшим инфаркт миокарда, имеющим постинфарктную стенокардию или эпизоды безболевой ишемии миокарда, клинические признаки левожелудочковой недостаточности и желудочковую аритмию. Ишемия миокарда, электрическая нестабильность и дисфункция левого желудочка составляют так называемый треугольник риска внезапной смерти больных ИБС [3]. Известны и другие факторы риска внезапной смерти, в частности, нарушение вегетативной регуляции сердца с преобладанием симпатической активности. Важнейшим маркером этого состояния служит снижение variability синусового ритма, а также увеличение продолжительности и дисперсии интервала Q-T [2, 3 8]. Снижение variability ритма и удлинение интервала Q-T считаются дополнительными показателями электрической нестабильности миокарда [3, 4]. В литературе проблема использования variability ритма сердца (BPC) для оценки риска неблагоприятного течения заболевания при обострениях ИБС освещена мало.

**Цель исследования.** Изучить изменения показателей BPC у больных с инфарктом миокарда и определить факторы прогноза внезапной коронарной смерти.

**Материалы и методы.** В исследование включены 65 больных (51% мужчин, 49% женщин) с острым ИМ без признаков сердечной недостаточности в возрасте 40–72 лет (в среднем  $55,6 \pm 6,2$  года), госпитализированных в первые 12 ч от начала заболевания в отделение коронарной и сердечной недостаточности госпиталя с НКЦ кардиологии. Диагноз инфаркт миокарда (ИМ) устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ. Всем пациентам, помимо клинического обследования,

проводили стандартную ЭКГ, эхокардиографию по общепринятой методике – суточное Холтеровское мониторирование.

По результатам суточного мониторирования ЭКГ проводили анализ BPC, вычисляли его временные и спектральные характеристики. Методика анализа BPC, разработанная Рабочей группой Европейского общества кардиологов, соответствовала стандартам измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рассчитывали следующие временные характеристики BPC: SDNN – стандартное отклонение длительности интервалов R-R между синусовыми сокращениями, используемое для анализа BPC в целом и зависящее от активности как парасимпатической, так и симпатической нервной системы; SDANN – стандартное отклонение средних величин интервалов R-R, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи, применяющихся для оценки низкочастотных компонентов BPC, характеризующая состояние симпатической нервной системы; RMSSD – квадратный корень из суммы квадратов разностей последовательных R-R-интервалов, характеризующая состояние парасимпатической нервной системы. При спектральном анализе рассчитывались следующие параметры: LF – мощность в диапазоне низких частот, отражающая изменения тонуса вегетативной нервной системы в целом и большей степени симпатического отдела; HF – мощность колебаний длительности интервалов R-R в диапазоне высоких частот, характеризующая состояние парасимпатической нервной системы; LF/HF – отношение мощности в диапазоне низких частот к мощности в диапазоне высоких частот для сравнения степени симпатических и вагусных влияний.

Статистическая обработка данных проведена стандартными методами вариационной статистики с использованием пакета Statistika 6.0

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ИМ ( $M \pm m$ )

Показатели	Выжившие n=48	Умершие n=17	P1–2
Возраст	$53,67 \pm 1,75$	$59,12 \pm 1,63$	нд
Длительность	$6,4 \pm 0,65$	$7,94 \pm 1,36$	нд
ИМТ	$26,56 \pm 0,43$	$30,39 \pm 0,54$	$p < 0,001$
АДс мм рт.ст.	$124,56 \pm 2,86$	$138,24 \pm 7,87$	нд
АДд мм рт.ст.	$83,13 \pm 2,46$	$84,12 \pm 4,24$	нд
АДср мм рт.ст.	$96,94 \pm 2,1$	$102,16 \pm 5,32$	нд
ЧССмах.	$113,21 \pm 2,84$	$115,94 \pm 2,24$	нд

ЧССмин.	54,83±1,37	63,94 ± 2,10	p<0,001
ЧССср.	74,56±1,68	83,88 ± 2,10	p<0,001
S-T мм	0,94 ± 0,53	± 4,29 ± 0,58	p<0,001
Q-T макс. мс	488,25±14,89	540,47 ± 19,07	p<0,05
Q-T мин. мс	310,33±5,58	384,53±8,92	p<0,001
Q-T ср мс	392,77±7,65	458,24 ± 9,48	p<0,001
SDNN мс	103,58±4,31	47,92 ± 3,55	p<0,001
SDANN 5 мс	89,7±4,59	40,21 ± 3,55	p<0,001
RMSSD мс	47,7±6,55	16,84 ± 1,00	p<0,001
Si	312,36±28,36	758,77 ± 173,72	p<0,02
LF	14271,66±2164,46	8348,18 ± 1824,5	p<0,05
%	28,29±0,85	27,58 ± 1,90	нд
HF	15120,97±2329,91	8328,88 ± 411,4	p<0,02
%	29,57±1,18	30,86 ± 1,49	нд
ЖЭ	69,27±56,57	903,24 ± 248,87	p<0,002
НЖЭ	366,63±130,58	226,71 ± 105,25	нд

Условные обозначения: ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела; S-T, Q-T – интервалы ЭКГ; SI – стресс индекс; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия, остальные указаны выше.

В нашем исследовании был проведен анализ умерших больных в течение 1,5 лет. В качестве конечных точек были выбраны случаи внезапной смерти. За время наблюдения зарегистрировано 17 смертельных исходов, из них 14 (82%) внезапно, 2 (12%) от рецидивов ИМ и 1 (6%) больной умер от сердечной недостаточности.

Анализируя кривые выживаемости, было выяснено, что максимальный риск внезапной смерти сохраняется в течение первых 11 месяцев после ИМ. Это были пациенты старшей возрастной группы с более тяжелым течением ИМ.

При анализе данных Холтеровского мониторинга ЭКГ выявлено, что у больных, умерших от внезапной сердечной смерти, отмечается тенденция к учащению частоты сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с больными ИМ обеих локализаций. Сегмент ST, отражающий степень ишемии миокарда у умерших, в 3 раза выше, чем при ИМ. Необходимо отметить, что показатель ВРС SDNN резко снижен у умерших от ИМ больных по сравнению с выжившими (47,92±3,55 и 103,58±4,31 соответственно), что является неблагоприятным прогностическим признаком внезапной коронарной смерти (ВКС).

Роль нарушений реполяризации миокарда в развитии аритмий при ИМ изучалась многими авторами [3, 6, 7]. В первых клинических исследованиях, в которых процессы реполяризации миокарда оценивали по продолжительности интервала Q-T, было показано, что увеличение этого показателя у больных ИМ сопряжено с повышением риска внезапной смерти. Помимо оценки продол-

жительности интервала Q-T, предпринимаются попытки изучения ее пространственной гетерогенности [4–8].

В нашем исследовании интервал Q-T в группе больных ИМ практически не был изменен, однако в группе умерших больных был на 15–20% продолжительнее нормы (p<0,0001). Изучая временные показатели ВРС удалось установить, что у больных, умерших от внезапной сердечной смерти, отмечалось достоверное снижение SDNN < 50 ms (p<0,001), отражающий снижение общей ВРС, в том числе и симпатический отдел; а также RMSSD < 30 ms (p<0,001), отражающий снижение ваготонического влияния нервной системы на сердце. В настоящее время значения SDNN менее 50 мс, полученные при суточном мониторинге ЭКГ перед выпиской из стационара пациентов с острым ИМ, применяют для выделения пациентов с высоким риском неблагоприятного прогноза, в то время как значения SDNN менее 100 мс расценивают как умеренное снижение ВРС [9,10].

У умерших от ИМ больных наблюдалось достоверное увеличение как диастолического, так и систолического объема по сравнению с выжившими больными ИМ (p<0,05). Также отмечались увеличение УО и МО сердца (107,18±41,25 и 9009,41±201,30 соответственно) и снижение ФВ по сравнению с выжившими (39,94±11,90% и 51,85±1,14 соответственно). Что касается ММЛЖ, она значительно увеличена в группе умерших (175,28±4,33 и 216,98± 54,41 соответственно) p<0,05.

Таблица 2

**Оценка ЭхоКГ-показателей у больных инфарктом миокарда**

Показатели	Выжившие n=48	Умершие n=17	P 1–2
КДО, мл	192,73±5,91	237,53±15,60	p<0,01
КСО, мл	94,52±4,34	130,35±11,31	p<0,01
УО, мл	98,21±2,58	107,18±6,82	Нд
МО, мл мин.	8172,71±322,74	9009,41±771,53	Нд
ОПСС,	990,08± 31,7	968,39±68,11	Нд
ФВ %	51,85±1,14	39,94±2,22	p<0,001
Тмжп см	0,97±0,03	1,14±0,03	p<0,001
Тмзс см	1,01±0,02	1,04±0,03	Нд
ММЛЖ	175,28±4,41	216,98±9,47	p<0,001

Условные обозначения: УО–ударный объем; МО–минутный объем; ОПСС–общее периферическое сосудистое сопротивление (в  $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$ ); ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ФВ–фракция выброса; КДР–конечно-диастолический размер ЛЖ; КДО–конечно-диастолический объем ЛЖ; КСР–конечно-систолический размер ЛЖ; КСО–конечно-систолический объем ЛЖ;

Таким образом, у умерших от ИМ больных выявлены изменения структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ, в частности увеличение массы миокарда как признак гипертрофии и снижение ФВ, как показатель снижения насосной функции сердца, которые в свою очередь являются предикторами неблагоприятных исходов заболевания.

Установлена корреляционная связь между ФВ и стандартным отклонением SDANN, между показателями сократимости ЛЖ (ФВ) и временными параметрами ВРС (SDNN). Улучшение вегетативной регуляции ритма сердца может способствовать электрической стабильности миокарда и уменьшению потребности в кислороде его пораженных участков, что может улучшить прогноз [6,10]. Актуальны дальнейшие исследования в данном направлении, их результаты могут быть использованы

для дифференцированного подбора терапии у больных с острым ИМ.

У больных, перенесших ИМ, некоторые показатели, характеризующие ВРС, обладают независимой прогностической значимостью при определении риска смерти и развитии угрожающих жизни желудочковых аритмий [7, 11]. Лучше всего риск неблагоприятных исходов заболевания оценивается с помощью SDNN, триангулярного индекса и значений мощности в диапазоне ULF, полученных при суточном мониторинге ЭКГ на 2-й неделе ИМ [9]. ВРС, оцененная в течение коротких промежутков времени, обладает меньшей прогностической значимостью и может быть использована в качестве скрининг-метода для определения показаний к изучению ВРС при 24-часовом мониторинге ЭКГ [7,10]. При раннем определении ВРС (1–4-е сутки ИМ) можно оценить госпитальный прогноз заболевания–при ее определении на 1–3-й неделе заболевания–прогноз на протяжении последующих 2–3 лет, через один год–в течение последующих 2 лет.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрировано уменьшение ВРС при нарастании тяжести проявлений заболевания. Так, в остром и подостром периодах ИМ значения показателей, характеризующих ВРС, в целом (SDNN, SDANN) были ниже при большем объеме некроза в миокарде, наличии зубца Q большей степени дисфункции левого желудочка (общая фракция выброса левого желудочка), наличии выраженных желудочковых аритмий и сохраняющейся ишемии миокарда.

Следовательно, ВРС является независимым и во многих случаях более сильным, чем другие факторы, характеризующие тяжесть и прогноз заболевания, предиктором неблагоприятных исходов ИМ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р.М., Кирилов О.И. Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.–Наука, 1984; 221 с.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна.–М.: 2000.–752 с.
3. Ерофеев С.Н., Семакова Е.И., Фролов Г.З., Цыганов О.О. Динамика дисперсии интервала Q-T и вариабельности сердечного ритма при остром инфаркте миокарда и их прогностическое значение // Вестник новых мед. технологий.–2000.–Т. VII, №1.–С. 61–63.
4. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.Л. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактика внезапной сердечной смерти. // Кардиология –1988; №12. С. 64–73.
5. Стрופус Р.А. Возрастные изменения холинергических и адренергических нервных элементов сердца человека и их состояние при сердечно-сосудистой патологии. //Архив патологии.–1979; 41; №11; С. 44–51.
6. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для прогноза заболевания // Кардиология –1997; №2. С. 61–69.
7. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для прогноза заболевания // Кардиология–1997; №3. С. 74–81.
8. Bigger J.T., Fleiss J.L., Kjeiger R. et al. The relationships among ventricular arrhythmias, left



- ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. // Circulation, –1984. Vol. 69, P. 250.
9. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S. et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. //Am J Cardiol 1988; Vol. 60. P.1239–1245.
10. Rothschild M., Rthschild A., Pfeifer M. Temporary decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction. //Am J Cardiol 1988; Vol. 62. P. 637–639.
11. Suematsu M., Yoshihida, Fukuzaki H. The role of parasympathetic nerve activity in the pathogenesis of coronary vasospasm. //Jap Heart J 1987; Vol. 28:5. P. 649–661.

## ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Ганиев А.А., Эшпулатов А.С., Фозилов Х.Г.

Республиканский специализированный центр кардиологии, г.Ташкент. Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

#### ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСЛИПИДЕМИИ И ХАРАКТЕРА ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Ганиев А.А., Эшпулатов А.С., Фозилов Х.Г.

Ушбу мақолада юрак ишемик касаллиги юзасидан эндоваскуляр жаррохлик муолажаси утказган беморларда коронарография хулосаси асосида тож томирлар зарарланишининг солиштирма характеристикаси гиперхолестеринемия бор ёки йуклиги асосида келтирилган. Гиперхолестеринемияни тож томирлар зарарланишига тасирини урганиш мақсадида беморлар (n=71) 2 гуруҳга булинган: 1гу.–умумий холестерин микдори 200мг/дл ва ундан юкори булган 30 бемор ва 2 гу.–умумий холестерин микдори 200 мг/дл дан кам булган 41 бемор.

### РЕЗЮМЕ

#### ЮРАК ИШЕМИК КАСАЛЛИГИ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРАЛДАРДА ДИСЛИПИДЕМИЯ ВА ТОЖ ТОМИРЛАР ЗАРАРЛАНИШИНИНГ СОЛИШТИРМА ХАРАКТЕРИСТИКАСИ

Юлдашев Н.П., Нагаева Г.А., Ганиев А.А., Эшпулатов А.С., Фозилов Х.Г.

В настоящей статье представлена сравнительная характеристика тяжести поражения коронарного русла по результатам коронарографии у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от характера дислипидемии, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. С целью оценки влияния наличия гиперхолестеринемии на характер поражения коронарных артерий исследуемые пациенты (n=71) были разделены на 2 группы: 1 гр.–30 пациентов, у которых уровень общего холестерина (общ. ХС) составил 200 мг/дл и выше (общ.ХС  $\geq$  200мг/дл) и 2 гр.–41 больной с уровнем общ. ХС < 200 мг/дл.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF EXPRESSION OF A DISLIPIDEMIYA AND NATURE OF CORONARY ARTERY LESIONS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Yuldashev N.P., Nagaeva G.A., Ganiev A.A., Eshpulatov A.S., Fozilov H.G.

In this article presented the comparative characteristic of coronary channel damage and its gravity by results coronarography in patients with Ischemic Heart Disease depending on presence or absence hypercholesterolaemia, which it has been spent through percutaneous coronary intervention. For an influence estimation the presence hypercholesterolaemia on damage character of coronary arteries patients were separated on 2 group: 1<sup>st</sup>–30 patients, who have the level of cholesterol about 200 mg/dl and more; 2<sup>nd</sup>–41 patients with cholesterol level is less than 200 mg/dl.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), как одно из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССЗ), значительно снижает качество жизни больных, а также приводит к инвалидности и летальному исходу [3,9]. В США ежегодная диагностика ИБС составляет 5–6 млн. человек, из них 1,5 млн.–переносят инфаркт миокарда (ИМ), а у 500 тыс.–заболевание заканчивается летальным исходом [13].

В начале XXI века ССЗ остаются ведущей причиной смертности среди населения Узбекистана. На их долю приходится 52% от общей смертности. Смертность от ССЗ в Центрально-азиатских республиках превышает среднеевропейский уровень в 2,7 раза, а в возрастной группе до 65 лет–в 4,6 раза [6]. Такие высокие показатели смертности обусловлены широкой распространенностью факторов риска (ФР) развития ИБС. Одним из су-



ществленных, но в то же время коррегируемых ФР развития ИБС является дислипидемия.

Сегодня в мировой практике широко развиты хирургические подходы к реконструкции путей коронарного кровообращения. Тем не менее, после интервенционного лечения нередко наблюдается явление рестеноза. Рестеноз стента является одной из значимых причин дестабилизации ИБС [2,3,5,8]. Дислипидемия и, в частности, повышенный уровень общего холестерина (общ.ХС), приводя к развитию гиперпролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, способствуют формированию рестеноза и обострению течения ИБС [12,14]. Кроме того, в современной литературе описываются данные, показывающие, что рестеноз стента развивается чаще при поражении проксимальной трети передней нисходящей артерии (ПНА), а также при протяженном и эксцентричном поражении [7].

**Цель исследования.** Оценка взаимосвязи гиперхолестеринемии и тяжестью поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии (КАГ) у больных с верифицированной ИБС.

**Материал и методы исследования.** В исследование были включены 71 больной, которым было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) в плановом порядке. Для определения степени, локализации, протяженности поражения всем включенным в исследование пациентам выполнялась диагностическая КАГ по методикам M. Judkins (1967) и L. Camrean (1989). При коллегиальном анализе данных КАГ специалисты отделения РЭХ определяли тип коронарного кровоснабжения (правый, левый или сбалансированный), отмечали количество пораженных коронарных артерий (КА), локализацию и тип стенозирующего поражения. Данные КАГ оценивали до и после вмешательства с помощью количественного анализа по оптимальной проекции для исследуемого артериального сегмента. Тип кровоснабжения определяли по методике M. Shlesinger. Определяли средний диаметр сосуда, его диаметр в неповрежденной части (референтный размер), степень стеноза и длину поражения. Для характеристики стенозов по типам А, В и С использовался модифицированный вариант классификации ACC/AHA Ryan (1993).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере Pentium-IV с использованием пакета программ «Biostatistics for windows, версия 4,03». Вычисляли среднее арифметическое (M), среднеквадратичное (стандартное) отклонение (SD). Значимость различий определяли согласно t-критерию Стьюдента. Для анализа достоверности различий между качественными признаками использовался критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

**Результаты.** Все включенные в исследование пациенты страдали различными формами ИБС. Из анамнеза было установлено, что ср. длитель-

ность заболевания в целом по группе составила  $9,25 \pm 4,68$  лет (от 1 года до 20 лет). При оценке комплаентности к базисной терапии было выявлено, что из 71 пациента 16 (22,53%) человек никаких лекарственных препаратов не принимали. Процент больных, находившихся на тех или иных препаратах БТ, представлен в табл. 1.

С целью оценки влияния гиперхолестеринемии (ГХС) на характер поражения КА, исследуемые пациенты (n=71) были разделены на 2 группы: 1 группа – 30 пациентов, у которых уровень общего холестерина (общ. ХС) составил 200 мг/дл и выше (общ. ХС  $\geq 200$  мг/дл) и 2 гр. – 41 больной с уровнем общ. ХС  $< 200$  мг/дл.

Таблица 1

## Предварительная терапия (по данным анамнеза)

Группа лекарственных препаратов	n =71	100 %
$\beta$ -адреноблокаторы	36	50,70
Ингибиторы АПФ	19	26,76
Антагонисты кальция	10	14,08
Антагонисты рецепторов ангиотензина	14	19,72
Нитраты	6	8,45
Мочегонные	8	11,27
Антитромбоцитарные	40	56,34
Гиполипидемические	11	15,79
Сердечные гликозиды	3	4,22

Примечание: n – количество пациентов.

Анализируемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Однако, несмотря на одинаковые ростовые параметры, весовая категория пациентов 1 группы была достоверно выше, чем во 2 группе. Также пациенты 1 группы характеризовались большим числом случаев наличия ожирения (33,33% против 12,19% пациентов соответственно,  $p > 0,05$ ). Со стороны параметров центральной гемодинамики больные с ГХС имели достоверно повышенные значения артериального давления и частоты сердечных сокращений (таб.2).

При сравнительном анализе групп по нозологическим характеристикам было выявлено, что пациенты 1 группы имели достоверно высокие средние значения функционального класса стенокардии напряжения и хронической сердечной недостаточности. Со стороны других нозологических показателей достоверных различий выявлено не было, однако у пациентов с ГХС чаще регистрировались гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нестабильная стенокардия, Q-волновой инфаркт миокарда, ранняя постинфарктная стенокардия. Кроме того, пациенты данной группы в анамнезе имели большее число случаев перенесенного инфаркта миокарда (см. табл. 2).

По данным функциональных методов исследования (электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиоскопии (ЭхоКГ), Холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМЭКГ)) существенных различий в сравниваемых группах выявлено не было. Однако со стороны лабораторных показателей у пациентов 1 группы на-

блюдалось не только повышение уровня общ.ХС, но и выраженная триглицеридемия (табл. 3).

Сравнительная оценка данных КАГ выявила следующее: явление аневризмы левого желудочка достоверно часто встречалось у пациентов 1 груп-

пы и составило 6,67% против 2,44%—во 2 группе больных ( $p=0,781$ ). Частота встречаемости двух- и многососудистого поражения КА достоверно прева-лировала среди пациентов с ГХС, составив 36,67%, в то время как во 2 группе данный показатель сос-

Таблица 2

Исходные характеристики сравниваемых групп

Показатель	1 гр. (общ.ХС $\geq$ 200мг/дл) (n=30)	2 гр. (общ.ХС<200мг/дл) (n=41)	p	$\chi^2$
Ср.возраст, лет	55,47 $\pm$ 7,38	56,51 $\pm$ 8,77	0,600	
Кол-во муж., n (%)	24 (80%)	36 (87,80%)	0,572	0,320
Ср.рост, см	168,46 $\pm$ 8,48	170,56 $\pm$ 6,64	0,246	
Ср.вес, кг	87,27 $\pm$ 12,52	81,51 $\pm$ 10,41	0,038*	
Ср.САД, мм рт.ст.	152,75 $\pm$ 15,48	145,84 $\pm$ 12,32	0,040*	
Ср.ДАД, мм рт.ст.	88,56 $\pm$ 6,45	81,93 $\pm$ 5,79	0,000**	
Ср.ЧСС, уд/мин.	79,46 $\pm$ 6,38	71,54 $\pm$ 5,96	0,000**	
Ср.ФК Ст.Н.	2,74 $\pm$ 0,99	2,21 $\pm$ 1,07	0,037*	
НС	10 (33,33%)	9 (21,95%)	0,424	0,638
РПС	3 (10,00%)	3 (7,32%)	0,976	0,001
ГБ	27 (90%)	33 (80,49%)	0,446	0,581
ОИМ с Q	13 (43,33%)	11 (26,83%)	0,231	1,436
СД	14 (46,67%)	14 (34,14%)	0,412	0,673
ПИКС	20 (66,67%)	22 (53,66%)	0,391	0,735
Ср.ФК ХСН	2,51 $\pm$ 0,77	2,14 $\pm$ 0,59	0,025*	
Ожирение	10 (33,33%)	5 (12,19%)	0,063	3,463

Примечание: n—количество больных; ФК—функциональный класс; Ст.Н—стенокардия напряжения; НС— нестабильная стенокардия; РПС—ранняя постинфарктная стенокардия; ГБ—гипертоническая болезнь; ОИМ с Q—Q-волновой инфаркт миокарда; СД—сахарный диабет; ПИКС—постинфарктный кардиосклероз; ХСН—хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

Сравнительные показатели липидного спектра крови

Показатель	1 гр. (общ. ХС $\geq$ 200 мг/дл) (n=30)	2 гр. (общ. ХС<200 мг/дл) (n=41)	p
Общ.ХС, мг/дл	252,13 $\pm$ 47,15	165,49 $\pm$ 24,37	0,000**
ТГ	381,97 $\pm$ 277,97	183,83 $\pm$ 93,13	0,000**
ХсЛПВП	36,97 $\pm$ 7,52	34,58 $\pm$ 8,88	0,237
ХсЛПОНП	76,96 $\pm$ 57,32	38,90 $\pm$ 22,96	0,000**
ХсЛПНП	138,10 $\pm$ 39,47	92,51 $\pm$ 27,81	0,000**
КА	5,67 $\pm$ 2,97	5,03 $\pm$ 6,90	0,636

Примечание: n—количество больных; \*—достоверность различий при  $p<0,05$ ; \*\*—достоверность различий при  $p<0,001$ ; ТГ—триглицериды; ХсЛПВП—холестерин липопротеидов высокой плотности; ХсЛПОНП—холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХсЛПНП—холестерин липопротеидов низкой плотности; КА—коэффициент атерогенности липопротеидов.

ставил 9,85% ( $p<0,05$ ). Процент степени стеноза КА у исследуемых пациентов также показал более высокие значения среди пациентов 1 группы, у которых данный показатель =78,77 $\pm$ 16,03%, что на 3,58% превышал аналогичный показатель группы сравнения ( $p=0,407$ ). Больные обеих групп по количеству пораженных сосудов мало отличались между собой. Анализ локализационных поражений КА выявил, что у пациентов обеих групп наиболее часто встречалось поражение передней нисходящей артерии (ПНА), в

наименьшей степени—оггибающей артерии (ОА). По тяжести поражения КА недостоверное преимущество принадлежало пациентам с ГХС (табл. 4).

Непосредственный ангиографический успех в 1 группе был достигнут в 96,67% случаев, а во 2 группе—97,57% случаев. При этом в обеих группах пациентов остаточный стеноз не превышал 15%.

**Обсуждение полученных результатов.** Ожирение—фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), кроме того, оно сопряжено с развитием комплекса других факторов риска, в первую очередь, комбинированной дислипидемии—сочетания повышенного уровня общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, входящих в состав преимущественно атерогенных классов ЛПНП и снижения уровня холестерина ЛПВП. Часто ожирению сопутствует и артериальная гипертензия [4,14]. В нашем исследовании пациенты с гиперхолестеринемией характеризовались повышенной массой тела (наличие ожирения в 1 группе—33,33% против 12,19%—во 2 группе; ср.вес 1 группы > ср.веса 2 группы на 6,6%,  $p<0,05$ ), а также повышенными значениями артериального давления и частоты сердечных сокращений, что созвучно с вышеуказанными данными.

Сочетание двух-трех и более факторов риска у одного человека резко повышает суммарный риск развития коронарной болезни сердца (КБС) или вероятность возникновения острых осложнений КБС [1, 10, 11]. По данным Syvanne N. at



al. (1997), дислипидемия с повышенным уровнем общего холестерина и триглицеридов является фактором, предсказывающим повышенную смертность от КБС, особенно в сочетании с сахарным

диабетом [14]. Результаты нашего исследования подтверждают прогностически неблагоприятное влияние дислипидемии, с повышенным уровнем указанных выше липидных фракций, на дальней

Таблица 4

Ангиографическая характеристика сравниваемых групп пациентов

Показатель	1 гр. (общ.ХС≥200 мг/дл) (n=30)	2 гр. (общ.ХС<200 мг/дл) (n=41)	p	χ <sup>2</sup>
1-сосудистое поражение КР	23 (76,67%)	30 (73,17%)	0,953	0,003
Двух- и многососудистое поражение КР	11 (36,67%)	7 (9,85%)	0,006*	7,562
% стеноза	78,77±16,03	75,95±12,45	0,407	
D артерии, мм	3,25±0,70	3,12±0,71	0,446	
L поражения, мм	22,00±12,68	19,63±9,98	0,381	
<b>Частота поражения</b>				
ПНА	16 (53,33%)	20 (48,78%)	0,890	0,019
ПКА	8 (26,67%)	11 (26,83%)	0,798	0,066
ОА	6 (20%)	10 (24,39%)	0,875	0,025
<b>Тип поражения</b>				
Тип А	2 (6,67%)	4 (9,75%)	0,976	0,001
Тип В	15 (50%)	21 (51,22%)	0,890	0,019
Тип С	13 (43,33%)	16 (39,02%)	0,904	0,015

Примечание: n–количество больных; КР–коронарное русло; D–диаметр артерии; L–длина поражения артерии; ПНА–передняя нисходящая артерия; ПКА–правая коронарная артерия; ОА–огибающая артерия.

шее течение КБС. В частности, пациенты 1 группы, помимо того что, у них чаще выявлялись сахарный диабет и ожирение, при проведении КАГ характеризовались большим числом регистрации протяженных стенозов типа С по классификации АСС/АНАТ Ryan (1993).

**Заключение.** Пациенты, имеющие гиперхолестеринемию, характеризуются достоверно более

тяжелым течением ИБС с наличием большего числа сопутствующих нозологий и более сложными поражениями коронарного русла. Наличие гиперхолестеринемии у больных ИБС не оказывает влияния на локализацию поражения коронарного русла, но обуславливает развитие стенозов типа С.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян-Зарандия Э. И., Сулимов В. А., Сарыкин А. Л. и др. // Выявление малых поврежденных миокарда при элективном стентировании коронарных артерий / Сердце. 2009.–Т. 5, №6. С. 280–283.
2. Буза В. В., Карпов Ю. А., Самко А. Н. и др. // Оценка течения ИБС после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения / Кардиология. – 2009. №1. С. 9–13.
3. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Коломбо А. и др. Интервенционные методы лечения ишемической болезни сердца. М., 2002., С.417.
4. Гомазков О. А. //Эндотелий в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты / Кардиология. 2001.–№2. С. 50–58.
5. Каминный А. И., Шувалова Ю. А., Ланкин В. З. и др. // Антиоксидантный статус и рестеноз после стентирования коронарных артерий / Кардиология. 2009. №4. С. 14–18.
6. Курбанов Р.Д. // Мед. журнал Узбекистана. 2002; 2–3:10–12
7. Магерова А. И., Сухов В. К., Глазков П. Б. и др. //Клинические, лабораторные, ангиографические и генетические факторы рестеноза после коронарного стентирования / Интервенционная кардиология. 2003. №2. С. 30–32.
8. Першуков И. В., Батыралиев А. Н., Самко А. Н. и др. // Причины развития рестеноза внутри стента / Интервенционная кардиология. 2004. №6. С. 23–27.
9. Петросян Ю. С., Иоселиани Д. Г. // О суммарной оценке состояния коронарного русла у больных ишемической болезнью сердца / Кардиология. 1986. №12. С. 41–46.
10. Celermajer D. S. // Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? / J. Am. Coll. Cardiol. 1997. Vol. 30, №3. P. 325–333.
11. Ellis S. G., Roubin G. S. // Angiographic and clinical predictors of acute closure after native vessel coronary angioplasty / Circulation. 1988. Vol. 77. P. 372–379.
12. Lliodromitis E., Kyrzopoulos S., Paraskevaidis I. et al. // Heart. 2006. V.92, h 1821–1826.
13. Loop F.D.//N.Enl.J.M. 1984. V.311.P.851–853.
14. Syvanne M., Taskinen M.R. // Lipids and lipoproteins as coronary risk factors in non–insulin–dependent diabetes mellitus. / Lancet 1997;350 (Suppl. I):20–23.

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ,  
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ  
ЭКСТРАКТА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ЛИСТЬЕВ АРЧИ ТУРКЕСТАНСКОЙ**

**ЗИЯЕВА А.В., ХОДИМЕТОВА Ш.А., МАХКАМОВА З.З., МИРМАХМУДОВА С.И.**

*Республиканский специализированный центр кардиологии, г. Ташент. Ўзбекистан*

**РЕЗЮМЕ**

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭКСТРАКТА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ЛИСТЬЕВ АРЧИ ТУРКЕСТАНСКОЙ**

**Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И.**

Было изучено влияние экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской (*Juniperus turkestanica* Kот), на уровень церулоплазмина, малонового диальдегида (МДА), диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК), а также на уровень печеночных показателей при экспериментальном атеросклерозе.

Изучение перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) показало, что атеросклероз приводит к увеличению содержания продуктов ПОЛ. Длительная профилактика экстрактом из листьев арчи туркестанской обеспечила нормализацию показателей ПОЛ и АОС.

Результаты исследования действия изучаемого экстракта на печеночные ферменты при экспериментальном атеросклерозе показали, что экстракт улучшает состояние печени посредством снижения аланинаминотрансферазы и С-реактивного белка, которые были увеличены вследствие токсического влияния повышенного содержания холестерина.

**РЕЗЮМЕ**

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗДА ТУРКИСТОН АРЧАСИ БАРГЛАРИДАН ОЛИНГАН ЭКСТРАКТИНИНГ УЗОҚ МУДДАТЛИ ҚЎЛЛАНИЛИШИДА ЛИПИДЛАР ПЕРОКСИДЛАНИШИ, АНТИОКСИДАНТ ТИЗИМ ВА ЖИГАР ФЕРМЕНТЛАРИ ҲОЛАТЛАРИНИ БАҲОЛАШ**

**Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И.**

Туркистон арчаси баргларида олинган экстрактнинг экспериментал атеросклерозда куёнларнинг кон зардобадаги церулоплазмин, малон диальдегиди, диен ва триен конъюгатлари миқдорига, шунингдек жигар ферментлари даражасига таъсири ўрганилди.

Липидлар пероксидланиши (ЛПО) ва антиоксидант тизим (АОТ) ни ўрганиш кўрсатдики, экспериментал атеросклероз ЛПО маҳсулотларининг ортишига олиб келди. Туркистон арчаси баргларида олинган экстракт билан узок муддатли профилактика ЛПО ва АОТ кўрсаткичларининг нормаллашувини таъминлади.

Туркистон арчаси баргларида олинган экстрактнинг жигар ферментларига таъсирини ўрганиш бўйича натижалар кўрсатдики, ушбу экстракт жигар ҳолатини атеросклероз оқибатида қўтарилган аланинаминотрансфераза, ишкорий фосфатаза ва С-реактив оксил миқдорини камайтириш ёрдамида яхшилади.

**SUMMARY**

**EVALUATION OF THE LIPID PEROXIDATION STATE, ANTIOXIDANT SYSTEM AND HEPATIC ENZYMES IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS DURING PROLONGED ADMINISTRATION OF THE EXTRACT DERIVED FROM JUNIPERUS TURKESTANICA KOM**

**Ziyaeva A.V., Khodimetova Sh.A., Mahkamova Z.Z., Mirmahmudova S.I.**

The effect of extract derived from *Juniperus turkestanica* Kom on the level of ceruloplasmin, malon dialdehyde, dien and trine conjugates, as well as on the hepatic characteristics in the blood serum has been studied in rabbits in experimental atherosclerosis.

The study of lipid peroxidation and antioxidant system showed that experimental cholesterol induced atherosclerosis resulted in significant increase in products of lipid peroxidation. Prolonged prevention with extract derived from *Juniperus turkestanica* Kom led to normalization of all studied characteristics of lipid peroxidation and antioxidant system.

The results of investigation of the effect of extract derived from *Juniperus turkestanica* Kom on the hepatic enzymes in experimental atherosclerosis revealed that this extract improved liver state by reduction of alaninaminotransferase, alanin phosphatase and C-reactive protein which were increased due to toxic effect of increased cholesterol levels.

По механизму воздействия на организм животных гиперхолестеринемия возникает в результате хронического отравления экзогенным холестерином. Вводимый с пищей холестерин поступает, прежде всего, в печень, где он частично обезвреживается с помощью жирных кислот путем превращения его в эфиры холестерина (1, 2). Следовательно, печень является первым органом, который подвергается токсическому воздействию холестерина. Большинство гиполипидемических препаратов обладают токсическим воздействием на гепатоциты, что приводит к нарушениям функции печени (3, 4, 5). Имеются литературные данные, где исследователи указывают на то, что длительное применение многих гиполипидемических препаратов приводит к повышению основных печеночных ферментов, что говорит о высокой токсичности данных препаратов (4, 5).

В последние годы появилось много работ, свидетельствующих о важной роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в этиологии и патогенезе атеросклероза (6, 7, 8). Известно, что контроль за процессами ПОЛ в организме осуществляют антиоксидантные системы (АОС). Одним из главных ангиооксидантов сыворотки крови является церулоплазмин (ЦП) (9). В связи с этим было целесообразно изучить влияние экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской (*Juniperus turkestanica* Кош), на уровень церулоплазмина, малонового диальдегида (МДА), диеновых (ДК) и триеновых конъюгатов (ТК), а также на печеночные показатели и выявить безопасность длительного применения данного экстракта при экспериментальном атеросклерозе.

**Материал и методы.** Эксперименты проводили на кроликах–самцах весом 2,2–2,6 кг. Экспериментальный холестеринемический атеросклероз создавали по общепринятому методу Аничкова

С.С. и Халатова Н.Н. путем перорального введения 10%-го масляного раствора холестерина в дозе 200 мг/кг массы тела ежедневно в течение 90 дней. Животные были разделены на экспериментальные группы: 1 группу составили интактные животные, во вторую группу входили контрольные животные, которых в течение 3 месяцев кормили холестерином. 3 группу составили животные, которым вместе с холестерином ежедневно вводили перорально экстракт, выделенный из листьев арчи туркестанской, в дозе 10 мг/кг массы тела (опытная группа). Животных забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом. Определяли уровень МДА, ДК, ТК, содержание церулоплазмина, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови.

**Результаты исследования.** Изучение ПОЛ и антиоксидантной системы показало, что экспериментальный холестеринемический атеросклероз приводит к значительному увеличению продуктов перекисного окисления липидов. Так, содержание малонового диальдегида было повышено на 167,4%, диеновых конъюгатов–на 30,4% и триеновых конъюгатов–на 34,9% по сравнению с показателями животных интактной группы (табл. 1). Уровень церулоплазмина, напротив, снизился на 52,0% по сравнению с нормой. Длительная профилактика экстрактом, выделенным из листьев арчи туркестанской, привела к нормализации всех изучаемых показателей ПОЛ и АОС. Результаты исследований показали, что при длительном применении исследуемого экстракта наблюдалось снижение уровня МДА на 60,2%, ДК–на 26,7% и ТК–на 30,7% по сравнению с аналогичными показателями животных контрольной группы. Содержание церулоплазмина в сыворотке крови, наоборот, увеличилось на 94,2 % по сравнению с контролем.

Таблица 1

**Влияние экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, на продукты перекисного окисления липидов и содержание церулоплазмина в сыворотке крови кроликов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Группы		
	Интактная	Контрольная	Опытная
МДА, нмоль/мл	9,5±0,69	25,4±1,0*	10,1±1,04**
ДК, Е/мл	0,23±0,027	0,3±0,024	0,22±0,02
ТК, Е/мл	1,69±0,49	2,28±0,13*	1,58±0,13
ЦП, мг/дл	14,38±1,44	6,9±1,19'	13,4±1,21**

Примечание: достоверное отличие P<0.05: \*– от интактной группы; \*\*–от контрольной.

Известно, что свободные радикалы, образующиеся в организме человека в процессе обмена веществ, являются высокоактивными и нестабильными молекулами, которые легко окисляют ХС ЛПНП. В результате образуются так называемые модифицированные «окисленные» ЛПНП. Окисленные ЛП захватываются макрофагами, которые

при этом трансформируются в пенистые клетки, входящие в состав атеросклеротических бляшек. Кроме того, модифицированные ЛПНП вызывают повреждение сосудистой эндотелия, запуская целый каскад патологических реакций со стороны сосудистой стенки. В норме процессы перекисного окисления липидов слабо выражены. Они суще-

ственно усиливаются при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности, при атеросклерозе, являясь одним из важных этиологических факторов, способствующих возникновению и прогрессированию заболевания. Учитывая антиоксидантную активность экстракта из листьев арчи туркестанской, мы можем предполагать о его антиатеросклеротическом действии.

Результаты исследований, посвященных изучению влияния экстракта, выделенного из листьев

арчи туркестанской, на показатели печени свидетельствуют, что экспериментальный холестериновый атеросклероз у кроликов привел к значительным изменениям показателей печени. Так, содержание аланинаминотрансферазы увеличилось в 1,97 раза, уровень щелочной фосфатазы повысился в 1,35 раза, а содержание С-реактивного белка увеличилось в 4 раза по сравнению с аналогичными показателями нормальной группы (табл. 2).

Таблица 2

**Влияние экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, на функциональное состояние печени кроликов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Группы		
	Интактная	Контрольная	Опытная
АЛТ, У/л	16,2±3,06	32,0±4,36*	17,2±1,52**
АСТ, У/л	15,8±3,15	15,4±1,43	15,3±1,09
ЩФ, У/л	54,7±7,72	73,8±6,75*	56,2±3,17»
С-РБ, мг/л	1,0±0,34	4,0±0,58*	1,12±1,01»

Примечание: достоверное отличие  $P < 0.05$ : \* – от интактной группы, \*\* – от контрольной.

Исследования по изучению влияния длительного применения экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, на показатели печеночных ферментов при экспериментальном атеросклерозе показали, что профилактика изучаемым экстрактом привела к нормализации этих ферментов. Полученные результаты показали, что при профилактике атеросклероза изучаемым экстрактом наблюдается снижение АСТ, ЩФ и С-РБ на 46,3, 23,8 и 72,0% соответственно, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, результаты исследования по изучению влияния экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, на печеночные ферменты при экспериментальном атеросклерозе выявили, что данный экстракт улучшает состояние печени посредством снижения АЛТ, ЩФ и С-РБ,

которые были увеличены вследствие токсического влияния повышенного содержания холестерина.

**Заключение.** Полученные нами данные показали, что под влиянием длительного введения экзогенного холестерина увеличиваются печеночные ферменты, такие как АЛТ, ЩФ, а также уровень С-РБ. Длительная профилактика экстрактом, выделенным из листьев арчи туркестанской, привела к нормализации функциональных показателей печени. Это свидетельствует о том, что исследуемый экстракт не только улучшает функциональное состояние печени, нарушенное экспериментальным атеросклерозом, но и не обладает токсичностью, как многие другие гиполипидемические препараты. Это объясняется тем, что средства, выделенные из растений, эволюционно близки к организму млекопитающих и поэтому хорошо переносятся при длительном применении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арипов А.Н., Фесенко Л.М. Клиническая биохимия. – Т.: Издательство мед. литературы им. Абу Али Ибн Сино, 2000. – 271 с.
2. У. Мак-Мюррей. Обмен веществ у человека. – М.: «Мир» 1980. 368 с.
3. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для Вуз. – М.: Издательская группа ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 750 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пятнадцатое издание. – М.: «Новая волна», 2006. – 1206 с.
5. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Издание восьмое. – М.: АстраФармСервис, 2002. – 1488 с.
6. Бобырев В.Н., Гайшенец В.Ф., Гквириш И.Н. Состояние свободнорадикального окисления липидов у крыс с алиментарной гиперхолестеринемией и его коррекция церулоплазмином // Фармакология и токсикология. – 1989. Т.52. №6. 70–73 с.
7. Давиденкша Е.Ф., Шафран М.Г. Атеросклероз и процесс перекисного окисления липидов // Вести АМН СССР – 1998. №3. С. 10–13.
8. Ланкин В.З., Вихерт А.И. Перекисное окисление липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза // Арх. Пат. – 1989. №1. 80 с.
9. Ярополов А.И., Сергеев А.Г., Басевич В.В. и др. Механизм антиоксидантного действия церулоплазмина. // Доклады АН СССР. – 1986. том 291. № 1. С. 237–241.



## ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ И ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

МОИСЕЕВ С.В.

*Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова*

### РЕЗЮМЕ

#### ЭВОЛЮЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ И ПРОФИЛАКТИКИ ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ

Моисеев С.В.

Обсуждаются современные подходы к лечению желудочковых аритмий и профилактики внезапной сердечной смерти (имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, антиаритмические препараты, upstream терапия, n-3 полиненасыщенные жирные кислоты).

**Ключевые слова.** Желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, антиаритмическая терапия.

Частота внезапной сердечной смерти (ВСС) в США и Европе составляет 1–2% на 1000 населения в год [1]. Доля ВСС в структуре общей смертности – около 13%, однако доля ее в структуре смертности от ИБС достигает 50%. Большинство внезапно умерших больных страдают коронарной болезнью сердца. Более редкие причины ВСС включают в себя гипертрофическую и дилатационную кардиомиопатию, миокардит, врожденные и приобретенные пороки, инфильтративные заболевания (например, саркоидоз или амилоидоз сердца) и т.д. [2]. Непосредственной причиной внезапной остановки сердца в 80% случаев является фибрилляция желудочков, поэтому профилактика и лечение желудочковых аритмий могут привести к значительному увеличению выживаемости больных ИБС и другими серьезными заболеваниями сердца. Существуют и другие доводы в пользу лечения желудочковых нарушений ритма. Стойкая желудочковая тахикардия вызывает нарушение гемодинамики и может способствовать ремоделированию сердца. Кроме того, даже относительно нечастые желудочковые экстрасистолы сопровождаются перебоями и сердцебиениями, которые причиняют беспокойство пациентам и могут вызывать у них страх смерти.

Польза более агрессивного лечения не вызывает сомнения у пациентов с серьезными желудочковыми аритмиями, которые ассоциируются со значительным увеличением риска ВСС (остановка сердца, связанная с фибрилляцией желудочков

или желудочковой тахикардией, в анамнезе, стойкая желудочковая тахикардия на фоне органического заболевания сердца и т.п.). Сложнее оценить показания к антиаритмической терапии у пациентов с менее серьезными аритмиями, например, желудочковой экстрасистолией или нестойкой желудочковой тахикардией. В некоторых исследованиях подобные нарушения ритма сопровождались увеличением риска смерти даже у пациентов, не страдавших органическим заболеванием сердца [3]. Однако у многих больных с «легкими» нарушениями ритма риск ВСС если и увеличивается, то умеренно, поэтому потенциальная польза лечения может нивелироваться нежелательными эффектами антиаритмических препаратов (например, аритмогенными или экстракардиальными). Соответственно, при лечении желудочковой экстрасистолии ключевое значение приобретает безопасность используемых лекарственных средств.

Еще один вопрос, на который не всегда легко дать ответ, – как лечить желудочковые аритмии? Большинство контролируемых клинических исследований не подтвердили эффективность антиаритмических препаратов в профилактике не только смерти от любых причин, но и ВСС. Более того, в исследовании CAST лечение антиаритмическими препаратами 1 класса даже увеличивало смертность больных, перенесших инфаркт миокарда, несмотря на подавление аритмий [4]. Таким образом, в аритмологии наблюдается парадоксальная ситуация – антиаритмические препараты

подавляют желудочковые аритмии, но не улучшают прогноз, а в некоторых случаях даже повышают риск смерти, что определяет необходимость использования различных подходов к лечению желудочковых нарушений ритма и профилактике ВСС.

### ИМПЛАНТИРУЕМЫЕ КАРДИОВЕРТЕРЫ-ДЕФИБРИЛЛЯТОРЫ

В настоящее время ведущая роль в лечении жизнеугрожающих аритмий и профилактике ВСС отводится имплантируемым кардиовертерам-дефибрилляторам. В руководстве Американской коллегии кардиологов/ Американской ассоциации сердца [5] определен достаточно широкий спектр показаний I класса к имплантации подобных устройств: успешная реанимация после остановки сердца, связанной с фибрилляцией желудочков или стойкой желудочковой тахикардией с нарушением гемодинамики (при отсутствии обратимых причин аритмии), спонтанная стойкая желудочковая тахикардия на фоне органического заболевания сердца (независимо от состояния гемодинамики), сердечная недостаточность II–III функционального класса и фракция выброса левого желудочка <35% у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или страдающих ишемической кардиомиопатией, и т.д. Эти рекомендации отражают более высокую эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (по сравнению с антиаритмическими средствами) в первичной и вторичной профилактике ВСС, которая была установлена в нескольких крупных клинических исследованиях (AVID, CASH, CIDS, MADIT I и II, DEFINITE, SCD-HeFT). По данным мета-анализа исследований, в которых изучалась эффективность вторичной профилактики ВСС (т.е. после остановки сердца) [6], применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов привело к снижению относительного риска смерти от аритмий на 50% и смерти от любых причин на 25%. В крупных исследованиях MADIT II и SCD-HeFT была подтверждена эффективность имплантации кардиовертеров-дефибрилляторов с целью первичной профилактики ВСС у пациентов группы высокого риска [7, 8]. Таким образом, имплантация кардиовертера-дефибриллятора позволяет снизить риск ВСС и избежать возможных побочных эффектов антиаритмических препаратов, в том числе аритмогенных.

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях изучалась эффективность катетерной абляции перед имплантацией кардиовертера-дефибриллятора [9, 10]. В многоцентровом рандомизированном исследовании VTACH были рандомизированы 1000 пациентов со стойкой желудочковой тахикардией и фракцией выброса левого желудочка <50%, перенесших инфаркт миокарда. У пациентов основной группы, которым импланти-

руемый кардиовертер-дефибриллятор устанавливали после катетерной абляции, в течение 1 года выявили увеличение времени до рецидива желудочковой аритмии по сравнению с пациентами контрольной группы, которым кардиовертер-дефибриллятор имплантировали без абляции (медиана 18,6 и 5,9 мес). Через 2 года доля выживших пациентов, у которых отсутствовали жизнеугрожающие желудочковые аритмии, составила 47% в основной группе и 29% в контрольной группе ( $p=0,045$ ).

Хотя эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов не вызывает сомнения, очевидно, что их применение полностью не решает проблемы лечения желудочковых аритмий и профилактики ВСС. Эти устройства имплантируют пациентам с самым высоким риском ВСС, хотя на практике врач значительно чаще сталкивается с больными, у которых риск смерти повышен незначительно или умеренно. Именно они составляют основную долю внезапно умерших пациентов [11]. Кроме того, эффективность имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов ниже у пожилых людей и женщин [12]. Исследования DINAMIT и IRIS не подтвердили благоприятный эффект имплантации кардиовертера-дефибриллятора в течение первых 40 дней после инфаркта миокарда, хотя в этот период отмечается высокий риск развития желудочковых аритмий и ВСС [13,14]. Необходимо также учитывать, что имплантация кардиовертера-дефибриллятора не предотвращает опасные желудочковые аритмии, а позволяет только купировать их, поэтому после вмешательства пациенты нуждаются в антиаритмической терапии. И, наконец, в России эти устройства пока не нашли широкого применения из-за высокой стоимости. Например, в Западной Европе в 2006 г. было имплантировано в среднем 109 кардиовертеров-дефибрилляторов на 1 млн. населения, а в России – всего 1,5 на 1 млн. населения. В нашей стране имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы применяют в 260 раз реже, чем в США, и в 73 раза реже, чем в Европе [15].

### АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Сегодня существует достаточно большое число антиаритмических препаратов, которые подавляют желудочковые нарушения ритма, однако фактически их выбор весьма ограничен, когда идет речь о длительном лечении пациентов с желудочковыми аритмиями. Это связано с аритмогенностью многих антиаритмических препаратов, которые при длительном применении не только не улучшают, но могут даже ухудшить прогноз пациентов с аритмиями (прежде всего препараты I класса). В рекомендациях европейских и американских экспертов (2006 г.) для лечения желудочковых аритмий предлагается применять только  $\beta$ -адреноблокаторы, амиодарон и соталол, в то время как другие препараты даже не упоминаются



[16]. Хотя эффективность и безопасность (5-адреноблокаторов не вызывают сомнения, они обычно не устраняют желудочковые аритмии. Соталол обладает более выраженной антиаритмической активностью, однако он дает аритмогенный эффект и не увеличивает продолжительность жизни пациентов. Исследование SWORD, в котором изучалась эффективность соталола у пациентов с дисфункцией левого желудочка, было прекращено досрочно в связи с увеличением смертности (предположительно за счет аритмической) в основной группе [17].

Эффективным антиаритмическим препаратом является амиодарон. Например, в исследовании OPTIC в течение года сравнивали эффективность комбинированной терапии амиодароном и R-адреноблокатором и монотерапии r-адреноблокатором или соталолом у 421 пациента с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [18]. Частота срабатывания дефибриллятора была самой низкой при применении амиодарона с 5-адреноблокатором и составила 10,3%, в то время как при монотерапии соталолом она достигла 24,3%, а при применении r-адреноблокаторов – 38,5%.

J. Piccini и соавт. (2009 г.) [19] провели мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность амиодарона в профилактике ВСС у 8522 пациентов с ишемической и неишемической кардиомиопатией (средняя фракция выброса левого желудочка составляла от 18 до 44%). В мета-анализ включали исследования длительностью >6 месяцев (длительность лечения >30 дней), в которых амиодарон сравнивали с плацебо или неактивным контролем. Средняя длительность наблюдения составила 1,7 года. В 7 исследованиях включали больных ишемической кардиомиопатией, а в остальные – ишемической и неишемической кардиомиопатиями. Частота ВСС составила 7,1% в группе амиодарона и 9,7% в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Сердечно-сосудистая смертность при лечении амиодароном также была достоверно ниже, чем в контрольной группе – 14,0 и 16,3% соответственно ( $p = 0,004$ ), в то время как снижение общей смертности не достигло статистической значимости – 18,1 и 19,6% ( $p = 0,093$ ). Следует отметить, что в крупном исследовании SCH-HeFT, которое было включено в мета-анализ, не была подтверждена эффективность амиодарона в первичной профилактике ВСС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемической и неишемической этиологии и фракцией выброса  $\leq 35\%$  [20]. В этом исследовании риск смерти не отличался в группах амиодарона и плацебо, в то время как имплантация кардиовертера-дефибриллятора привела к снижению общей смертности на 23% ( $p = 0,007$ ).

Важную роль в лечении желудочковых аритмий и профилактике ВСС играют  $\beta$ -адреноблокаторы,

эффективность которых объясняется не только противоаритмической активностью, но и другими механизмами, в частности влиянием на ремоделирование левого желудочка. В крупных исследованиях у больных сердечной недостаточностью лечение  $\beta$ -адреноблокаторами привело к снижению риска ВСС на 38% ( $p < 0,001$ ) [21]. Препараты этой группы улучшали выживаемость и снижали риск ВСС у пациентов с инфарктом миокарда. В исследовании MUSTT лечение R-адреноблокаторами привело к снижению общей смертности у пациентов с коронарной болезнью сердца, фракцией выброса левого желудочка – 40% и спонтанной нестойкой желудочковой тахикардией [22]. Интересно отметить, что в этом исследовании r-адреноблокаторы не оказывали влияния на риск аритмической смерти или остановки сердца.

#### UPSTREAM ТЕРАПИЯ

Эффективный подход к профилактике ВСС – воздействие на субстрат аритмии (upstream терапия; от англ. выше по течению) с помощью  $\beta$ -адреноблокаторов, ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, статинов, антитромботических препаратов. Хотя препараты этих групп (за исключением  $\beta$ -адреноблокаторов) не обладают антиаритмической активностью, тем не менее, в контролируемых клинических исследованиях они значительно улучшали прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижали риск ВСС. K. Rahimi и соавт. [23] провели мета-анализ 29 контролируемых исследований статинов у 113568 больных. В этих исследованиях гиполипидемическая терапия не снижала риск желудочковых тахикардий или остановки сердца, но привела к достоверному снижению риска ВСС на 10% ( $p = 0,01$ ). Как и следовало ожидать, применение статинов позволило добиться более значительного снижения смертности от других сердечных причин на 22% ( $p < 0,001$ ).

Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы также достоверно улучшали прогноз у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. По данным мета-анализа клинических исследований у больных инфарктом миокарда ( $n = 15104$ ), лечение ингибиторами АПФ привело к снижению относительного риска ВСС на 20% [24]. В исследовании HOPE у 9297 пациентов высокого риска применение рамиприла по сравнению с плацебо вызывало снижение суммарного риска внезапной смерти, документированной аритмической смерти и успешной реанимации после остановки сердца на 21% ( $p = 0,028$ ) [25]. Сходные результаты были получены и при лечении другими блокаторами ренин-ангиотензиновой системы. Например, в исследовании EPHEBUS у больных с дисфункцией левого желудочка после инфаркта миокарда риск ВСС при лечении антагонистом альдостерона эплереноном снизился на 21% по сравнению с плацебо ( $p = 0,03$ ) [26].

Для профилактики сердечно-сосудистых исходов широко применяют антитромбоцитарные препараты, прежде всего аспирин и клопидогрел. В контролируемых клинических исследованиях терапия аспирином достоверно снижала риск развития инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти. При ретроспективном анализе исследований SOLVD у 6797 пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка было показано, что лечение антитромбоцитарными препаратами ассоциируется со снижением относительного риска внезапной смерти на 24% [27]. Улучшение прогноза при применении антиагрегантов связано с профилактикой тромбообразования и, соответственно, острой ишемии миокарда, хотя некоторые вещества, выделяющиеся активированными тромбоцитами, в частности тромбоксан и другие производные арахидоновой кислоты, обладают аритмогенными свойствами [28]. Соответственно, подавление их секреции может определять прямое антиаритмическое действие антитромбоцитарных препаратов.

Таким образом, некоторые препараты, не обладающие прямыми антиаритмическими свойствами, снижают риск ВСС у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Их важными достоинствами являются высокая безопасность и доказанная эффективность в профилактике других неблагоприятных исходов, в частности сердечно-сосудистой смерти. Применение блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, статинов,  $\beta$ -адреноблокаторов и антитромботических препаратов – это необходимый компонент первичной и вторичной профилактики ВСС.

### **n-3 ПОЛИЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ**

n-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обычно относят к препаратам, оказывающим действие на субстрат болезни, хотя фактически они обладают антиаритмическими свойствами и занимают промежуточное положение между «чистыми» антиаритмиками и средствами upstream терапии. В экспериментальных исследованиях n-3 ПНЖК оказывали мембраностабилизирующее действие и подавляли индуцированное растяжением сокращение рефрактерного периода [29], блокировали быстрые вольтаж-зависимые натриевые каналы [30], а также другие ионные каналы сердца, в том числе  $I_{Kur}$ ,  $I_{KAch}$ ,  $I_{to}$  и  $I_g$  [31]. Антиаритмическое действие n-3 ПНЖК может быть связано и со снижением поступления в клетки ионов кальция вследствие ингибирования  $I_{CaL}$  и  $Na^+/Ca^{2+}$  обменника [32].

Еще один возможный механизм антиаритмической активности n-3 ПНЖК – подавление воспаления, которое играет важную роль в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых исходов, прежде всего острого коронарного синдрома, n-3 ПНЖК уменьшали образование провоспалитель-

ных эйкозаноидов, в том числе простагландина E2 и лейкотриена B4 [33], а также некоторых цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерлейкина 1 $\alpha$  [34]. n-3 ПНЖК могут активировать PPAR-зависимые противовоспалительные механизмы и взаимодействовать с митоген-активируемыми протеинкиназами и другими сигнальными белками, участвующими в развитии противовоспалительного ответа [35]. Кроме того, n-3 ПНЖК являются предшественниками липидов резолвинов и протектинов, которые обладают противовоспалительными свойствами [36]. Противовоспалительная активность в определенной степени сближает n-3 ПНЖК со статинами, эффективность которых в профилактике сердечно-сосудистых осложнений объясняют не только снижением уровней липидов, но и другими (плейотропными) свойствами, в том числе противовоспалительными.

n-3 ПНЖК оказывают благоприятное влияние на ремоделирование сердца. В исследовании *in vivo* они вызывали снижение экспрессии ряда генов, ассоциирующихся с фиброзом и гипертрофией миокарда (Akt, EGF, JAM3, MHC-a и CD99) [37]. В опытах на собаках n-3 ПНЖК подавляли увеличение активности металло-протеиназы 9 и экспрессии РНК коллагена 1 и III типа в миокарде [38]. Эффективность n-3 ПНЖК в профилактике ремоделирования левого желудочка доказана и в контролируемых клинических исследованиях. S.Noda-*gi* и соавт. [39] изучали эффективность стандартизированного препарата n-3 ПНЖК (Омакора) в плацебо-контролируемом исследовании у 133 больных ишемической дилатационной кардиомиопатией и стабильной сердечной недостаточностью I–II функционального класса. Все пациенты получали стандартную терапию блокаторами ренин-ангиотензиновой системы и  $\beta$ -адреноблокаторами. При лечении Оматором в течение 12 месяцев фракция выброса левого желудочка достоверно увеличилась на 10,4%, в то время как в контрольной группе она снизилась на 5,0%. Более того, применение Оматора привело к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке и уменьшению симптомов сердечной недостаточности. Функциональный класс по NYHA у 26,9% пациентов основной группы улучшился, а у 28,8% пациентов контрольной группы, наоборот, ухудшился.

Антиаритмическая эффективность n-3 ПНЖК изучалась в относительно небольших клинических исследованиях. Лечение n-3 ПНЖК вызывало снижение частоты и градации желудочковых аритмий [40, 41]. Убедительные доказательства эффективности n-3 ПНЖК в первичной профилактике ВСС были получены в рандомизированном контролируемом исследовании GISSI-Prevenzioni, в которое были включены 11324 пациентов, недавно перенесших инфаркт миокарда ( $\leq 3$  месяцев) [42]. Пациенты были рандомизированы на 4 группы и в течение



ние в среднем 3,5 лет получали Омакор (1 г/сут), витамин Е (300 мг/сут) или комбинацию Омакора и витамина Е. Пациентам контрольной группы проводили только стандартную терапию, которая была сопоставимой в группах сравнения. Более 80% пациентов получали антитромбоцитарные препараты, меньше половины – ингибиторы АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторы. Лечение п-3 ПНЖК 90% в дозе 1 г/сут привело к достоверному снижению частоты первичных конечных точек – суммарной частоты смерти от любых причин, нефатальных инфаркта миокарда и инсульта на 15% ( $p=0,023$ ) и суммарной частоты смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатальных инфаркта миокарда и инсульта на 20% ( $p=0,008$ ). Более того, терапия п-3 ПНЖК 90% вызвала снижение общей смертности, сердечно-сосудистой смертности и смертности от ИБС, которые служили вторичными критериями эффективности. В наибольшей степени (на 45%;  $p=0,0006$ ) снизился риск ВСС. В то же время частота нефатальных сердечно-сосудистых исходов достоверно не отличалась. Таким образом, улучшение прогноза было достигнуто в основном за счет эффективной профилактики ВСС. Благоприятный эффект п-3 ПНЖК проявлялся быстро и сохранялся на протяжении всего исследования: снижение риска внезапной смерти достигло статистической значимости уже через 4 месяца после начала лечения (на 53%;  $p=0,048$ ). Таким образом, результаты исследования GISSI-Prevenzione показали, что п-3 ПНЖК 90% должны быть стандартным компонентом вторичной профилактики у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании GISSI-HF эффективность п-3 ПНЖК 90% в дозе 1 г/сут изучали у 7046 пациентов с сердечной недостаточностью II–IV функционального класса [43]. У подавляющего большинства больных фракция выброса левого желудочка была ниже 40%. Только у половины пациентов причиной сердечной недостаточности была ИБС. Частота применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы составила 94%,  $\beta$ -адреноблокаторов – 65%, спиронолактона – 39%. Медиана длительности наблюдения составила 3,9 года. Лечение п-3 ПНЖК 90% привело к статистически значимому снижению общей смертности на 9% ( $p=0,041$ ), а также суммарной частоты смерти вследствие любых причин или госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 8% ( $p=0,009$ ). При анализе вторичных конечных точек авторы выявили достоверное снижение сердечно-сосудистой смертности на 10% ( $p=0,045$ ) и частоты госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний на 7% ( $p=0,026$ ). В отличие от исследования GISSI-Prevenzione, достоверного снижения риска ВСС у обследованных пациентов отмечено не было. Тем не менее, частота госпи-

тализаций по поводу желудочковых аритмий снизилась на 28% ( $p=0,013$ ). Следует отметить, что в выборке пациентов, которые выполняли требования протокола (т.е. продолжали лечение в течение по крайней мере 80% от намеченного срока), общая смертность снизилась на 14% ( $p=0,004$ ). Таким образом, исследование GISSI-HF подтвердило эффективность п-3 ПНЖК 90% в профилактике неблагоприятных исходов у пациентов с сердечной недостаточностью различного генеза.

В рамках исследования GISSI-HF изучали также антиаритмическую эффективность п-3 ПНЖК у 566 пациентов со злокачественными желудочковыми аритмиями, которым был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор [44]. Частота желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков, купированных разрядом дефибриллятора, составила 27,3% в основной группе и 34,0% в группе плацебо. Снижение риска составило 20%, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Доля пациентов, у которых зарегистрировали 1, 2 или  $>3$  разрядов дефибриллятора, при лечении п-3 ПНЖК также снизилась (8,9, 7,1 и 11,1%, соответственно) по сравнению с контролем (11,1, 10,7 и 12,1%). В контролируемом исследовании A. Leaf и соавт. [45] у 402 пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором применение п-3 ПНЖК привело к увеличению времени до первого эпизода желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков или смерти от любых причин (риск этой конечной точки снизился на 28%;  $p=0,057$ ). Снижение риска той же комбинированной конечной точки в сочетании со срабатыванием дефибриллятора по поводу вероятных эпизодов желудочковых аритмий на 31% достигло статистической значимости ( $p=0,033$ ). Наиболее выраженное снижение риска подтвержденных исходов (на 38%;  $p=0,034$ ) было достигнуто у пациентов, продолжавших лечение в течение по крайней мере 11 месяцев. В многоцентровом плацебо-контролируемом SOFA у 546 пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором при длительной терапии п-3 ПНЖК была выявлена тенденция к снижению риска первичной конечной точки (срабатывания дефибриллятора или смерти от любых причин) на 24% в выборке больных с инфарктом миокарда в анамнезе [46]. Сходная тенденция к снижению риска указанной конечной точки на 21% (отношение шансов 0,79; 0,60–1,06) в выборке пациентов с коронарной болезнью сердца была отмечена и при мета-анализе всех контролируемых исследований п-3 ПНЖК у пациентов с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором [47].

**Заключение.** Цель лечения желудочковых нарушений ритма – это не только подавление эктопической активности, но и улучшение прогноза для жизни. Именно снижение частоты ВСС (а в идеале смертности от любых причин) считают ос-

новным критерием эффективности антиаритмической терапии. К сожалению, далеко не все подходы к лечению желудочковых аритмий отвечают этому требованию. Значительных успехов в профилактике ВСС удалось добиться у пациентов с наиболее серьезными желудочковыми аритмиями (например, реанимированных после остановки сердца). В таких случаях метод выбора – имплантация кардиовертера-дефибриллятора (±абляция эктопического очага), которая приводит к достоверному снижению риска ВСС и смерти от любых причин. Однако широкое применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов сдерживается высокой стоимостью устройств. Кроме того, это вмешательство менее эффективно у пожилых людей и не обосновано при умеренном повышении риска ВСС, хотя именно такие пациенты составляют большинство внезапно умирающих больных. Эффективность большинства «чистых» антиаритмиков ограничивается аритмогенной активностью, поэтому в контролируемых клинических исследованиях они не улучшали прогноз (или даже ухудшали его) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Риск аритмогенного действия низкий при применении амиодарона, поэтому ему следует отдавать предпочтение при

купировании серьезных нарушений ритма. Тем не менее, роль амиодарона в первичной профилактике ВСС остается спорной, учитывая неоднозначные результаты клинических исследований и экстракардиальные побочные эффекты. Необходимый компонент лечения желудочковых аритмий – применение β-адреноблокаторов, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, статинов и антитромбоцитарных препаратов. Они не оказывают прямого антиаритмического действия (за исключением β-адреноблокаторов), но обладают доказанными эффективностью и безопасностью в профилактике неблагоприятных исходов, в том числе ВСС, у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Промежуточное положение между «чистыми» антиаритмиками и средствами upstream терапии занимают n-3 ПНЖК, которые подавляют эктопическую активность и воспаление и замедляют ремоделирование левого желудочка. В крупных контролируемых исследованиях длительная терапия стандартизированным препаратом n-3 ПНЖК привела к достоверному улучшению прогноза, включая снижение смертности от аритмий, у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе и сердечной недостаточностью.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Priori S., Alio E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2001, 22, 1374–1450.
2. Myerburg R., Kessler K., Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 1187–1197.
3. Bikkina M., Larson M., Levy D. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 990–996.
4. Epstein A., Hallstrom A., Rogers W. et al. Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST). *JAMA*, 1993, 270 (20), 2451–2455.
5. Epstein A., DiMarco J., Ellenbogen K. et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2008, 51 (21), e1–62.
6. Connolly S., Hallstrom A., Cappato R. et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur. Heart J.*, 2000, 21, 2071–2078.
7. Moss A., Zareba W., Hall W. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 346, 877–883.
8. Bardy G., Lee K., Mark D. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 225–237.
9. Reddy V., Reynolds M., Neuzil P. et al. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357 (26), 2657–2665.
10. Kuck K., Schaumann A., Eckardt L. et al. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 375 (9708), 31–40.
11. Saha P., Goldberger J. Risk stratification for prevention of sudden cardiac death. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 2012, 14 (1), 81–90.
12. Katritsis D., Josephson M. Sudden cardiac death and implantable cardioverter defibrillators: two modern epidemics? *Europace*, 2012 Feb 2. [Epub ahead of print].
13. Hohnloser S., Kuck K., Dorian P. et al. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibril-



- lator after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351 (24), 2481–2488.
14. Steinbeck G., Andresen J., Seidl K. et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361 (15), 1427–1436.
  15. Шубик Ю.В. Амiodарон в международных рекомендациях по лечению аритмий. *PMЖ*, 2008, 21, 1385–1390.
  16. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.*, 2006, 27, 2099–2140.
  17. Waldo A., Camm A., deRuyter H. et al. Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators. *Survival With Oral d-Sotalol. Lancet*, 1996, 348 (9019), 7–12.
  18. Connolly S., Dorian P., Roberts R. et al. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA*, 2006, 295 (2), 165–171.
  19. Piccini J., Berger J., O'Connor C. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Heart J.*, 2009, 30 (10), 1245–1253.
  20. Bardy G., Lee K., Mark D. et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352 (3), 225–237.
  21. Teerlink J., Massie B. The role of beta-blockers in preventing sudden death in heart failure. *J. Card. Fail.*, 2000, 6 (2 Suppl. 1), 25–33.
  22. Ellison K., Hafley G., Hickey K. et al. Effect of beta-blocking therapy on outcome in the Multicenter UnSustained Tachycardia Trial (MUSTT). *Circulation*, 2002, 106 (21), 2694–2699.
  23. Rahimi K., Majoni W., Merhi A., Emberson J. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. *Eur. Heart J.*, 2012 Feb 3. [Epub ahead of print].
  24. Domanski M., Exner D., Borkow C. et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, 33, 598–604.
  25. Teo K., Mitchell L., Pogue J. et al. Effect of ramipril in reducing sudden deaths and nonfatal cardiac arrests in high-risk individuals without heart failure and left ventricular dysfunction. *Circulation*, 2004, 110, 1413–1417.
  26. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 1309–1321.
  27. Dries D., Domanski M., Waclawiw M., Gersh B. Effect of antithrombotic therapy on risk of sudden coronary death in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 1997, 79 (7), 909–913.
  28. de Jong J., Dekker L. Platelets and cardiac arrhythmia. *Front. Physiol.*, 2010, 1, 166.
  29. Ninio D., Murphy K., Howe P., Saint D. Dietary fish oil protects against stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation in a rabbit model. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 2005, 16, 1189–1194.
  30. Li G., Sun H., Zhang X. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids inhibit transient outward and ultra-rapid delayed rectifier K<sup>+</sup> currents and Na<sup>+</sup> current in human atrial myocytes. *Cardiovasc. Res.*, 2009, 81, 286–293.
  31. Boland L., Drzewiecki M. Polyunsaturated fatty acid modulation of voltage-gated ion channels. *Cell Biochem. Biophys.*, 2008, 52, 59–84.
  32. Xiao Y., Ke Q., Chen Y. et al. Inhibitory effect of n-3 fish oil fatty acids on cardiac Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange currents in HEK293t cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, 321, 116–123.
  33. Leaf A., Kang J., Xiao Y., Billman G. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation*, 2003, 107, 2646–2652.
  34. Savelieva I., KourHouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance. *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol.*, 2010, 381, 207–219.
  35. Calder P. n-3 Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2006, 83, 1505S–1519S.
  36. Calder P. Long-chain fatty acids and inflammation. *Proc. Nutr. Soc.*, 2012 Feb 28:1–6. [Epub ahead of print].
  37. Ramadeen A., Laurent G., dos Santos C. et al. n-3 Polyunsaturated fatty acids alter expression of fibrotic and hypertrophic genes in a dog model of atrial cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 2010, 7 (4), 520–528.
  38. Laurent G., Moe G., Хи X. et al. Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids reduce atrial vulnerability in a novel canine pacing model. *Cardiovasc. Res.*, 2008, 77, 89–97.
  39. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 57, 870–879.
  40. Singer P., Wirth M. Can omega-3 polyunsaturated fatty acids reduce cardiac arrhythmias? Results of a clinical trial. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2004, 71, 153–159.



42. Sellmayer A., Witzgall H., Lorenz R., Weber P. Effects of dietary fish oil on ventricular premature complexes. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 76, 974–977.
43. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*, 1999, 354, 447–455.
44. GISSI-HF investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008, 372, 1223–1230.
45. Finzi A., Latini R., Barlera S. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillators: A substudy of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca (GISSI-HF) trial. *Am. Heart J.*, 2011, 161 (2), 338–343.
46. Leaf A., Albert C., Josephson M. et al., for the Fatty Acid Antiarrhythmia Trial Investigators. Prevention of fatal arrhythmias in high-risk subjects by fish oil n-3 fatty acid intake. *Circulation*, 2005, 112, 2762–2768.
47. Brower 1., Zock P., Camm A. et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia and death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the Study on Omega-3 Fatty Acids and Ventricular Arrhythmia (SOFA) randomized trial. *JAMA*, 2006, 295, 2613–2619.
48. Brouwer I., Raitt M., Dullemeijer C. et al. Effect of fish oil on ventricular tachyarrhythmia in three studies in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur. Heart J.*, 2009, 30 (7), 820–826.

### **БИОАНАЛОГИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ: СХОДСТВО В ОБМЕН НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ!**

Особенностью современного фармацевтического рынка является быстрое увеличение доли биотехнологических препаратов. Например, в марте 2009 года она составляла 17% от общего мирового фармацевтического рынка (за год объем продаж достиг 120 млрд долларов) [1]. Действующее вещество подобных препаратов получают или выделяют из биологического источника, в том числе с помощью рекомбинантной ДНК технологии, контролируемой экспрессии генов и/или синтеза моноклональных антител. Биологические лекарственные средства, которые включают в себя инсулины, гормон роста, интерфероны, эритропоэтины, низкомолекулярные гепарины (НМГ), моноклональные антитела, блокирующие эффекты различных цитокинов, и др., нашли широкое применение в различных областях медицины. В последние годы закончилось или заканчивается действие патентов на некоторые биологические лекарственные средства, в том числе НМГ, что позволяет фармацевтическим компаниям начать их воспроизводство. Однако, в отличие от низкомолекулярных лекарственных веществ, точно скопировать биологический препарат невозможно, что связано со сложностью его строения и процесса производства, поэтому в Европе воспроизведенные биологические лекарственные средства называют не дженериками, а биоаналогами (biosimilar drugs, в США -follow-on biological products). Этот термин предполагает, что воспроизведенный препарат похож на оригинальный, но не является его точной копией. В литературе последних лет дискутируются вопросы о том, могут ли воспроизведенные биологические лекарственные средства заме-

нить оригинальные препараты и как регулировать процессы их разработки и регистрации? Интересную точку зрения по этим вопросам высказал профессор L.Drouet из лаборатории тромбозов и атеросклероза Института сосудов и крови (Париж) [2]. В качестве примера автор выбрал антитромботическую терапию у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых НМГ эноксапарин по эффективности превосходил нефракционированный гепарин (НФГ). Основные положения этой публикации приводятся ниже.

#### **МОЖНО ЛИ СКОПИРОВАТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ГЕПАРИН?**

НМГ широко применяются в клинической практике для профилактики и лечения венозных тромбозов и легочных эмболий и лечения ОКС. НМГ представляют собой смесь природных гликозаминогликанов, выделенных из слизистой оболочки кишечника свиней. Эти полисахаридные цепочки подвергаются фракционированию и модификации химическим или ферментативным путем. Современные НМГ отличаются друг от друга по биохимическим и фармакологическим свойствам, что определяется особенностями процессов их производства. Эффективность и безопасность каждого НМГ по соответствующим показаниям были установлены в специальных клинических исследованиях, которые позволили также выбрать оптимальные дозы препаратов этой группы. Несколько лет назад в Азии и Латинской Америке появились первые биоаналоги НМГ, а недавно применение биоаналога эноксапарина было одобрено Американским агентством по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA).



Определение сходства между низкомолекулярными химическими веществами является сравнительно несложной задачей. Дженерики должны иметь одинаковое строение и эквивалентные оригинальному препарату активность и биодоступность. Подтвердить их сходство достаточно просто, так как низкомолекулярные вещества обладают хорошо известными фармацевтическими и фармакокинетическими свойствами, которые можно сравнить в исследовании биоэквивалентности. Однако те же критерии мало применимы к сложным биологическим препаратам, таким как НМГ, которые представляют собой неоднородную смесь молекул, обладающих различными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами. В этом случае значительно сложнее выбрать адекватные критерии биоэквивалентности биоаналога оригинальному НМГ.

Основная трудность заключается в отсутствии валидированных методов анализа фармакокинетических свойств каждой специфической комбинации полисахаридных цепочек, из которых состоят НМГ. Хотя клиническая эффективность и безопасность различных НМГ были установлены в клинических исследованиях, вклад определенной полисахаридной цепочки в их общую эффективность и безопасность мало изучен.

НМГ являются кофакторами антитромбина, который ингибирует фактор Ха и тромбин (II а) только в том случае, если длина полисахаридной цепочки НМГ достаточна (более 18 сахаридных остатков) для связывания с тромбином и дополнительно с антитромбином. Однако антикоагулянтное действие НМГ нельзя объяснить только анти-II а и анти-Ха активностью. В частности, они в большей или меньшей степени усиливали выделение ингибитора тканевого фактора, обладали прямыми антитромбоцитарными свойствами, оказывали действие на фибринолиз (воздействуя на баланс системы тканевого активатора плазминогена/ингибитора тканевого активатора плазминогена), адгезию и миграцию не только тромбоцитов, но и других клеток, например, полиморфноядерных нейтрофилов. Кроме того, НМГ оказывали действие на эндотелиальные клетки, подавляли активность протеаз, обладали противовоспалительным, антипролиферативным и антиметастатическим эффектами. Нельзя исключить, что эти эффекты НМГ, не связанные с их антикоагулянтной активностью, могут иметь клиническое значение.

У пациентов с ОКС эноксапарин превосходил нефракционированный гепарин (НФГ), а также другие НМГ по эффективности в профилактике ишемических тромботических осложнений. Преимущества эноксапарина были впервые установлены в лечении ОКС без подъема сегмента ST (нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q) [3], затем – в лечении ОКС со стойким подъемом сегмента ST, а также после первичной

ангиопластики [4]. С учетом установленных преимуществ эноксапарина перед НФГ он стал самым популярным препаратом этой группы в лечении ОКС. Как в европейских, так и в североамериканских клинических руководствах эноксапарин рекомендуется к применению для лечения ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST [5–8].

Учитывая серьезность прогноза у больных ОКС, необходимо, чтобы биоаналоги эноксапарина по эффективности и безопасности в лечении этого угрожающего жизни состояния не уступали оригинальному препарату. Можно ли быть в этом уверенным при применении копий НМГ, зарегистрированных на основании упрощенных биологических критериев? Некоторые из них не имеют клинического значения и в ряде случаев не позволяли дифференцировать различные НМГ. Было бы опасным делать вывод о том, что НМГ и их биоаналоги не отличаются друг от друга без полноценных сравнительных клинических исследований у пациентов с ОКС. Хотя основное внимание обычно уделяется эффективности, необходимо подтвердить и эквивалентную безопасность биоаналогов. НМГ обладают очень специфическими иммуноаллергическими свойствами, в частности могут вызывать тромбоцитопению, индуцированную гепарином [9]. Кроме того, загрязнение препарата другими веществами, в частности гиперсульфатированными хондроитинами или другими полисахарами в процессе экстракции, может быть причиной опасных иммунных реакций [10].

#### НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ И ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

В 1997 году в исследовании ESSENCE было показано, что лечение эноксапарином по сравнению с НФГ снижает риск комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инфаркт миокарда и повторный эпизод ишемии миокарда в течение первых 14 дней, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [3]. Через 2 года превосходство эноксапарина над НФГ по эффективности было подтверждено в исследовании TIMI 11B, проводившемся в Северной Америке [11]. Результаты этих исследований показали, что подкожное введение эноксапарина два раза в день более эффективно, чем непрерывная инфузия НФГ под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (аЧТВ). В последующем более высокая эффективность эноксапарина при ОКС была показана и в нескольких других исследованиях [4,12–14].

В то же время при изучении других НМГ (надропарина, далтепарина) в контролируемых клинических исследованиях была установлена только эквивалентная, а не более высокая эффективность по сравнению с НФГ [15]. Более высокую эффективность эноксапарина по сравнению с другими НМГ обычно объясняют повышенным коэф-



фициентом анти-Ха/анти-II а активности этого препарата, отражающим особенности распределения пентасахаридных цепочек гликозамино-гликанов.

Эта гипотеза проверялась в исследовании ARMADA [16], в котором были изучены маркеры активации циркулирующих клеток крови в качестве возможных предикторов ишемических осложнений и сопоставлены эффекты применения эноксапарина, далтепарина и НФГ. Первичной целью исследования было выделить биологические маркеры, которые ассоциируются с клиническими исходами. Как и ожидалось, по анти-Ха активности эноксапарин и далтепарин значительно превосходили НФГ и существенно не отличались друг от друга. Хотя исследование не обладало достаточной статистической силой, необходимой для сравнения клинических исходов при применении трех антикоагулянтов, тем не менее, выявленные тенденции соответствовали таковым в предыдущих исследованиях III фазы. Так, суммарная частота смерти, инфаркта миокарда и повторных ишемических эпизодов (комбинированная конечная точка, которая оценивалась в большинстве предыдущих исследований) составила 28% в группе НФГ, 19% в группе далтепарина ( $p=0,3$  по сравнению с НФГ) и 13% в группе эноксапарина ( $p=0,08$  по сравнению с НФГ). В подобном исследовании трудно установить однозначную корреляцию между биологическими показателями и клиническими исходами, тем не менее, полученные данные свидетельствовали о том, что разницу между НМГ по клинической эффективности нельзя объяснить только разницей в анти-Ха активности, а последняя сама по себе не позволяет предсказать риск развития ишемических осложнений через 1 месяц. С помощью многофакторного анализа было установлено, что маркеры активации эндотелия (такие как фактор Виллебранда) и тромбоцитов (такие как гликопротеины оболочки тромбоцитов, особенно GP Ib/IX) являются независимыми предикторами ишемических событий через 1 месяц. По сравнению с НФГ и далтепарином эноксапарин вызывал менее выраженную активацию тромбоцитов, что могло внести вклад в разницу клинической эффективности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что изучение только фармакокинетических и фармакодинамических параметров, отражающих единственное биологическое свойство НМГ, такое как анти-Ха активность, недостаточно для подтверждения терапевтической эквивалентности оригинального препарата и его биоаналога.

#### **ПОДХОДЫ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ К РЕГИСТРАЦИИ БИОАНАЛОГОВ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ**

После длительных научных и юридических консультаций с различными заинтересованными сторонами в июле 2010 года FDA одобрило к применению первый биоаналог эноксапарина, ко-

торый был зарегистрирован путем сокращенной процедуры, предусмотренной агентством для низкомолекулярных, а не биологических лекарственных препаратов [17]. В официальном заявлении FDA признало, что хотя действующее вещество эноксапарина еще окончательно не изучено, по мнению агентства, вывод о биоэквивалентности эноксапарина и его биоаналогов можно сделать на основании нескольких критериев, включая физико-химические свойства, источник гепарина и метод его деполимеризации, тип основного дисахарида определенных полисахаридных фрагментов, специфические последовательности олигосахаридов, результаты биологических и биохимических тестов, фармакодинамический профиль *in vivo*. Подобный подход регуляторного органа к такой сложной проблеме ставит вопрос о том, может ли применение биоаналога эноксапарина гарантировать в долгосрочном периоде то же соотношение польза/риск, которое было установлено в клинических исследованиях оригинального препарата.

Решение FDA о регистрации биоаналога эноксапарина на основании упрощенной процедуры отличается от подходов Европейского агентства по лекарствам (EMA, ранее EMEA) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). По мнению этих организаций, НМГ представляют собой слишком сложные биологические молекулы, поэтому их копии нельзя регистрировать на основании упрощенной процедуры, которая может использоваться в случае небольших синтетических молекул. В марте 2009 года EMEA опубликовало рекомендации по экспертизе биоаналогов НМГ [18], а в октябре 2009 года на сайте ВОЗ были приведены общие рекомендации для биологических молекул в целом [19].

В рекомендациях EMA и ВОЗ указывается на необходимость проведения клинических исследований III фазы с целью обоснования данных, включенных в досье на регистрацию биоаналога. Подобное требование отсутствовало в решении FDA о регистрации биоаналога эноксапарина. С клинической точки зрения наличие результатов сравнительного исследования III фазы имеет очень важное значение с учетом общих показаний к применению НМГ, особенно при ОКС, при котором эноксапарин имел преимущества перед другими НМГ и стандартным гепарином.

В целом позиция EMA по поводу НМГ заключается в следующем: (1) группа НМГ очень неоднородная; (2) механизм действия НМГ окончательно не установлен; (3) нет уверенности в том, что фармакодинамические показатели позволяют предсказать клиническую эффективность; (4) только клиническое исследование может подтвердить биоэквивалентность двух НМГ.

Позиция EMA совпадает с рекомендациями ВОЗ, которые предусматривают необходимость



проведения сравнительного клинического исследования с оригинальным биологическим препаратом. Биоаналог может быть зарегистрирован только на основании фармакокинетических и фармакодинамических данных без проведения крупных клинических исследований III фазы только в следующих случаях: (1) фармакокинетические и фармакодинамические свойства оригинального биологического препарата хорошо изучены; (2) известен по крайней мере один фармакодинамический показатель, который четко связан с эффективностью и может быть использован в качестве суррогатного показателя эффективности; (3) четко установлена связь между дозой и экспозицией, фармакодинамическим маркером (ами) и клинической эффективностью оригинального биологического препарата.

Эти простые критерии, позволяющие отказаться от исследований III фазы, не распространяются на анти-Ха или анти-II а активность или отношение анти-Ха/анти-II активности гепаринов. Более того, вклад других известных фармакологических свойств эноксапарина (таких как противовоспалительная и антипротеазная активность или менее выраженная активация тромбоцитов) в общую клиническую эффективность препарата невозможно адекватно оценить, так как этот вопрос недостаточно изучен в крупных клинических исследованиях. Нельзя исключить, что некоторые эффекты НМГ могут ассоциироваться с определенными полисахаридными цепочками, которые не образованы пентасахаридами, взаимодействующими с антитромбином. Если это соответствует действительности, то ни анти-Ха, ни анти-II а активность, ни коэффициент анти-Ха/анти-II а активности не позволят достоверно судить об этих свойствах препарата. Кроме того, представляется маловероятным, что фармакодинамические антикоагулянтные свойства НМГ позволят достаточно точно сравнить различные имеющиеся НМГ. Например, в Европейской фармакопее указано, что коэффициент анти-Ха/анти-II а активности эноксапарина может составлять от 3,3 до 5,3. С учетом большого диапазона этого показателя большинство современных НМГ можно считать биоэквивалентными эноксапарину. Однако данный диапазон превышает принятые границы в 80–120% (в отношении максимальной концентрации и площади под кривой), на основании которых определяют биоэквивалентность небольших молекул в соответствии с критериями FDA. Однако решение агентства о биоэквивалентности эноксапарина и биоаналога было принято именно на основании анти-Ха и анти-II а активности и коэффициента анти-Ха/анти-II а. Как уже указано выше, сравнение фармакодинамических свойств эноксапарина и его возможного биоаналога не должно ограничиваться только этими показателями, так как взаимодействие полисахаридных цепей имеет гораздо более сложную природу.

Чтобы объяснить увеличение риска кровотечений у некоторых пациентов, которым во время

ангиопластики вводили НФГ в виде болюса в дополнение к эноксапарину, было проведено фармакодинамическое исследование у здоровых добровольцев [20]. Это исследование показало, что антикоагулянтный эффект комбинированной терапии значительно превосходил ожидаемый от простого сложения антикоагулянтных эффектов эноксапарина (100 МЕ/кг два раза в день) и болюса НФГ (70 МЕ/кг). Выявленная антикоагуляция определялась независимо от срока между последней инъекцией эноксапарина (4, 6 или 10 ч) и введением болюса НФГ. Наиболее привлекательной гипотезой, объясняющей полученные данные, представляется обмен некоторыми полисахаридными цепочками между эноксапарином и эндогенными гликозаминогликанами оболочки клеток эндотелия сосудов. Когда вводится болюс НФГ (только 20% полисахаридных цепочек которого обладают активностью кофактора антитромбина) [21,22], входящие в его состав полисахаридные цепочки могут вытеснять связанные полисахаридные цепочки эноксапарина из эндотелия в кровь, что приводит к более выраженному антикоагулянтному действию, чем ожидалось от веществ, уже находящихся в крови. Это равновесие между циркулирующими в крови и связанными с эндотелием формами может объяснить длительность антикоагулянтного действия эноксапарина, которое трудно объяснить с позиций классической фармакокинетики. Взаимодействие между экзогенным эноксапарином и эндогенными гликозаминогликанами позволяет также понять другие важные эффекты эноксапарина, направленные на улучшение функции эндотелия: выделение ингибиторов свертывания (например, ингибитора тканевого фактора) или антитромбина, находящихся в полисахаридной оболочке эндотелия; увеличение биодоступности оксида азота и мобилизация сосудистой миелопероксидазы. Конфигурация полисахаридных цепочек эноксапарина определяет не только его антикоагулянтное действие, но, что возможно, даже более важно, и другие свойства, в том числе противовоспалительное, антиангиогенное и антиметастатическое действие [23]. Следует отметить, что одним из признаков старения сосудов является уменьшение полисахаридной оболочки клеток эндотелия, что может привести к изменению их обмена с экзогенными полисахарами НМГ и позволяет объяснить более высокую эффективность эноксапарина в профилактике венозных тромбозомболических осложнений у пациентов пожилого возраста [24,25] по сравнению с таковой синтетического пентасахарида [26]. Этим же может объясняться антиметастатический эффект эноксапарина, который отсутствует у синтетического пентасахарида.

Все указанные свойства зависят от строения полисахаридных цепей НМГ, а не только от коэффициента анти-Ха/анти-II а активности, который, в свою очередь, определяется особенностями биологического сырья и процесса деполимеризации. В случае эноксапарина процесс деполимеризации

отличается от такового других НМГ и приводит к специфической для эноксапарина модификации структуры гепарина. В фармакопее США указано, что в процессе производства эноксапарина образуются 1,6-ангидропроизводные в терминальном положении 15–25% полисахаридных цепей, что является хорошо известной характеристикой процесса деполимеризации. Нельзя исключить наличие других неизвестных специфических структурных изменений, которые также могут определять функциональные свойства полисахаридных цепей эноксапарина после завершения деполимеризации. В процессе производства небольшие изменения условий реакции (вариации температуры или pH) оказывают выраженное влияние на антикоагулянтное действие эноксапарина, а также на его антипротеазную активность. При снижении содержания 1,6-ангидропроизводных <10% отмечалось значительное снижение антикоагулянтной и антипротеазной активности НМГ. Следует подчеркнуть, что изменения активности зависят от метода ее количественного анализа. Если содержание 1,6-ангидроостатков увеличивается до 20–40%, то снижение антикоагулянтной активности, которую измеряли на основании аЧТВ или с помощью HepTest, наблюдалось в линейной части кривой зависимости эффекта от концентрации. Анти-II а активность, измеренная с помощью амидолитического теста, у эноксапарина, содержащего 40% ангидроостатков, была на 35% выше, чем у препарата без ангидроостатков, в то время как анти-Xa активность была всего на 7% ниже [27].

По мнению экспертов FDA, сходство биологического препарата и его аналогов должно подтверждаться не только эквивалентностью антикоагулянтной активности, но и результатами анализа 5 других критериев. Однако, по крайней мере два из них не являются обоснованными. Это, в частности, фармакокинетические и фармакодинамические исследования *in vitro* и *in vivo*, основывающиеся на измерении анти-Xa и анти-II а активности и коэффициента анти-Xa/анти-II а. В связи с этим остаются только 3 биохимических критерия, которые позволят дифференцировать эноксапарин от биоаналога. При этом характер сырья не является критерием, который позволяет отличить эноксапарин от других НМГ, зарегистрированных в США.

Недавно в сравнительном перекрестном исследовании у пациентов, находившихся на постоянном гемодиализе, были сопоставлены три НМГ–эноксапарин, надропарин и далтепарин. Надропарин, который не был зарегистрирован в США, по строению сходен с эноксапарином. Надропарин и эноксапарин увеличивают анти-Xa активность на 94 и 104 единицы, соответственно. При этом анти-II а активность двух препаратов составляет около 38 единиц, а коэффициент анти-Xa/анти-II а варьируется от 3 до 3,3 [28]. Эти показатели соответствуют критериям биоэквивалентности, используемым FDA при регистрации биоаналогов НМГ, хотя надропарин не был заре-

гистрирован в США. В клиническом исследовании через 10 минут после однократного введения эноксапарина в виде болюса 0,75 мг/кг наблюдалось значительно большее дозозависимое увеличение содержания ингибитора тканевого фактора и более значительное снижение содержания F1+2 про-тромбиновых комплексов по сравнению с двумя другими НМГ. Следует отметить, что отдаленные эффекты всех трех гепаринов на выделение ингибитора тканевого фактора существенно не отличались в течение трех 2-месячных периодов перекрестного исследования. Эти наблюдения согласуются с различной скоростью обмена полисахаридными цепочками между НМГ и эндотелием сосудов. Возможно, что терминальная почечная недостаточность, которой страдали обследованные пациенты, могла внести вклад в модификацию эндотелиальной оболочки и повышение чувствительности к обмену полисахарами по сравнению со здоровыми добровольцами или другими пациентами.

Полученные результаты заставляют поднять вопрос о роли фармакодинамических исследований у здоровых добровольцев, предполагающих один путь введения исследуемого препарата. Можно ли экстраполировать полученные в таких исследованиях данные на все клинические показания, типы патологий или на все дозы эноксапарина?

Эноксапарин применяют для профилактики венозных тромбозных осложнений у пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства и госпитализированных с острыми терапевтическими заболеваниями, для профилактики ишемических исходов у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, а после завершения исследования EXTRACT TIMI 25 [15] также у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. У больных инфарктом миокарда эноксапарин по сравнению с НФГ вызывал дополнительное снижение риска ишемических осложнений на 17%. Дозы и пути применения эноксапарина в этих клинических ситуациях отличаются. Например, после протезирования тазобедренного сустава эноксапарин вводят подкожно в суточной дозе 40 мг, в то время как при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST его назначают внутривенно в виде болюса 30 мг, а затем продолжают лечение в дозе 1 мг/кг подкожно два раза в день. Очевидно, что во всех указанных клинических ситуациях отмечается разная степень активации тромбоцитов, воспалительной реакции, отличаются уровни антитромбина плазмы и циркулирующего тканевого фактора.

При оценке возможности сравнения определенного НМГ и его потенциального биоаналога на основании только результатов фармакодинамического исследования у здоровых людей следует принимать во внимание несколько факторов. Во-первых, антикоагулянтные эффекты НМГ являются непрямыми и связаны с усилением действия естественных эндогенных ингибиторов анти-II а и



анти-Ха активности. В-вторых, определенные фармакодинамические эффекты НМГ проявляются только в контексте определенных патологических ситуаций. В-третьих, отдельные фармакодинамические свойства гепаринов отличаются в зависимости от пути введения. И, наконец, определенные эффекты, такие как влияние эноксапарина на уровень ингибитора тканевого фактора при диализе, могут быть кратковременными.

FDA для иллюстрации низкой информативности клинических исследований по сравнению с предложенными 5 критериями сослалось на результаты исследования A. Planes и соавт. [29]. В этом рандомизированном слепом исследовании не было выявлено достоверной разницы частоты венозных тромбозомболических осложнений при применении тинзапарина и эноксапарина после ортопедических операций. Однако профилактика подобных осложнений, по-видимому, не является достаточно чувствительной моделью при анализе эффективности НМГ. Более того, контраргументом может служить исследование EVET, в котором также сравнивали эноксапарин и тинзапарин, но у пациентов с ОКС [30]. Эноксапарин достоверно превосходил тинзапарин по эффективности в профилактике рецидива стенокардии, инфаркта миокарда и смерти через 7 дней (12 и 21% соответственно;  $p=0,015$ ). Преимущество эноксапарина сохранялось через 30 дней и оставалось достоверным через 6 месяцев [31].

Таким образом, ОКС представляет собой специфическую клиническую ситуацию, в которой всегда отмечалась более высокая эффективность эноксапарина по сравнению с другими НМГ. По этой причине представляется целесообразным проводить сравнительное клиническое исследование НМГ и их биоаналогов именно у пациентов с ОКС и не ограничиваться одним сравнительным фармакодинамическим исследованием у здоровых добровольцев, предполагающим изучение некоторых параметров, которые не связаны с клиническими результатами лечения.

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Помимо клинической эффективности необходимо тщательно анализировать безопасность биоаналогов. Связь между показателями фармакодинамики и частотой геморрагических осложнений убедительно не доказана. Нет ни одного исследования *in vitro* или *in vivo*, в котором предпринима-

лась бы попытка продемонстрировать биоэквивалентность двух НМГ на основании риска кровотечений. По мнению FDA выполнение 5 критериев биоэквивалентности, с одной стороны, и анализ примесей в исследованиях *in vivo* и *in vitro*, с другой стороны, позволят гарантировать сопоставимый риск развития тромбоцитопении 2 типа при применении биоаналога эноксапарина.

Образование комплексов между НМГ и тромбоцитарным фактором 4 (ТФ4), которое лежит в основе иммуноаллергического ответа, необходимо оценивать *in vitro* и *in vivo*, не ограничиваясь только количественными показателями или качественным анализом примесей. Например, недавно в клиническом исследовании у пациентов, получавших эноксапарин и один из его биоаналогов (Cutenox), не было выявлено разницы общих титров антител к комплексу гепарина-ТФ4 между двумя НМГ. Однако при типировании антител была отмечена более высокая частота образования IgG-антител у пациентов, получавших Cutenox [32].

**Заключение.** ОКС представляет собой особую клиническую ситуацию, при которой НМГ обладали неодинаковой эффективностью. Можно предположить, что существуют и другие подобные ситуации. Например, НМГ отличались по эффективности у пациентов с аномалиями вен, ассоциирующимися с локализованным внутрисосудистым свертыванием крови [33]. У пациентов с ОКС эноксапарин в различных исследованиях по эффективности превосходил другие НМГ. В связи с этим необходимо, чтобы регистрация биоаналога эноксапарина была возможной только при наличии сравнительного клинического исследования у пациентов с ОКС. Не следует ограничиваться фармакодинамическим исследованием у здоровых добровольцев, которое предполагает изучение параметров, не связанных с клиническим исходом лечения. Следует учитывать, что анти-II a, анти-Ха активность и коэффициент анти-Ха/анти-II a не являются единственными факторами, определяющими биологическую активность НМГ. Для подтверждения сопоставимого профиля безопасности оригинального препарата и биоаналогов необходимо не только изучение содержания примесей в биологическом продукте, но и тщательное сравнительное исследование [34]. Риск развития иммунных реакций выше всего при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения [35], что определяет целесообразность анализа безопасности в этой особой клинической ситуации.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. IMS Global Biologies Perspectives. Accurate Global Assessment of a Dynamic and Complex Niche Market. <http://www.imshealth.com>.
2. Drouet L. Low molecular weight heparin biosimilars: how much similarity for how much clinical benefit? *Target Oncol.*, 2012, Suppl. 1, S35–42.
3. Cohen M., Demers C., Gurfinkel E. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable



- coronary artery disease. Efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in Non- Q-Wave coronary events study group. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337 (7), 447–452.
4. Montalescot G., Cohen M., Goldstein P. et al. ATOLL An international randomized study comparing IV enoxaparin to IV UFH in primary PCI. ESC, Stockholm–Hotline session August 30, 2010. <http://www.escardio.org/congresses/esc-2010/congressreports/Pages/707-4-ATOLL.aspx>. 2010.
  5. Anderson J. et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of cardiology/ American heart association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50 (7), e157.
  6. Bassand J., Hamm C., Ardissino D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.*, 2007, 28 (13), 1598–1660.
  7. Kushner F., Hand M., Smith S. et al. 2009 Focused updates: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (updating the 2004 guideline and 2007 focused update) and ACC/AHA/SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention (updating the 2005 guideline and 2007 focused update) a report of the American College of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54 (23), 2205–2241.
  8. Van de Werf F. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the task force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European society of cardiology. *Eur. Heart J.*, 2008, 29 (23), 2909–2945.
  9. Walenga J., Prechel M., Jeske W., Bakhos M. Unfractionated heparin compared with low-molecular-weight heparin as related to heparin-induced thrombocytopenia. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2005, 11 (5), 385–391.
  10. Alban S., Luhn S., Schiemann S. et al. Comparison of established and novel purity tests for the quality control of heparin by means of a set of 177 heparin samples. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2011, 399 (2), 605–620.
  11. Antman E., McCabe C., Gurfinkel E. et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 1 IB trial. *Circulation*, 1999, 100 (15), 1593–1601.
  12. Antman E., Morrow D., McCabe C. et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (14), 1477–1488.
  13. Ferguson J., Califf R., Antman E. et al. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292 (1), 45–54.
  14. Gallo R., Steinhubl S., White H., Montalescot G. Impact of anticoagulation regimens on sheath management and bleeding in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention in the STEEPLE trial. *Catheter Cardiovasc. Interv.*, 2009, 73 (3), 319–325.
  15. Braunwald E., Antman E., Beasley J. et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36 (3), 970–1062.
  16. Montalescot G., Bal-dit-Sollier C., Chibedi D. et al. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and unfractionated heparin in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study). *Am. J. Cardiol.*, 2003, 91 (8), 925–930.
  17. FDA (2010) [http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket DrugSafety-InformationforPatientsand ProviderVucm220037.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety-InformationforPatientsandProviderVucm220037.htm). 2010.
  18. European Medicines Agency Committee for medicinal products for human use March 2009. Guidelines on non clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing low molecular weight heparin. [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guide-line/2009/09/WC500003927.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guide-line/2009/09/WC500003927.pdf). 2009.
  19. The World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). [http://www.who.int/entity/biologicals/areas/biological\\_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS\\_FOR\\_WEBj2APRIL20.2009](http://www.who.int/entity/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEBj2APRIL20.2009)
  20. Drouet L., Bal dit Sollier C, Martin J. Adding intravenous unfractionated heparin to standard enoxaparin causes excessive anticoagulation not detected by activated clotting time: results of the STACK-on to ENOXaparin (STACKENOX) study. *Am. Heart J.*, 2009, 158 (2), 177–184.
  21. Linhardt R., Gunay N. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin. Thromb. Hemost.*, 1999, 25 (Suppl. 3), 5–16.
  21. Rudolph T., Rudolph V., Wine A. et al. Liberation of vessel adherent myeloperoxidase by enoxaparin improves endothelial function. *Int. J. Cardiol.*, 140, 42–47.
  22. Samama M., Cohen A., Darmon J. et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely



- ill medical patients. Prophylaxis in medical patients with enoxaparin study group. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341 (11), 793–800.
23. Hull R., Schellong S., Tapson V. et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2010, 153 (1), 8–18.
  24. Cohen A., Davidson B., Gallus A. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ*, 2006, 332 (7537), 325–329.
  25. Jeske W., Neville B., Ma O- et al. Effect of 1,6-anhydrobicyclic ring structure on the pharmacokinetic behavior of low molecular weight heparin. *Blood*, 2004, 104: abstract 1868.
  26. Fareed J., Ma Q., Florian M. et al. Differentiation of low-molecular-weight heparins: impact on the future of the management of thrombosis. *Semin. Thromb.*
  27. *Hemost.*, 2004, 30 (Suppl. 1), 89–104.
  28. Planes A., Samama M., Lensing A. et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement—comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb. Haemost.*, 1999, 81 (1), 22–25.
  29. Michalis L., Katsouras C., Papamichael N. et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the EVET trial. *Am. Heart J.*, 2003, 146 (2), 304–310.
  30. Katsouras C., Michalis L., Papamichael N. et al. Enoxaparin versus tinzaparin in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: results of the enoxaparin versus tinzaparin (EVET) trial at 6 months. *Am. Heart J.*, 2005, 150 (3), 385–391.
  31. Ramaciotti E., Gomez M., Walenga J. et al. Differential immunogenic responses of branded and generic versions of low molecular weight heparins. *FASEB J. (Meeting Abstract Supplement)*, 2010, 24, 951–956.
  32. Mazoyer E., Enjolras O., Bisdorff A. et al. Coagulation disorders in patients with venous malformation of the limbs and trunk: a case series of 118 patients. *Arch. Dermatol.*, 2008, 144 (7), 861–867.
  33. Warkentin T., Greinacher A. Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2009, 8 (2), 129–144.
  34. Assmann A., Boeken U., Feindt P. et al. Heparin-induced thrombocytopenia type II after cardiac surgery: predictors and outcome. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 2010, 58 (8), 463–467.

## О ПОДХОДАХ К ВЫБОРУ АНТИАГРЕГАНТОВ ДЛЯ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

ЯВЕЛОВ И.С.

*Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова*

### РЕЗЮМЕ

#### О ПОДХОДАХ К ВЫБОРУ АНТИАГРЕГАНТОВ ДЛЯ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Явелов И.С.

Обсуждаются результаты исследования PLATO, в котором сравнивали эффективность и безопасность 12-месячной двойной антитромбоцитарной терапии тикагрелором/ацетилсалициловой кислотой или клопидогрелом/ацетилсалициловой кислотой у больных с острым коронарным синдромом.

**Ключевые слова.** Острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, тикагрелор, клопи-догрел.

В последнее десятилетие стало очевидным, что лечение больных с острым коронарным синдромом (ОКС) наиболее эффективно в тех случаях, когда с ранних сроков заболевания вместо монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК) используется сочетание как минимум двух антиагрегантов—АСК и блокатора рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов к аденозиндифосфату. Первоначально это было доказано при использовании клопидогрела, изученного в крупных контролируемых

клинических исследованиях у больных с ОКС без подъемов сегмента ST с разным риском неблагоприятного исхода при различных подходах к лечению заболевания, а также при тромболитической терапии и отсутствии реперфузионного лечения у пациентов с ОКС с подъемами сегмента ST [1–5]. Разностороннее изучение клопидогрела при ОКС было в основном закончено к 2005 году. В итоге сочетание АСК и клопидогрела стали рекомендовать к широкому применению при ОКС без подъ-

емов сегмента ST с 2002 года [6,7], при ОКС с подъемами сегмента ST—с 2008 года [8,9]. С этого времени анализируются сведения о результатах применения подобного сочетания лекарственных средств в повседневной врачебной практике [10–13].

В 2009 году было доказано, что существует возможность повышения эффективности двойной антитромбоцитарной терапии при ОКС путем замены клопидогрела на другие блокаторы рецепторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов к аденозиндифосфату—прасугрел или тикагрелор [14,15]. Однако для надлежащего применения новых подходов необходимо хорошо представлять, к кому относятся результаты клинических исследований и какого эффекта можно ожидать при применении данных лекарственных средств в широкой врачебной практике. Так, согласно накопленной доказательной базе, сочетание АСК с прасугрелом возможно только в случаях, когда в ранние сроки ОКС выполняется агентирование коронарных артерий, больной как минимум за 5 дней до этого не получал клопидогрел, ему в ближайшие 24–48 часов не проводилась тромболитическая терапия, он не нуждается в длительном приеме пероральных антикоагулянтов, не имеет инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе, а также при отсутствии других факторов, делающих нежелательным назначение прасугрела [14]. Прасугрел зарегистрирован в РФ, но в настоящее время в аптечную сеть не поступает. Поэтому подходы к его применению в этом сообщении рассматриваться не будут.

Наиболее широкие показания при ОКС имеет тикагрелор, ожидаемые клинические эффекты которого были в основном установлены в крупном плацебо-контролируемом исследовании PLATO. В него были включены 18624 больных, рандомизированных в 862 лечебных учреждениях из 43 стран [15].

**Результаты исследования PLATO. Особенности контингента изученных больных.** Представление о том, к кому относятся и не относятся результаты исследования PLATO, можно составить, анализируя критерии включения и невключения в это клиническое испытание [15,16].

**Критерии включения.** В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше в первые сутки после возникновения затяжного (как минимум 10-минутного) ангинозного приступа в покое (рис. 1). При появлении стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКС с подъемами сегмента ST) необходимым условием включения в исследование было намерение выполнить первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Однако среди 8430 проанализированных больных коронарная ангиография не проводилась у 1380, в первые 12 часов после рандомизации ЧКВ не было выполнено у 2991 человека, а в период госпита-

лизации—у 2272 [17]. Сведений об исходах у большинства пациентов, оставшихся без реперфузионного лечения, найти не удалось. Известно только, что в 886 случаях диагноз инфаркта миокарда (ИМ) с подъемами сегмента ST был установлен только при выписке, и в этой подгруппе больных основной результат сопоставления влияния клопидогрела и тикагрелора на суммарную частоту сосудистой смерти, ИМ и инсульта соответствовал полученному в исследовании в целом. Таким образом, данное клиническое исследование не позволяет судить о роли тикагрелора у больных с ОКС с подъемами сегмента ST, которым проводится тромболитическая терапия. Нельзя также с уверенностью распространить его результаты на пациентов, которые остались без реперфузионного лечения.

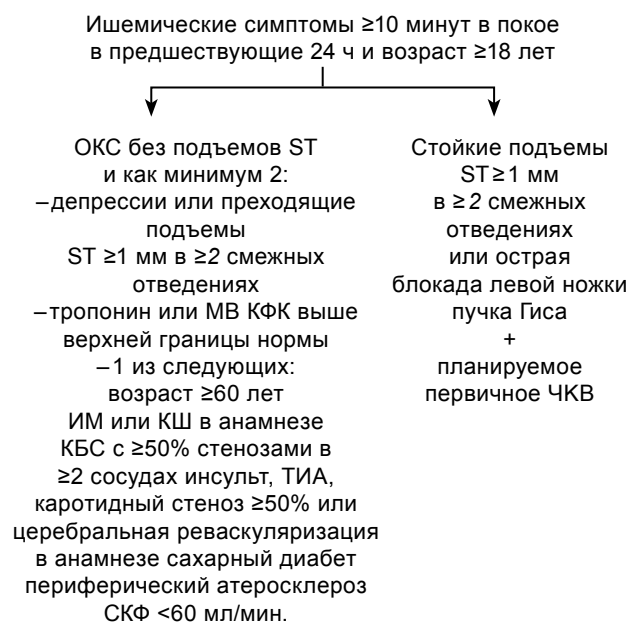


Рис. 1. Критерии включения в исследование PLATO [15,16]

У пациентов с ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ необходимым условием включения в исследование было наличие как минимум двух дополнительных факторов, свидетельствующих о повышенном риске неблагоприятного исхода заболевания (смерти или ИМ). Таким образом, в данном клиническом исследовании могли принять участие только больные с ОКС без стойких подъемов сегмента ST, у которых имелся умеренный и высокий риск неблагоприятного исхода согласно современным неинвазивным критериям оценки прогноза заболевания. Соответственно, судить о сравнительной эффективности и безопасности сочетания АСК с клопидогрелом или тикагрелором (и целесообразности замены клопидогрела на тикагрелор) при ОКС без подъемов сегмента ST у больных с достаточно благоприятным ожидаемым течением заболе-

вания (низким риском неблагоприятных исходов) нельзя.

*Критерии не включения*

- Противопоказания к назначению изучаемых препаратов (гиперчувствительность, умеренное или тяжелое заболевание печени, активное или тяжелое заболевание печени, активное кровотечение или кровотечение в анамнезе, крупная операция в ближайшие 30 суток).
- Невозможность отменить пероральные антикоагулянты.
- Тромболитическая терапия: планируемая или в предшествующие 24 ч.
- Повышенный риск осложнений, связанных с брадикардией (например, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени или обмороки, возможно связанные с брадикардией, в анамнезе, если не установлен искусственный водитель ритма [18]).
- ОКС как острое осложнение ЧКВ или ЧКВ до приема первой дозы исследуемого препарата.
- Потребность в гемодиализе.
- Клинически значимые тромбоцитопения или анемия (по усмотрению исследователя).
- Беременность или лактация.
- Любое состояние, повышающее риск недостаточной приверженности к лечению.
- Лечение сильными ингибиторами СYP3A («коназолы», кларитромицин, ритонавир, употребление более 1 л грейпфрутового сока в день и другие), субстратами СYP3A с узким терапевтическим индексом (хинидин, циклоспорин) или сильными индукторами СYP3A (рифампицин, фенитоин, карбамазепин).

Не все приведенные факторы включены в список противопоказаний к применению тикагрелора при ОКС, однако очевидно, что у подобных больных сведения об ожидаемых клинических эффектах этого препарата ограничены или отсутствуют.

*Порядок проведения исследования* (рис. 2). В исследовании сравнивали эффективность и безопасность АСК/клопидогрела и АСК/тикагрелора в течение 1 года. Соответственно, его результаты не дают основания судить о возможности монотерапии тикагрелором. Способ применения клопидогрела был максимально приближен к повседневной врачебной практике – препарат мог использоваться до включения в исследование (в этом случае его у части больных в дальнейшем заменяли на тикагрелор); начальная доза могла составлять от 75 мг (у больных, принимавших препарат в последние 5 дней) до 300 и 600 мг (при планируемом ЧКВ). В качестве первичной конечной точки, характеризующей эффективность, оценивали сумму случаев сосудистой смерти, ИМ или инсульта за 1 год. В качестве первичной конечной точки, характеризующей безопасность, определяли частоту крупных кровотечений за 1 год. При

анализе частоты последних учитывали более широкий спектр осложнений, чем это предусмотрено в распространенных критериях TIMI и GUSTO. В частности, к крупным относили кровотечения, которые приводили к необратимой инвалидизации.



*Рис. 2. Ход исследования PLATO [15]*

*Проводимое лечение.* Клопидогрел и тикагрелор как дополнение к АСК сравнивали у больных, получавших современное медикаментозное лечение ОКС. Так, в ранние сроки заболевания вводили антикоагулянты, блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa применяли у 26% больных, β-адреноблокаторы – у 89%, ингибиторы АПФ – у 75%, блокаторы рецептора ангиотензина II – у 12%, статины – у 89%.

Первоначально инвазивное лечение планировали у 13408 (72%) больных. В итоге коронарную ангиографию в период начальной госпитализации выполнили в 81% случаев, ЧКВ – у 61% больных, операцию коронарного шунтирования – у 4,5%. За 1 год частота выполнения ЧКВ составила 64%, коронарного шунтирования – 10%. Таким образом, очевидно, что результаты исследования PLATO получены в условиях преобладания инвазивного подхода к лечению ОКС.

Следует учитывать, что ЧКВ в исследовании PLATO в 94% случаев представляло собой стентирование коронарных артерий. Соответственно, именно данное вмешательство подразумевают при обсуждении возможности использования тикагрелора вместо клопидогрела для инвазивного лечения ОКС.

*Основные результаты исследования PLATO*

*Эффективность.* В группе больных, рандомизированных в группу сочетания АСК с тикагрелором, суммарный относительный риск сосудистой смерти, ИМ или инсульта по сравнению с группой сочетания АСК с клопидогрелом был ниже на 16%, что соответствовало предотвращению 19 неблагоприятных исходов.

гоприятных исходов на каждые 1000 леченных за год пациентов (табл. 1). Аналогичная закономерность отмечалась для ИМ, сосудистой смерти, общей смертности, а также при учете случаев тромбоза коронарных стентов. Существенных различий частоты инсульта между группами не было. При анализе кривых накопления суммы неблагоприятных исходов оказалось, что положительное воздействие на исходы заболевания отмечалось через 1 месяц после начала лечения и продолжало нарастать на протяжении последующих 11 ме-

сяцев (рис. 3). Аналогичный результат был получен при анализе случаев ИМ и сосудистой смерти. Это свидетельствует о том, что польза от замены клопидогрела на тикагрелор в составе двойной антитромбоцитарной терапии увеличивается со временем и максимальна в случаях, когда продолжительность лечения достигает 12 месяцев. Очевидно также, что это еще один аргумент в пользу достаточно длительного применения АСК в сочетании с блокатором рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов к аденозиндифосфату.

Таблица 1

АСК, клопидогрел и тикагрелор при ОКС: результаты исследования PLATO [15]

Исходы за 1 год	АСК + клопидогрел	АСК + тикагрелор	ΔOP	P
Сосудистая смерть, ИМ или инсульт*	11,7%	9,8%	-16%	<0,001
• сосудистая смерть	5,1%	4,0%	-21%	0,001
• ИМ	6,9%	5,8%	-16%	0,005
• инсульт	1,3%	1,5%		нд
Общая смертность	5,9%	4,5%	-22%	<0,001
Несомненный тромбоз стента	1,9%	1,3%	-33%	0,009
Возможный, вероятный или несомненный тромбоз стента	3,8%	2,9%	-23%	0,01
Крупные кровотечения (критерии PLATO)*	11,2%	11,6%		нд
• смертельные внечерепные	0,3%	0,1%		0,03
• смертельные внутричерепные	0,01%	0,1%		0,02
• не связанные с КШ	3,8%	4,5%	+ 19%	0,03
• связанные с КШ	7,9%	7,4%		нд

Примечание: \*первичная конечная точка. КШ – коронарное шунтирование, OP – относительный риск.

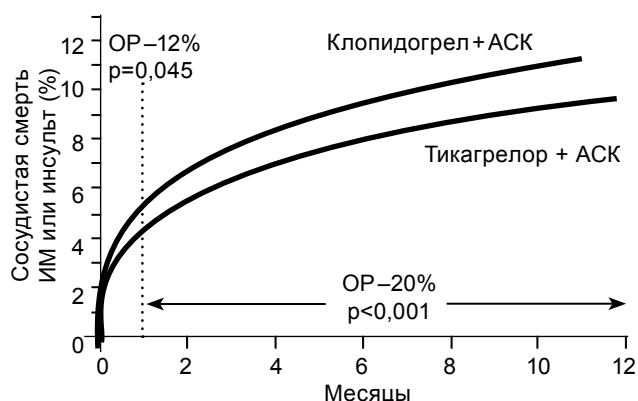


Рис. 3. Основной результат исследования PLATO [15]

**Безопасность.** Частота крупных кровотечений в двух группах больных существенно не различалась (табл. 1). При более детальном анализе оказалось, что при лечении тикагрелором отмечалось увеличение риска кровотечений, не связанных с операцией коронарного шунтирования, на 19% ( $p=0,03$ ). Этот эффект уравнивался тенденцией к более редкому возникновению крупных

кровотечений, связанных с выполнением коронарного шунтирования. Кроме того, при лечении тикагрелором несколько чаще развивались внутричерепные кровотечения (0,3% против 0,2% в группе клопидогрела;  $p=0,06$ ), в особенности смертельные (0,1% против 0,01%, соответственно;  $p=0,02$ ). С другой стороны, в этой группе была ниже частота смертельных кровотечений другой локализации (0,1% против 0,3%, соответственно;  $p=0,03$ ). В итоге статистически значимых различий частоты смертельных и смертельных или угрожающих жизни кровотечений между группами не было. Однако следует учитывать, что в данном случае речь идет о достаточно редких событиях, когда результат анализа конечных точек не является достаточно надежным и не позволяет исключить влияние случайности.

По совокупным данным замена клопидогрела на тикагрелор в составе двойной антитромбоцитарной терапии за 1 год способствует предотвращению 11 случаев ИМ, 11 случаев сосудистой смерти и 9 случаев смерти от любой причины ценной дополнительного возникновения 7 крупных кровотечений, не связанных с операцией коронар-

ного шунтирования, и 1 смертельного внутричерепного кровотечения (рис. 4). Очевидно, что в целом при надлежащем отборе больных ожидаемая польза заметно перевешивает риск клинически значимых кровотечений. Тем не менее, у пациентов с высоким риском серьезных геморрагических осложнений или неблагоприятными ожидаемыми

последствиями кровотечения приведенные данные могут стать основанием для применения в дополнение к АСК клопидогрела или отказа от двойной антитромбоцитарной терапии в принципе. В частности, геморрагический инсульт в анамнезе является противопоказанием к применению тикагрелора [19–21].

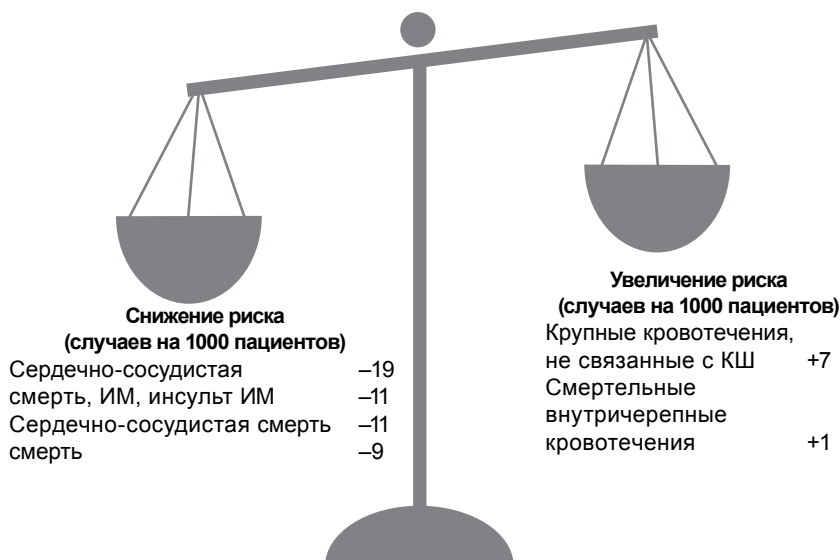


Рис. 4. Соотношение пользы и риска при замене клопидогрела на тикагрелор в лечении ОКС по данным исследования PLATO [15].

Анализ частоты возникновения крупных кровотечений при выполнении операции коронарного шунтирования показал, что статистически значимых различий частоты подобных осложнений между двумя группами при отмене препаратов (и переходе на монотерапию АСК) за  $\leq 1$ , 1–2, 2–3, 3–4, 4–5, 5–6 и  $> 6$  дней до операции не было [22]. Поэтому, как и при использовании клопидогрела, регулирующие инстанции предписывают отменять тикагрелор за 7 дней до плановой операции, если во время нее антиагрегантный эффект нежелателен [20, 21]. Вместе с тем в случаях, когда коронарное шунтирование выполняли в течение суток после приема препаратов, объем отделяемого по дренажу после операции у пациентов, получавших тикагрелор, был больше, чем у пациентов группы сравнения. Начиная со второго дня после отмены, подобного различия не наблюдали. Таким образом, при применении тикагрелора и необходимости крупной операции в ближайшие сутки после приема препарата следует быть готовым к более выраженной кровопотере, чем при лечении клопидогрелом.

В группе больных, получавших АСК в сочетании с тикагрелором, в исследовании PLATO чаще отмечали возникновение одышки (14,5% против 8,7% в группе сравнения;  $p < 0,001$ ) [23]. Одышка при лечении тикагрелором чаще возникала в первую неделю заболевания, обычно продолжалась

не более недели, была тяжелой в 0,4% случаев и достаточно редко становилась причиной преждевременного прекращения приема препарата (0,9% среди всех больных, получавших тикагрелор, и 5,9% среди больных, жаловавшихся на одышку при приеме тикагрелора). В большинстве случаев удавалось найти «банальную» причину одышки (сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и др.). Существенных различий частоты таких причин между группами клопидогрела и тикагрелора не было. «Необъяснимая» одышка отмечалась у 20,1% больных группы клопидогрела и 27,3% пациентов группы тикагрелора. Наличие одышки не сказывалось на клиническом преимуществе тикагрелора перед клопидогрелом. По имеющимся данным одышка, возникающая при использовании тикагрелора, не связана с нарастанием сердечной недостаточности, появлением выраженной брадикардии или чрезмерным накоплением препарата в крови [23].

Кроме того, при изучении 199 больных, включенных в исследование PLATO, не было выявлено неблагоприятного воздействия тикагрелора на функцию легких [24]. Поэтому при возникновении одышки у больного с ОКС, принимающего тикагрелор, стоит в первую очередь думать о нарастании сердечной недостаточности или иных «обычных» сердечных и внесердечных причинах этого симптома. Судя по всему, одышка, связанная с



приемом тикагрелора, причины которой в настоящее время не ясны, представляет собой доброкачественный феномен. Соответственно, разумно продолжить лечение тикагрелором, если только одышка не является тяжелым и неприемлемым ощущением для больного.

При 7-суточном мониторинговании ЭКГ, выполненном у части больных в исследовании PLATO, в первую неделю после рандомизации паузы в работе сердца длительностью  $\geq 3$  с (в основном бессимптомные, синоатриального происхождения и ночные) отмечены у 3,6% пациентов, получавших клопидогрел, и 5,8% больных, получавших тикагрелор ( $p=0,01$ ) [18]. При повторном длительном мониторинговании ЭКГ через 1 месяц частота этих событий уменьшилась, а достоверное различие между группами исчезло (1,7% и 2,1% соответственно;  $p=0,52$ ). По частоте установки искусственного водителя ритма сердца, обмороков, брадикардии и блокад группы существенно не различались. Таким образом, паузы в работе сердца, возникавшие в основном за счет угнетения функции синоатриального узла, в основном были преходящими и обычно не создавали клинических проблем, оставаясь феноменом, выявленным при специальном дополнительном обследовании. Вместе с тем следует учитывать, что в данное клиническое исследование не включали больных с повышенным риском осложнений, связанных с брадикардией (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2–3 степени или документированное синкопе, возможно связанное с брадикардией, в анамнезе, если не установлен искусственный водитель ритма). Однако регулирующие инстанции рассматривают эти состояния не как противопоказания к лечению тикагрелором, а как основание для его применения с осторожностью [19–21]. Очевидно, клиническое значение данного эффекта тикагрелора у больных с высоким риском брадикардии будет уточняться после начала широкого использования препарата.

При применении тикагрелора в исследовании PLATO отмечалось повышение уровня мочевой кислоты и креатинина в крови (было выявлено через 1 месяц после начала приема препарата, сохранялось на протяжении всего года, уменьшалось или исчезало в пределах месяца после отмены) [15]. При этом повышение уровня мочевой кислоты выше верхней границы нормы отмечено у 22% больных, о нежелательных явлениях на фоне гиперурикемии сообщалось в 0,5% случаев. В целом, эти события встречались примерно в два раза чаще, чем при лечении клопидогрелом. В настоящее время регулирующие инстанции не рекомендуют применять тикагрелор при гиперурикемической нефропатии (в качестве

превентивной меры), а при исходной гиперурикемии или подагрическом артрите в анамнезе предлагают использовать препарат с осторожностью [20, 21]. Увеличение уровня креатинина в крови более 30% отмечалось в 25,5% случаев, более 50% – в 8,3% случаев и встречалось чаще, чем при лечении клопидогрелом. Выраженное повышение уровня креатинина чаще наблюдалось у больных в возрасте 75 лет и старше, при наличии тяжелой почечной недостаточности, одновременном применении антагонистов рецептора ангиотензина II. В настоящее время у этих категорий больных тикагрелор рекомендуют использовать с осторожностью. Во всех случаях через 1 месяц после начала лечения следует оценивать функцию почек.

В целом частота преждевременного прекращения приема тикагрелора из-за побочных проявлений была несколько выше, чем клопидогрела (7,4% и 6,0%, соответственно;  $p<0,001$ ) [15].

Применению тикагрелора может препятствовать ряд лекарственных взаимодействий. Так, противопоказано сочетать препарат с сильными ингибиторами цитохрома P450 3A4 (кетоконазолом, кларитромицином, ритонавиром, атазанавиром); не рекомендуется сочетать тикагрелор с сильными индукторами цитохрома P450 3A4 (рифампицином, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом), а также симвастатином и ловастатином в дозах более 40 мг/сут [20,21]. С осторожностью предлагают применять тикагрелор в сочетании с дигоксином, сильными ингибиторами гликопротеина P (верапамил, хинидином, циклоспорин).

Таким образом, некоторые специфические побочные эффекты и лекарственные взаимодействия, свойственные тикагрелору, могут ограничить его применение при ОКС. Результаты исследования PLATO свидетельствуют о том, что неблагоприятные эффекты возникают сравнительно редко и обычно не сильно выражены, однако распространенность, тяжесть и значение нежелательных явлений, связанных с тикагрелором, в широкой врачебной практике еще предстоит выяснить.

#### *Анализ подгрупп в исследовании PLATO*

При принятии решения о целесообразности замены клопидогрела на тикагрелор в составе двойной антитромбоцитарной терапии ОКС в повседневной врачебной практике врач должен решить, насколько конкретный больной похож на пациентов, изученных в исследовании PLATO, и в какой степени на него можно перенести результат сопоставления клопидогрела и тикагрелора в этом клиническом исследовании. Такую, более детальную, информацию обычно получают при анализе подгрупп.

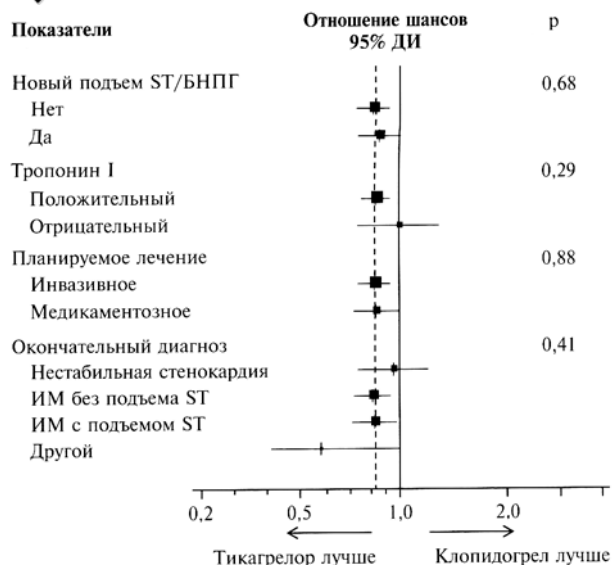


Рис. 5. Исследование PLATO: результаты анализа первичной конечной точки в подгруппах [15]. БНПГ – блокада ножки пучка Гиса.

Основные результаты исследования были аналогичными у больных с ОКС с подъемами и без подъемов сегмента ST; в случаях, когда с самого начала исследования планировали инвазивный или неинвазивный подход к лечению заболевания; у больных, которые в итоге получали неинвазивное лечение; при выполнении операции шунтирования коронарных артерий; при нормальной и нарушенной функции почек; у больных сахарным диабетом (вне зависимости от лечения инсулином и уровня гликированного гемоглобина) и без него (рис. 5) [15,17, 22,25-28]. Наиболее выраженное снижение общей и сосудистой смертности в группе тикагрелора отмечалось у больных, которым на фоне начатого лечения антиагрегантами была выполнена операция коронарного шунтирования [22]. При планируемом инвазивном подходе к ведению больных эти намерения осуществились в большинстве случаев (коронарная ангиография была выполнена у 97% больных). При этом результаты сравнения эффективности клопидогрела и тикагрелора у больных ОКС с подъемами и без подъемов сегмента ST не отличались [28]. В случаях, когда первоначально планировалось неинвазивное ведение больных (в абсолютном большинстве имевших ОКС без подъемов сегмента ST), у многих пациентов в последующем была выполнена реваскуляризация миокарда [25]. Соответственно, речь идет скорее о менее инвазивном (или о более избирательном инвазивном) подходе к раннему лечению ОКС без подъемов сегмента ST. Проанализирована также ретроспективно выделенная подгруппа из 3948 больных, которые вне зависимости от первоначальных намерений получали

неинвазивное лечение в стационаре. В этой подгруппе результат сопоставления клопидогрела и тикагрелора (влияние на сумму случаев сосудистой смерти, ИМ и инсульта) также соответствовал полученному в исследовании в целом.

При анализе подгрупп следует учитывать его ограничения, включая заведомо меньший объем выборки и отсутствие уверенности в сбалансированности контингентов больных, получавших клопидогрел и тикагрелор, по основным факторам, оказывающим воздействие на прогноз. Однако с другой стороны, похожие результаты сопоставления клопидогрела и тикагрелора у разных категорий больных при различных подходах к лечению пока не дают оснований утверждать, что в какой-либо из подгрупп ожидаются эффекты, существенно отличающиеся от таковых в исследовании в целом.

Тем не менее, создается впечатление, что преимущество тикагрелора перед клопидогрелом по эффективности наиболее очевидно у больных с повышенным уровнем сердечного тропонина (и, соответственно, установленным диагнозом инфаркта миокарда), в то время как при нестабильной стенокардии оно существенно меньше или отсутствует (рис. 5) [15]. Однако это различие не было статистически значимым, т.е. не является несомненным, хорошо установленным фактом и пока представляет собой не более чем впечатление.

При анализе больных, у которых планировалось инвазивное лечение, оказалось, что преимущество тикагрелора перед клопидогрелом по влиянию на сумму случаев сосудистой смерти, ИМ или инсульта сохраняется при предварительном применении клопидогрела в дозах до 600 мг и как минимум 600 мг. Это свидетельствует о возможности повышения эффективности лечения при переходе на тикагрелор у больных, до этого получавших клопидогрел. При анализе подгруппы больных с ОКС с подъемами сегмента ST создается впечатление, что преимущество тикагрелора перед клопидогрелом существенно меньше или отсутствует в случаях, когда больной не получал нагрузочные дозы клопидогрела до рандомизации (и впервые принял тикагрелор за очень короткий срок до первичного ЧКВ со стентированием коронарной артерии). Соответственно, это может служить аргументом в пользу как можно более раннего (догоспитального) использования блокаторов рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов в случаях, когда при ОКС с подъемами сегмента ST планируется первичное ЧКВ, будь то нагрузочная доза клопидогрела или тикагрелора. Причем у пациентов, получивших нагрузочную дозу клопидогрела, есть основания в стационаре перейти на тикагрелор (дав нагрузочную дозу этого препарата до вмешательства).

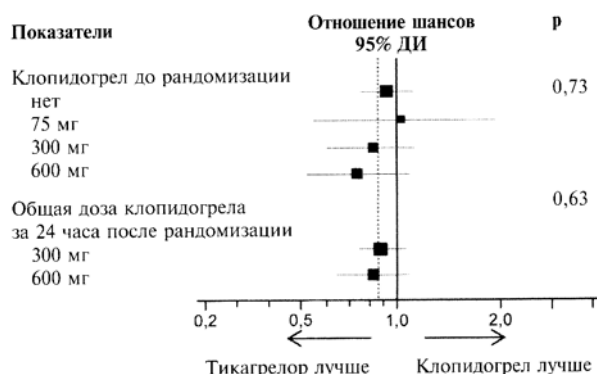


Рис. 6. PLATO: сравнение эффективности сочетания АСК с клопидогрелом или тикагрелором и предварительное использование клопидогрела при планируемом первичном ЧКВ (анализ первичной конечной точки) [17].

При заранее запланированном анализе подгрупп в исследовании PLATO выяснилось, что в отличие от других регионов мира в Северной Америке не были выявлены преимущества тикагрелора перед клопидогрелом по влиянию на сумму случаев сосудистой смерти, ИМ или инсульта (напротив, тенденция была противоположной) [15, 29]. Углубленное изучение этого феномена позволило высказать две наиболее вероятных гипотезы, объясняющих подобную находку, – влияние случайности (неизбежное при анализе результатов в подгруппах, особенно если они немногочисленны) и длительное применение более высоких доз АСК в США. Так, в США в исследование были включены всего 1413 больных, а в 61% случаев использовались дозы АСК  $\geq 300$  мг. Причины, по которым высокие дозы АСК могут уменьшать клинический эффект тикагрелора, в настоящее время не ясны. Предполагается возможность неблагоприятного воздействия снижения синтеза простациклина при применении повышенных доз АСК, теоретически способных противодействовать антитромботическому эффекту тикагрелора. С другой стороны, частота неблагоприятных исходов у больных, получавших клопидогрел в сочетании с различными дозами АСК, существенно не различалась, поэтому предположение о возможном увеличении эффективности клопидогрела в комбинации с повышенной дозой АСК кажется мало-реальным. Как бы то ни было, в настоящее время при применении тикагрелора после однократного приема нагрузочной дозы АСК рекомендуют ограничиться суточной дозой 75–100 мг (США) или 75–150 мг (Евросоюз) [19, 20]. Однако, несмотря на наличие официальной точки зрения, дискуссия о причинах несовпадения результатов исследования PLATO в разных регионах и странах продолжается [30].

### ВЫБОР АНТИАГРЕГАНТОВ ДЛЯ ДВОЙНОЙ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОКС

Исследование PLATO стало основанием для одобрения тикагрелора регулирующими инстанциями в качестве средства лечения ОКС и включения этого препарата в современные клинические рекомендации по ведению больных с ОКС. В соответствии с результатами исследования PLATO тикагрелор может использоваться только в составе двойной антитромбоцитарной терапии (в сочетании с АСК). Кроме того, при отсутствии противопоказаний и ряда ограничений, указанных выше, он предпочтительнее клопидогрела при ОКС без стойких подъемов сегмента ST у больных с умеренным и высоким риском неблагоприятных исходов заболевания, а также при планируемом первичном ЧКВ (со агентированием) у больных с ОКС со стойкими подъемами сегмента ST (табл. 2). При этом переход на тикагрелор оправдан и у больных, уже получающих клопидогрел. В остальных случаях (при ОКС без подъемов сегмента ST у больных с низким риском неблагоприятных исходов, при других подходах к реперфузионному лечению ОКС с подъемами сегмента ST) это лекарственное средство надлежащим образом не изучено.

Таблица 2

#### Клопидогрел и тикагрелор при остром коронарном синдроме

Контингент больных	Клопидогрел	Тикагрелор
ОКС без подъемов ST низкий риск неблагоприятного исхода	+	Не изучен
умеренный и высокий риск неблагоприятного исхода	+	++ (только с АСК)
ОКС с подъемами ST планируемое первичное ЧКВ	+	++ (только с АСК)
тромболитическая терапия	+	Не изучен
без реперфузионного лечения	+	Не изучен
Монотерапия	+	Не изучен
Сочетание с пероральными антикоагулянтами	+	Не изучен
Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий	+(с АСК)	Не изучен

В отличие от клопидогрела, нет также сведений о применении тикагрелора в качестве монотерапии (без одновременного приема АСК), в сочетании с пероральными антикоагулянтами и, а также о роли сочетания АСК с тикагрелором при неклапанной фибрилляции предсердий у больных, нуждающихся в профилактике инсульта. Соответственно, во всех этих ситуациях единственным блокатором рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов к аденозиндифосфату, пригодным для широкого клинического использования, остается клопидогрел.



Тикагрелор необходимо принимать чаще (2 раза в сутки), чем клопидогрел (1 раз в сутки). Показано, что при пропуске очередной дозы тикагрелора ко времени приема следующей дозы препарата (т.е. через сутки) ожидаемая степень угнетения агрегации тромбоцитов в ответ на аденозиндифосфат в концентрации 20 мкмоль/л станет аналогичной клопидогрелу в дозе 75 мг. При продолжающемся пропуске очередных доз, со вторых суток угнетение АДФ-индуцированной агрегации убывает сильнее, чем при тех же сроках отмены клопидогрела [31]. Соответственно, результаты лечения тикагрелором в повседневной врачебной практике могут в большей степени, чем у клопидогрела, зависеть от приверженности к лечению. Значимость этих предварительных соображений можно будет проверить только после начала широкого использования тикагрелора.

Пока отмечено, что указанные особенности постепенного прекращения антитромбоцитарного эффекта заметно не сказались на частоте кровотечений при операции коронарного шунтирования, выполняемой в первую неделю после отмены препаратов.

**Заключение.** Двойная антитромбоцитарная терапия—стандартный компонент лечения больных с ОКС при отсутствии противопоказаний. При этом доказательная база сочетания АСК и клопидогрела охватывает практически весь спектр клинических проявлений заболевания и подходов к ведению больных, а сведения об эффективности и безопасности подобного сочетания лекарственных средств получены как в рамках специально спланированных крупных клинических исследований, так и в повседневной врачебной практике. Добавление к АСК новых блокаторов P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов к аденозиндифосфату позволяет повысить эффективность лечения ОКС, однако их использование возможно не у всех подобных больных. Соответственно, при выборе антиагреганта для проведения двойной антитромбоцитарной терапии следует учитывать его изученность в конкретной клинической ситуации, наличие противопоказаний, а также известные сведения о безопасности (ожидаемую частоту побочных проявлений и их значение для данного больного).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345, 494–502.
2. Fox K., Mehta S., 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.
3. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al., for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. 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.
4. Sabatine M., Cannon C. Gibson C. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 352, 1179–1189.
5. COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. *Lancet*, 2005, 366, 1607–1621.
6. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation*, 2002, 106, 1893–1900.
7. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2002, 23, 1809–1840.
8. 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. *JACC*, 2008, 51, 210–247.
9. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.*, 2008, 29, 2909–2345.
10. Ho P., Peterson E., Wang L. et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. *JAMA*, 2008, 299, 532–539.
11. Boggon R., van Staa T., Timmis A. et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction—a hospital registry-primary care linked cohort (M1NAP-



- GPRD). *Eur. Heart J.*, 2011, doi:10.1093/eurheartj/ehr34010.
12. Roy P., Bonello L., Torguson R. et al. Impact of “nuisance” bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am. J. Cardiol.*, 2008, 102, 1614–1617.
  13. Ben-Dor I., Torguson R., Scheinowitz M. et al. Incidence, correlates, and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am. Heart J.*, 2010, 159, 871–875.
  14. Wiviott S., Braunwald E., McCabe C et al. for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 2001–2015.
  15. Wallentin L., Becker R., Budaj A. et al. for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, 1045–1057.
  16. James S., Akerblom A., Cannon C. et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am. Heart J.*, 2009, 157, 599–605.
  17. Steg P., James S., Harrington R. et al.; for the PLATO Study Group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention. A Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial Subgroup Analysis. *Circulation*, 2010, 122, 2131–2141.
  18. Scirica B., Cannon C., Emanuelsson H. et al. The Incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. Results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *JACC*, 2011, 57, 1908–1916.
  19. Brilinta: full prescribing information, [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022433s0001bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022433s0001bl.pdf).
  20. Brilique: EPAR–Product information, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001241/WC500100494.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf).
  21. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 90 мг). Регистрационное удостоверение ЛП №001059 от 27.10.2011
  22. Held C, Asenblad N., Bassand J. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. Results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. *JACC*, 2011; 57: doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.029.
  23. Storey R., Becker R., Harrington R. et al. Characterization of dyspnoea in PLATO study patients treated with ticagrelor or clopidogrel and its association with clinical outcomes. *Eur. Heart J.*, 2011: doi:10.1093/eurheartj/ehr231.
  24. Storey R., Becker R., Harrington R. et al. Pulmonary function in patients with acute coronary syndrome treated with ticagrelor or clopidogrel (from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes [PLATO] Pulmonary Function Substudy). *Am. J. Cardiol.*, 2011; doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.015.
  25. James S., Roe M., Cannon C. et al. for the PLATO study group. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) Trial. *BMJ*, 2011; 342: d3527 doi: 10.1136/bmj.d3527.
  26. James S., Budaj A., Aylward P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function. Results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*, 2010, 122, 1056–1067.
  27. James S., Angiolillo D., Cornel J. et al., for the PLATO study group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur. Heart J.*, 2010: doi:10.1093/eurheartj/ehq325.
  28. Cannon C, Harrington R., James S. et al. for the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*, 2010, 375, 283–293.
  29. Mahaffey K., Wojdyla D., Carroll K. et al.; on behalf of the PLATO Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*, 2011, 124, 572–581.
  30. Serebruany V. Viewpoint: Paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified. *Thromb. Haemost.*, 2011, 105, 752–759.
  31. Gurbel P., Bliden K., Butler K. et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. The ONSET/OFFSET Study. *Circulation*, 2009, 120, 2577–2585.



**Глубокоуважаемые коллеги, авторы журнала «Кардиология Узбекистана», от имени редакции напоминаем Вам правила публикации статей**

С целью улучшения качества журнала к каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250

слов) на английском, узбекском и русском языках с указанием названия статьи, фамилии и инициалов автора.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ**

Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

В начале первой страницы указываются: название статьи (заглавными буквами); инициалы и фамилия автора (авторов); полное название учреждения; город, страна.

Обязательно указываются: место работы всех авторов, их должности и контактная информация.

Статья должна быть собственноручно подписана всеми авторами. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым Редакция может вести переписку, точный почтовый адрес, телефон, факс и при наличии – адрес электронной почты.

Рукопись печатается на одной странице листа с шрифтом – Times New Roman, размером 14 пт, обычный, интервал – полуторный; поля – левое 3 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2 см, правое – 1,5 см.

Статьи принимаются в двух экземплярах на бумажных носителях, оба направляются на адрес Редакции. Необходимо также предоставить электронный вариант рукописи на электронном носителе или по электронной почте вложением (на адрес редакции: [cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru)). Электронный вариант рукописи должен быть представлен в текстовом редакторе «MS Word».

Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм). Графики и схемы принимаются в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним должны быть расположены под рисунком или графиком.

Оригинальные исследования должны содержать следующие разделы: введение, цель, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и краткое заключение.

Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Рисунки не повторяют материа-

лов таблиц. Название таблиц и рисунков, а также подписи к ним даются на отдельном листе.

Цитируемая литература печатается на отдельном листе колонкой через 1,5 интервала. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту. В тексте даются ссылки на порядковый номер (в квадратных скобках). Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. За правильность приведенных в списке литературных источников данных ответственность несут Авторы.

Примеры ссылок авторов:

Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Орлова Я.А. и др. Магнитно-резонансная томография в оценке ремоделирования левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью. Кардиология, 1996. 4: 15–22.

Yu C.M., Anderson J.E., Shum I.L. et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Eur Heart J 1996; 17: 1694–702.

К каждой оригинальной статье необходимо приложить на отдельном листе краткое резюме (не более 250 слов) на английском, узбекском и русском языках с указанием названия статьи, фамилии и инициалов (Авторов). Текст резюме оригинальных работ необходимо печатать через 1,5 интервала и структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 6 слов или словосочетаний, определяющих понятие.

Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие издания или напечатаны в них, абсолютно не допускается.

**Статьи следует направлять по адресу:**

100052, г. Ташкент,  
Мирзо Улугбекский район,  
ул. Осие, д 4;  
тел. (71) 237–38–16; (71) 237–33–67;  
e-mail: [cardiocenter@mail.ru](mailto:cardiocenter@mail.ru)

Электронная версия журнала на сайте: [www.cardiocenter.uz](http://www.cardiocenter.uz)