

ISSN 2010-6947

---

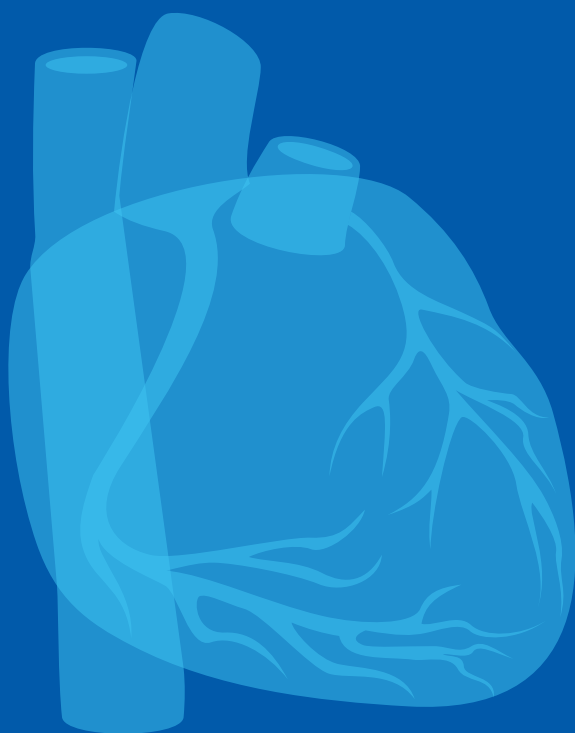
---



# O'ZBEKISTON 2013 № 3-4 (29-30) KARDIOLOGIYASI

---

---



---

---

КАРДИОЛОГИЯ  
УЗБЕКИСТАНА

O‘zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi  
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



# O‘ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal  
2006-yilda tashkil etilgan

№ 3–4 / 2013  
(30)

# КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Основан в 2006 г.

№ 3–4 / 2013  
(30)

Учредитель – Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

2013 №3–4 (30)

**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 26.11.2013. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Печать офсетная.  
Усл. п.л. 17,0. Тираж 500. Заказ №600.

---

*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

## № 3/2013

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Кеворков А.Г.* Анальгезирующий эффект аксаритмина и его взаимосвязь с уровнем с-реактивного белка у больных с различными нарушениями ритма сердца. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 6
- Бекметова Ф.М., Хашимов Ш.У., Кан Л.Э., Ахмедова Ш.С., Аминов С.А., Тригулова Р.Х., Шек А.Б.* Особенности распределения полиморфизма генов липидтранспортной системы у больных ишемической болезнью сердца с отягощенным семейным анамнезом. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан*..... 9
- Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А.* Результаты эндоваскулярных вмешательств у больных с врожденной обструкцией выходного отдела левого желудочка. *Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В.В. Вахидова. г. Ташкент, Узбекистан*.....15
- Кнышов Г.В., Лебедева Е.О.* Извитость коронарных артерий как причина нарушения коронарного кровотока. *ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины». г. Киев, Украина* ..... 22
- Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Абдусаттаров У.А.* К вопросу о влиянии различных вариантов нейροпротекции на динамику психопатологических расстройств у больных с артериальной гипертензией. *Республиканский специализированный центр кардиологии. Лаборатория кардиоцеребральной патологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 28
- Талипова Ю.Ш.* Особенности диагностики и коррекции менопаузального метаболического синдрома *Ташкентский институт усовершенствования врачей. Кафедра кардиологии и геронтологии. г. Ташкент, Узбекистан*.....31
- Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И.* Влияние экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, на углеводный обмен при экспериментальном атеросклерозе. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 37

### В ПОМОЩЬ ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ

- Шакирова Н.Ш.* Основные концепции формирования здорового образа жизни и механизмы реализации. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 40
- Аляви Б.А., Абдуллаев Х.Х., Бабаев М.А., Исаков Ш.А.* Олмесартан–новый перспективный сартан для лечения артериальной гипертензии. *Республиканский научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации; Ташкентский медицинский педиатрический институт. г. Ташкент, Узбекистан*..... 46

### СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

- Азимова Н.А., Шукуров Р.Т., Пулатова З.Р., Нажмиддинов Ф.З., Тригулова Р.Х., Ташкенбаева Н.Ф., Мансуров А.М., Фозилов Х.Г.* Врожденный порок сердца: единый желудочек. *Республиканский специализированный центр кардиологии, Клиника MDS-сервис. г. Ташкент, Узбекистан*..... 55

### РАЗВИТИЕ И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

- Фозилов Х.Г.* Первый опыт успешного проведения чрескожного коронарного вмешательства при кальцинированном стенозе передней межжелудочковой ветви ЛКА с применением техники «Show Deer Soft hydrophilic wire technic». *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан*..... 59

### НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ

- Присуждение Золотой Медали Европейского Общества Кардиологов Академику РАМН Чазову Е.И. и проф. Дугласу Зипесу (Prof. Douglas Zipes) ..... 65
- 60 лет Директору Республиканского специализированного Центра микрохирургии глаза, профессору Сидикову Зафару Умаровичу ..... 67
- Лауреаты премии Российского Кардиологического Общества ..... 68

### ИТОГИ КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ. 2013

- Итоги Конгресса Европейского общества кардиологов. Амстердам, 2013 г. .... 69

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

- Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Пирназаров М.М., Якуббеков Н.Т., Нурбаев Т.А., Хасанов М.С. Влияние высоких доз нефракционированного гепарина на особенности изменения уровня антитромбина III у больных инфарктом миокарда с сахарным диабетом. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 72
- Ирисов Д.Б., Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Кеворкова Ю.Г. Оценка болевого синдрома у больных с различными нарушениями ритма сердца, осложнившими течение ишемической болезни сердца или хронического миокардита. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 75
- S.Y. Tursunov. Genetic analysis of the relationships between coronary heart disease and the blood lipid level. *Andijan State Medical Institute, Uzbekistan* ..... 79
- Ходжаев А.И., Рахимова Н.А., Абдусаттаров У.А. Сравнительная динамика когнитивных и ЭЭГ-нарушений у больных АГ с ЦВО под влиянием сартанов и бета-блокаторов. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 84
- Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б., Курбанов Р.Д. Сравнительное изучение эффективности нового отечественного гиполипидемического препарата курцетин при раздельном и комбинированном применении со статинами у больных стабильной стенокардией напряжения. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 87
- Талипова Ю.Ш. Изучение структурно-функционального состояния миокарда у женщин с артериальной гипертензией в перименопаузе. *Ташкентский институт усовершенствования врачей. Кафедра кардиологии и геронтологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 93
- Сарманов Ф.А., Ходжаев А.И., Исакова М.А., Махкамова Н.У. Показатели ЭхоКГ у больных гипертонической энцефалопатией. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 99

**РАЗВИТИЕ И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

- Юлдашев Н.П., Ганиев А.А., Гафурова А.Ф., Зуфаров Т.М. Наш первый опыт стентирования «незащищенного» ствола левой коронарной артерии у больного с острым инфарктом миокарда. *Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 102

**В ПОМОЩЬ ВРАЧУ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ**

- Аляви Б.А., Абдуллаев Х.Х., Исхаков Ш.А., Бабаев М.А. Эффективность кардиоселективного бета-блокатора метопролола в кардиологии. *Республиканский научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации; Ташкентский медицинский педиатрический институт. г. Ташкент, Узбекистан* ..... 106
- Моисеев С.В. Эволюция антитромбоцитарной терапии: вчера, сегодня и завтра. *Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия* ..... 115
- Моисеев В.С.<sup>1</sup>, Свириденко, Н.Ю.<sup>2</sup>, Моисеев С.В.<sup>3</sup>, Киякбаев Г.К.<sup>1</sup>, Шаваров А.А.<sup>1</sup>, Караулова Ю.Л.<sup>1</sup> Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном: дифференциальная диагностика и тактика ведения. *Кафедра внутренних болезней РУДН, <sup>2</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, <sup>3</sup>Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова* ..... 124
- Чихладзе Н.М. Место небиволола–бета-адреноблокатора третьего поколения–в лечении больных артериальной гипертензией. *Отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии РКНПК, Москва* ..... 130

O‘zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi  
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан

# O‘ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal  
2006-yilda tashkil etilgan

№ 3 / 2013  
(29)

# КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Основан в 2006 г.

№ 3 / 2013  
(29)

**АНАЛЬГЕЗИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ АКСАРИТМИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА****ЗАКИРОВ Н.У., ИРИСОВ Д.Б., КЕВОРКОВ А.Г.***Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан***РЕЗЮМЕ**

Мазкур тадқиқот турли хил юрак ритми бузилишлари мавжуд бўлган беморларда, янги маҳалий антиаритмик дори воситаси Аксаритминнинг антиангиал ва яллиғланишга қарши хусусиятларини ўзаро боғлиқлигини ўрганишга қаратилган. Текширувда кардиология ва турли хил юрак ритми бузилиши билан асоратланган, асосий хасталиги юрак ишемик касаллиги (60,5%) ёки сурункали миокардит (39,5%) бўлган 38 нафар, турли жинсдаги (21 (55,3%) эркак ва 17 (44,7%) аёл) беморлар иштирок этди. Оғриқ синдромини баҳолаш визуал аналогик шкала (ВАШ) ёрдамида текширувдан олдин ва бевосита Аксаритмин билан даволаш фонида амалга оширилди. Шунингдек текширувдан олдин ва даволашнинг 14 суткасида яллиғланиш маркери сифатида «С» реактив оқсил миқдори баҳоланди. Аксаритмин асосий касаллик бўйича стандартларга мувофиқ индивидуал тавсия этилган дориларга қўшимча равишда тавсия этилган. Оғриқ синдроми даражаси аёлларда эркакларникига нисбатан 1,44 маротаба юқори бўлганлиги аниқланди. Умуман олганда Аксаритминнинг аналгетик хусусияти, беморлар жинсига боғлиқ бўлмаган ҳолда, даволашнинг 14 кунига келиб 80% ташкил этди. «С» реактив оқсил миқдорини кузатув давомида ўзгармаганлиги, Аксаритминнинг аналгетик хусусияти унинг яллиғланишга қарши хусусияти билан боғлиқ эмаслигидан далолат беради.

**РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – изучение наличия возможной взаимосвязи анальгезирующего эффекта с противовоспалительным эффектом нового отечественного антиаритмического препарата Аксаритмин у больных с различными нарушениями ритма сердца. В исследование были включены 38 пациентов обоих полов: 21 (55,3%) мужчина и 17 (44,7%) женщин, имеющих различные нарушения ритма сердца и кардиалгии на фоне ИБС (60,5%) либо хронического миокардита (39,5%). Средний возраст пациентов составил  $46,11 \pm 14,92$  лет. Оценка болевого синдрома проводилась с помощью визуально-аналоговой шкалы субъективной оценки боли непосредственно до включения в исследование и на фоне лечения препаратом. В качестве маркера воспаления оценивался уровень С-реактивного белка также до назначения и на 14 сутки терапии Аксаритмином. Аксаритмин назначался дополнительно к индивидуально подобранной базисной терапии основного заболевания. Выраженность болевого приступа у больных с различными нарушениями ритма сердца, осложнивших течение ИБС или хронического миокардита, была в 1,44 раза выше у женщин, чем у мужчин. В целом степень анальгезирующего эффекта Аксаритмина, к 14 суткам лечения достигла 80% и не зависела от пола пациента. Анальгезирующий эффект Аксаритмина судя по отсутствию динамики уровня СРБ, не связан с его противовоспалительным действием.

**SUMMARY**

The aim of the study was to investigate the relationship between analgesic and anti-inflammatory effect of a new domestic anti-arrhythmic drug Aksaritmin, in patients with various heart rhythm disorders. The study included 38 patients (21 (55,3%) male and 17 (44,7%) female) with a different of cardiac arrhythmias and cardiacgiae due to coronary heart disease (60,5%) or chronic myocarditis (39,5%). The mean age of the patients was  $46,11 \pm 14,92$  years. Assessment of pain was performed by using a visual analogue scale for subjective pain assessment at baseline and during treatment with Aksaritmin. C-reactive protein was assessed at baseline and also at 14<sup>th</sup> day of therapy as a marker of inflammation. Aksaritmin was administered in addition to basic treatment of the underlying disease. The severity of pain attacks in patients with various cardiac arrhythmias, complicating ischemic heart disease or chronic myocarditis was 1,44 times higher in women than in men. In general, the level of analgesic effect of Aksaritmin reached up to 80% at 14<sup>th</sup> day of treatment thus, the gender difference was not found. Considering the lack of dynamics of CRP the analgesic effect of Aksaritmin is not corelated with its anti-inflammatory effect.

**С**оздание современных эффективных лекарственных средств, сопряжено с поиском путей оптимизации фармакотерапии, в том числе и

за счет расширения спектра их применения, что позволяет не только повысить эффективность, но и сократить количество побочных эффектов за

счет уменьшения количества принимаемых лекарственных препаратов.

В настоящее время трактовка значимости воспаления в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний существенно расширилась и охватывает не только локальные воспалительные реакции, но и системное воспаление, наиболее изученным индикатором которого является С-реактивный белок (СРБ).

Имеются данные, что СРБ активизирует процессы воспаления и повышает продукцию эндотелина-1 – потенциального вазоконстриктора [1–3].

Однако СРБ способен активизировать комплекс только после связывания его с лигандами [5]. К примеру, в ишемизированном миокарде лигандами для СРБ являются лизофосфолипиды [6], располагающиеся во внутренней и внешней мембране клетки [4, 7, 8]. Активированный комплекс вызывает аритмию и вазоконстрикцию коронарных сосудов [9], повреждает эндотелиоциты и кардиомиоциты, приводя к определенным гемодинамическим нарушениям.

Экспериментальные исследования, проведенные в Институте химии растительных веществ, кроме основного, антиаритмического эффекта отечественного препарата Аксаритмин, выявили дополнительные плейотропные свойства, в частности его обезболивающий эффект.

**Цель настоящего исследования.** Изучение взаимосвязи выявленного ранее анальгезирующего эффекта с возможным противовоспалительным эффектом нового отечественного антиаритмического препарата Аксаритмин у больных с различными нарушениями ритма сердца.

**Материал и методы.** В исследование были включены 38 пациентов обоих полов: 21 (55,3%) мужчина и 17 (44,7%) женщин, имеющих различные нарушения ритма сердца и кардиалгии на фоне ИБС (60,5%) либо хронического миокардита (39,5%). Средний возраст пациентов составил 46,11 ± 14,92 лет (от 18 до 66 лет).

**Критериями исключения из исследования** служили: возраст больных до 18 и старше 70 лет, острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия напряжения III–IV ФК, хроническая сердечная недостаточность III–IV класс по NYHA, синдром слабости синусового узла, атриоventрикулярная блокада II–III ст., гипертрофия миокарда >14 мм, печеночная и почечная недостаточность, сопутствующие болезни в стадии обострения, беременность и лактация. Также в исследование не включались больные, принимающие другие антиаритмические препараты в течение последних месяцев.

Оценка болевого синдрома проводилась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) субъективной оценки боли непосредственно до включения в исследование и на фоне лечения

Аксаритмином в 2 этапа (на 5 и 14 сутки). В качестве маркера воспаления оценивался уровень С-реактивного белка (СРБ) также исходно и на 14 сутки терапии. Аксаритмин назначался дополнительно к индивидуально подобранной базисной терапии основного заболевания. Назначение препарата осуществлялось после проведения острого лекарственного теста с дальнейшим приемом в дозе 75 мг/сут в 3 приема. В ряде случаев требовалось увеличение суточной дозы принимаемого Аксаритмина до 125–150 мг/сут по причине неэффективности средней терапевтической дозы.

**Результаты и обсуждение.** На исходном этапе индивидуальные значения болевой чувствительности по шкале ВАШ колебались от 1 до 8 баллов, в среднем составив 3,2 ± 1,7 балла. Выраженность болевого синдрома на 1 этапе исследования была в 1,44 раза выше у женщин (3,9 ± 1,8 балла), чем у мужчин (2,7 ± 1,4 балла) ( $p < 0,05$ ), соответственно. При этом женщины в среднем не отличались от мужчин по возрасту, весу и основному диагнозу.

При оценке исходного уровня СРБ оказалось, что в среднем по общей группе он составил 3,46 ± 3,32 мг/л, причем отмечалась тенденция к более высоким его значениям у женщин (4,23 ± 4,48 vs. 2,78 ± 1,62 мг/л) по сравнению с мужчинами, однако она не носила достоверного характера.

В целом при оценке как на 5, так и 14 день терапии Аксаритмином отмечено достоверное снижение болевого синдрома по шкале ВАШ в 1,6 и 4,5 раза соответственно, относительно исходного значения ( $\chi^2 = 44,8$ ;  $p = 0,000$ ). При этом степень снижения данного показателя к концу второй недели наблюдения была сопоставимой как у мужчин (на 81,5%), так и у женщин (79,5%).

При оценке же уровня СРБ не было отмечено достоверной динамики данного показателя как в среднем по группе (3,46 ± 2,07 мг/л), так и в зависимости от пола, составив у женщин 4,51 ± 1,76 мг/л, а у мужчин 2,86 ± 2,04 мг/л. Таким образом, сохранялась тенденция к межполовым различиям в уровне СРБ, однако, так же, как и в случае с исходными значениями, не носившая достоверного характера.

В последние годы С-реактивный белок активно изучается как маркер острой фазы воспаления при различной коронарогенной и некоронарогенной сердечно-сосудистой патологии на основании наличия веских доказательств взаимосвязи между наличием и выраженностью болевого синдрома при различной кардиологической патологии и уровнем СРБ.

Однако механизм возникновения кардиалгии связан не только с развитием локального воспалительного процесса, а имеет довольно сложную природу, возникая под действием местной и системной гипоксии, воздействием различных гуморальных и клеточных факторов, а также с вовле-





чением центральных и автономных звеньев нервной системы.

При добавлении препарата Аксаритмин к базисной терапии как у пациентов с коронарогенной, так и некоронарогенной патологией не происходит достоверных изменений уровня СРБ, но при этом достоверно уменьшается выраженность болевого синдрома. Данное обстоятельство может указывать на наличие у данного лекарственного средства анальгетических свойств, по всей видимости, не связанных с противовоспалительным эффектом.

Нельзя не учитывать и тот факт, что выраженность болевого синдрома носила умеренный характер, а также определенную, но при этом достаточно тяжело устранимую субъективность выбранного нами метода его оценки – шкалы ВАШ. Наряду с достаточной разнородностью пациентов это создает определенные ограничения для одно-

значной оценки результатов, полученных в данном исследовании, однако создает основу для более глубокого дальнейшего изучения проблемы.

#### ВЫВОДЫ

1. Выраженность болевого приступа у больных с различными нарушениями ритма сердца, осложнивших течение ИБС или хронического миокардита, у женщин в 1,44 раза выше, чем у мужчин.
2. В целом степень анальгезирующего эффекта Аксаритмина к 14 суткам лечения по снижению показателя ВАШ относительно исходного значения достигла 80% и не зависела от пола пациента.
3. Анальгезирующий эффект Аксаритмина, судя по отсутствию динамики уровня СРБ, не связан с его противовоспалительным действием.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Niskanen L., Laaksonen D., Nyyssoe K. et al. Inflammation, abdominal obesity and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension*, 2004; 44(6): 859–865.
2. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Титов В.Н. и соавт. Показатели неспецифического воспаления у больных гипертонической болезнью. *Тер. Арх.*, 2007, 12, с. 18–25.
3. Siren A., Helman E., Doron D. et al. Release of proinflammatory and prothrombotic mediators in the brain and peripheral circulation in spontaneously hypertensive and normotensive Wistar-Kyoto rats. *Stroke*, 1992; 23: 1643–1656.
4. Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль С-реактивного белка и других маркеров острой фазы воспаления. *Клиническая медицина*, 2006, с. 25–30.
5. Blake G., Ridker P. High sensitivity C-reactive protein for predicting cardiovascular disease: an inflammatory hypothesis. *Eur Heart J*, 2001; 22: 349–352.
6. Wang C., Li C., Weisel R. C-reactive protein up regulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*, 2003; 107: 1783–1790.
7. Higgins C. Flip-flop: the transmembrane translocation of lipids. *Cell*, 1994; 79: p. 393–395.
8. Hack C., Wolbink G., Schalkwijk C. A role for secretory phospholipase H2 and C-reactive protein in the removal of injured cells. *Immunol Today*, 1997; 18: 111–115.
9. Mathey D., Schafer J., Schafer H., Hamdoch T. Early accumulation of the terminal complement complex in the ischemic myocardium after reperfusion. *Eur. Heart J*, 1994; 15: 418–423.

## ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ОТЯГОЩЕННЫМ СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ

БЕКМЕТОВА Ф.М., ХАШИМОВ Ш.У., КАН Л.Э., АХМЕДОВА Ш.С., АМИНОВ С.А.,  
ТРИГУЛОВА Р.Х., ШЕК А.Б.

Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить распределение полиморфизма генов аполипопротеинов А1, В и Е липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности с семейным анамнезом ИБС.

**Материал и методы.** Обследованы 125 больных узбекской национальности с НС, из которых 63 (I группа) имели отягощенный семейный анамнез, а 62 (II группа) не имели его. Группу контроля составили 58 здоровых лиц. G-A полиморфизм гена аполипопротеина А1 (АпоА1), -516С/Т полиморфизм гена аполипопротеина В (АпоВ),  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  полиморфизм гена аполипопротеина Е (АпоЕ) определяли с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»).

**Результаты.** При изучении распределения «повреждающих» аллелей изучаемых генов среди больных НС в сравнении со здоровыми выявлена большая распространенность носительства аллели А АпоА1 (ОР 3,63, 95% ДИ 1,63–8,04,  $P=0,002$ ). При сравнительном анализе II группы с группой контроля распределение «повреждающих» аллелей достоверно не различалось, тогда как в I группе отмечалось большее накопление аллелей «А» G-A полиморфизма гена АпоА1 (ОР 5,99, 95% ДИ 2,52–14,24,  $P=0,001$ ) и аллели « $\epsilon 4$ » гена АпоЕ (ОР 2,91, 95%, ДИ 1,12–7,62  $P=0,044$ ). При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели – 516С/Т полиморфизма гена АпоВ.

**Заключение.** Наличие семейного анамнеза ИБС среди больных узбекской национальности с нестабильной стенокардией ассоциируется с накоплением аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена АпоА1 и « $\epsilon 4$ » гена АпоЕ. При этом среди носителей «повреждающих» аллелей отмечена более высокая частота хирургических реваскуляризаций в течение года.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов липидтранспортной системы, нестабильная стенокардия, отягощенный семейный анамнез.

### SUMMARY

Distribution of polymorphism of the lipidtransport systems genes in patients with unstable angina and coronary heart disease in family history

**Aim.** To study influence of coronary heart disease (CHD) in family history on distribution of polymorphism apolipoprotein A1, B and E genes of the lipidtransport systems in patients of Uzbek nationality with unstable angina (UA).

**Material and methods.** There were examined 125 patients of Uzbek nationality with UA. I group (n=63) consisted of patients with burdened family history and II group (n=62) without family history. The control group consisted of 58 healthy persons. The G-A polymorphism of apolipoprotein A1 (APO A1) gene, -516C/T polymorphism of apolipoprotein B (APO B) gene and  $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$  polymorphism of apolipoprotein E (APO E) gene was determined using reagents Diatom TM DNA Prep 200 (production of LLC «IsoGen Laboratory»)

**Results.** In studying the distribution of «damaging» alleles of studied genes among the patients with UA in comparison with healthy persons, has been found a more prevalence of A allele carriers of the APO A1 (HR 3,63, 95% CI 1,63–8,04,  $P=0,002$ ). The distribution of «damaging» alleles in comparative analysis of the II group with healthy persons did not differ significantly, whereas in I group had significantly greater accumulation of alleles: «A» G-A polymorphism of APO A1 gene (HR 5,99, 95% CI 2,52–14,24,  $P=0,001$ ), « $\epsilon 4$ » polymorphism of APO E gene (HR 2,91, 95%, CI 1,12–7,62  $P=0,044$ ). At the same time there was no difference in the frequency of carriage «Т» allele of -516C / T polymorphism of APO B gene.

**Conclusion.** Presence of CHD in family history among patients of Uzbek nationality with UA is associated with the accumulation of «damaging» alleles: «A» (M1-) G-A polymorphism of APO A1, « $\epsilon 4$ » of APO E gene, and «D» I/D polymorphism of ACE gene.

**Key words:** polymorphism of the lipidtransport systems genes, unstable angina, family history of coronary heart disease.

Известно, что полиморфизм генов, регулирующих транспорт и метаболизм липидов–аполипопротеинов А, В и Е, играет важную роль в липидном метаболизме и непосредственно может влиять на развитие атеросклероза. Белки

аполипопротеинов А, В и Е участвуют в создании, секреции, транспорте и связывании макромолекулярных липопротеидных комплексов [1, 2, 3]. В связи с этим наибольшее значение генетические нарушения липидтранспортной системы могут



проявляться у больных с наследственными формами ИБС.

**Цель исследования.** Изучить распределение полиморфизма генов аполипопротеинов A1, B и E липидтранспортной системы у больных нестабильной стенокардией (НС) узбекской национальности с семейным анамнезом ИБС и их возможное влияние на клиническое течение и исходы заболевания.

**Материал и методы.** Обследованы 125 больных узбекской национальности с НС напряжения IIВ класс (E. Braunwald et al., 1989), с гиперхолестеринемией–холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) >100 мг/дл. Группу сравнения составили 58 здоровых лиц узбекской национальности без клинических и инструментально-диагностических признаков ИБС (по данным теста с физической нагрузкой), сопоставимых с больными основной группы по полу, возрасту и не имеющихотягощенного семейного анамнеза ИБС.

Из исследования были исключены пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), перенесенным в предшествующие 3 месяца, больные с СД 2-го типа, требующие лечения инсулином, с артериальной гипертензией II–III степени (АД > 159/99 мм рт. ст.), гипотонией (АД < 100/60 мм рт. ст.), мерцательной аритмией и жизнеопасными желудочковыми нарушениями ритма сердца, хроническими обструктивными заболеваниями легких, с хронической сердечной недостаточностью выше I ФК (NYHA), хронической почечной и печеночной недостаточностью.

Для объективной оценки уровня биомаркеров воспаления критериями исключения также являлись: наличие у пациентов острых или обострения хронических инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение менее одного месяца после наступления полной клинической и лабораторной ремиссии.

**Семейный анамнез.** Оценка семейного анамнеза проводилась на основе опроса больного с помощью стандартного опросника ВОЗ «Семейный анамнез». Регистрировали наличие у родственников 1 степени родства (родители, родные братья и сестры, дети) наличие смерти от инфаркта миокарда или инсульта, перенесенные НМК или инфаркты миокарда, наличие артериальной гипертонии. Семейный анамнез считали отягощенным при наличии у больного двух или более пораженных родственников. В исходном периоде проводилась верификация диагноза НС, соответствующая рекомендациям ЕОК (недавняя дестабилизация стабильно протекающей стенокардии, достигающей как минимум III ФК Канадской классификации) [4].

**Ультразвуковое исследование сонных артерий.** Определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) путем сканирования в В-режиме цветным доплеровским картированием потока на ультразвуковой системе

«АЛОКА–Multi View» (Япония) линейным датчиком с частотой 7 МГц [20 м].

**Ультразвуковое исследование сердца.** Проводили на эхокардиографе «АЛОКА–Multi-View» по стандартной методике согласно рекомендациям Американской ассоциации эхокардиографии. Определяли: конечно-диастолический, конечно-систолический размеры ЛЖ с оценкой параметров систолической и диастолической функции ЛЖ. Все измерения проводили не менее, чем в 5 сердечных циклах, затем результаты усредняли. Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось по стандартной методике на аппарате Cardiolab, (ХАИ, Украина).

**Определение липидов крови.** Забор крови осуществляли на следующий день после поступления пациентов в стационар в утренние часы, после 12-часового голодания, из локтевой вены, в горизонтальном положении больного. Определение липидов крови–общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ)–выполняли ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Концентрация ХС ЛПНП определялась по формуле Фридвальда: ХС ЛПНП = ХС – ХС ЛПВП – ТГ/5 (мг/дл). Коэффициент атерогенности (КА) определяли по формуле: КА = (ХС – ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП (от.ед). Концентрация вч-С-реактивного белка определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на аппарате «Daytona» (RANDOX, Великобритания). Нижняя граница определения составляла 0,20 мг/л. Кровь для исследования С-РБ была взята натощак.

**Содержание аполипопротеинов А–1, В** определяли на биохимическом автоанализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания) с помощью метода иммунотурбидиметрии, с использованием моноспецифических антител к человеческому апо-В. Рассчитывали соотношение апо-В/апо-А. Значение коэффициента считали нормальным при величине соотношения < 1,0. Определение концентрации Лп (а) (мг/дл) в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноспецифических антител к Лп (а) человека. Уровень липопротеина (а) принимали за повышенный свыше 30 мг/дл.

Произведено генотипирование 183 образцов цельной крови по заказу лаборатории ИБС РСЦК МЗ РУз. Для исследования были выбраны 3 гена-кандидата, полиморфные варианты которых согласно международным базам данных ассоциируются с ИБС.

**Выделение геномной ДНК.** Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200 (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»).



Проведение полимеразноцепной реакции (ПЦР). Генотипирование генов РААС методом ПЦР проводили в лаборатории функциональной геномики человека Института генетики и экспериментальной биологии растений АНРУз с использованием термоциклера PCR Systems 2700 («Applied Biosystems», США) и в лаборатории АГ и МГИ РСЦК на термоциклере GeneAmp PCR Systems 9700 («Applied Biosystems», США).

Для генотипирования полиморфных маркеров генов использовались следующие пары праймеров:

G-A полиморфизм гена ApoA 1  
 5' –AGGGACAGAGCTGATCCTTGAACCTCTTAAG  
 –3' (прямой праймер);  
 5' –TTAGGGGACACCTAGCCCTCAGGAAGAGCA  
 –3' (обратный праймер);  
 –516C/T полиморфизм гена ApoB использовалась следующая последовательность праймеров (Sposito, 2004);  
 5' –GCT GGG GTT TCT TGA AGA CA –3' (прямой праймер);  
 5' –CAA GCG TCT TCA GTG CTC TG –3' (обратный праймер);  
 ε2/ε3/ε4 полиморфизм гена ApoE;  
 Upstream primer = 5'TCCAAGGAGCTGCAGGCGG CGCA3';  
 Downstream primer = 5'ACAGAATTCGCCCGGCC TGGTACACTGCCA3'.

**Статистическая обработка результатов исследований.** При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности электронных таблиц Microsoft Excel и

пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические критерии анализа: критерий Т Манна-Уитни для двух выборок. Для нахождения различий между качественными показателями использовали метод  $\chi^2$ . За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$  (95 %-й уровень значимости). Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (odds ratio – OR) с определением доверительного интервала (ДИ). Различия по изучаемому бинарному признаку считали статистически значимыми, если ДИ для OR не включал в себя единицу. Под выживаемостью понимали вероятность отсутствия неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев после ИС.

**Результаты исследования.** Среди обследованных 183 лиц узбекской национальности в основную группу вошли 125 больных с нестабильной (прогрессирующей) стенокардией II В класс (Braunwald E. et al., 1989), в группу контроля – 58 здоровых лиц (табл. 1). В группе нестабильной стенокардии 63 (50,4 %) больных имели отягощенный семейный анамнез (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных ( $M \pm SD$ , n%)

Показатели	Больные ИС (n=125)	Здоровые (n=58)
Возраст	54,8±9,5	53,6±11,3
Пол (муж/жен), n(%)	71/54 (56,8%/43,2%)	30/28 (51,7%/48,3%)
Отягощенный семейный анамнез, n(%)	63 (50,4 %)	0
Сахарный диабет, n(%)	26 (20,8 %)	0
ЧСС, уд/мин.	78,2±12,6***	68,6±5,9
САД, мм Hg	136,0±21,4***	120,7±8,1
ДАД мм Hg	86,5±11,7***	77,2±5,2

Примечание: \*\*\* –  $P < 0,001$ , достоверность различий относительно группы здоровых лиц.

125 больных с ИС были разделены на две группы: I группа (n=63) имела отягощенный семейный анамнез ИБС и II группа (n=62) без отягощенного семейного анамнеза. При сравнительном анализе обе группы больных не отличались по исходным клинико-гемодинамическим показателям (табл. 2, 3), однако в I группе отмечались более высокие значения КИМ сонных артерий.

Также изучаемые группы не отличались по исходным значениям биохимических показателей, хотя уровень вч-СРБ был несколько выше в I группе ( $P < 0,05$ ) (табл. 3).

При изучении распределения повреждающих аллелей изучаемых генов в целом среди

больных ИС в сравнении со здоровыми лицами была выявлена большая распространенность носительства аллели А гена ApoA1, а также тенденция к более частой встречаемости аллели ε4 гена ApoE среди больных (табл. 4). При раздельном сравнении изучаемых групп оказалось, что во II группе распределение «повреждающих» аллелей достоверно не различалось с группой здоровых лиц, тогда как в I группе отмечалось достоверно большее накопление аллелей: «А» G-A полиморфизма гена ApoA 1, «ε4» гена ApoE. При этом не было выявлено различий в частоте носительства «Т» аллели –516C/T полиморфизма гена ApoB.

Таблица 2

**Сравнительная оценка исходных клинико-гемодинамических и биохимических показателей в исследуемых группах больных нестабильной стенокардией в зависимости от семейного анамнеза (M±SD, n(%))**

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом (I группа)	Больные без семейного анамнеза (II группа)
n	63 (50,4%)	62 (49,6%)
Возраст	53,1±10,3	56,4±8,4
Пол (муж/жен)	36/27 (57,1%/42,9%)	35/27 (56,5%/43,5%)
Длительность ИБС, лет	5,6±4,2	5,5±4,5
Гипертоническая болезнь	60 (95,2%)	55 (88,7%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	26 (41,3%)	24 (38,7%)
Сахарный диабет	14 (22,2%)	12 (19,4%)
В анамнезе ОНМК	5 (7,9%)	2 (3,2%)
Частота приступов стенокардии, за 1 нед.	29,1±9,1	28,2±7,5
Количество потребляемого нитроглицерина, за 1 нед.	20,3±8,0	20,1±5,2
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	78,1±12,8	78,2±12,4
Систолическое АД, мм Hg	136,5±19,5	135,9±23,4
Диастолическое АД мм Hg	86,4±11,3	86,6±12,2
КДО ЛЖ, мл	140,5±30,9	149,4±30,5
КСО ЛЖ, мл	53,4±23,8	58,5±21,8
ФВ ЛЖ, %	62,7±9,2	61,8±8,3
КИМ прав	1,02±0,22	0,96±0,20
КИМ лев	1,02±0,23*	0,93±0,22

*Примечание:* \*—P<0,05—достоверность различий относительно группы больных без отягощенного семейного анамнеза.

Таблица 3

**Сравнительная оценка исходных показателей липидного обмена, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых группах больных нестабильной стенокардией в зависимости от семейного анамнеза (M±SD)**

Показатели	Больные с отягощенным семейным анамнезом, n=63	Больные без семейного анамнеза, n=62
Общий ХС, мг/дл	218,2±49,1	217,4±38,0
ТГ, мг/дл	193,7±79,8	196,5±95,3
ХС ЛПНП, мг/дл	141,0±41,3	139,5±36,2
ХС ЛПВП, мг/дл	38,1±9,0	38,9±8,7
ХС ЛПОНП, мг/дл	39,6±16,8	42,2±22,0
КА, отн.ед.	4,9±1,6	4,7±1,3
Апо А, мг/дл	131,1±41,0	126,2±26,1
Апо В, мг/дл	102,0±28,4	99,5±27,8
АпоВ/АпоА, ед.	0,8±0,3	0,8±0,3
ЛП (а), мг/дл	35,6±18,7	39,1±14,2
вЧСРБ, г/л	12,0±10,8*	8,2±8,4

*Примечание:* \*—P<0,05—достоверность различий относительно группы больных без отягощенного семейного анамнеза.

Таблица 4

**Распределение полиморфизма генов аполипопротеинов А1, В и Е, регулирующих липидный обмен у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности в зависимости от семейного анамнеза**

Гены	«Повреждающие» аллели	Больные НС (n=125)	Семейный анамнез, (n=63)	Без семейного анамнеза, (n=62)	Здоровые (n=58)
АпоА1	А-носители против GG	50/75 ОР 3,63 95% ДИ 1,63–8,04 P=0,002	33/30 ОР 5,99 95% ДИ 2,52–14,24 P=0,001	17/45 ОР 2,06 95% ДИ 0,83–5,08 НД	9/49
АпоВ	Т-носители против CC	50/75 ОР 0,88 95% ДИ 0,46–1,65 НД	25/38 ОР 0,87 95% ДИ 0,42–1,79 НД	25/37 ОР 0,89 95% ДИ 0,43–1,84 НД	25/33

АпоЕ	ε4-носители против не-ε4	28/97 ОР 2,10 95% ДИ 0,86–5,2 НД	18/45 ОР 2,91 95% ДИ 1,12–7,62 P=0,044	10/52 ОР 1,40 95% ДИ 0,50–3,97 НД	7/51
------	--------------------------	--	--	---	------

**Обсуждение.** Особенность настоящего исследования – сравнение распределения аллелей изучаемых генов у больных в зависимости от семейного анамнеза ИБС. Это позволило сравнить распространенность генетических маркеров среди лиц, у которых, возможно, преобладающим являлось влияние «фенотипических» факторов внешней среды, с группой больных, у которых решающий вклад могли вносить генетические факторы. Для нас оказалось несколько неожиданным преобладание аллели «А» гена АпоА1 у больных нестабильной стенокардией узбекской национальности в сравнении со здоровыми лицами. В некоторых сообщениях накопление «А» аллели сопровождалось повышением уровня ХС ЛПВП и АпоА1 с ожиданием снижения риска ИБС [4, 5], однако, в других это не подтвердилось [6, 7], а даже указывалось на обратную связь [8]. У женщин-носителей А-аллеля была обнаружена взаимосвязь между генотипом и диетой, зависящая от АпоА1 G-A полиморфизма: повышенное потребление полиненасыщенных жирных кислот ассоциировалось с повышением концентрации ЛПВП у женщин с А-аллелью, тогда как у женщин с G/G-генотипом наблюдался противоположный эффект. В некоторых исследованиях было обнаружено, что носительство А-аллели (M1-) в промотерном регионе гена АпоА1 ассоциируется с достоверным повышением концентрации липопротеина (а), независимо от пола и наличия сахарного диабета [9, 10]. Также в некоторых экспериментальных исследованиях было показано, что А-аллель связана со снижением транскрипции липопротеина-А1, который, как известно, имеет антиатерогенное значение. В исследовании Requero J.R. et al. указывается на значительное повышение частоты встречаемости А-аллели (M1-) в промоутерном регионе гена АпоА1 у пациентов с нестабильной стенокардией ( $P < 0,05$ ) и, особенно, острым инфарктом миокарда ( $P = 0,009$ ), вне связи с другими факторами риска [11]. Результаты нашего исследования среди лиц узбекской национальности, больных неста-

бильной стенокардией подтверждают эти сообщения и позволяют предположить, что неоднородность литературных данных, возможно, связана с различным представительством пациентов с семейным анамнезом ИБС в приведенных исследованиях.

Среди генов-кандидатов, рассматриваемых вовлеченными в риск развития ИБС, важное место занимает ген кодирующий аполипопротеин Е [12]. Роль полиморфизма гена АпоЕ в возникновении и прогрессировании ИБС подтверждена результатами исследований, в которых выявлена связь аллеля ε4 с показателями заболеваемости и смертности от ИБС. В субисследовании, проводившемся в рамках многоцентрового скандинавского исследования 4S, было показано, что ε4-носительство встречалось у 36,5%, тогда как не ε4-носителями были 63,5% обследованных пациентов, перенесших инфаркт миокарда [13]. При этом принимавшие плацебо ε4-носители имели почти вдвое более высокий риск смертности относительно не ε4-носителей (15,7% и 9%; RR 1,8, 95% CI: 1,1–3,1). В то же время в аналогичном по дизайну исследовании, проведенном в рамках GISSI-Prevenzione в Италии, среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда, было всего лишь 16,8% ε4-носителей, а 83,2% оказались не ε4-носителями. При этом было показано, что ε4-аллель является детерминантой положительного ответа на терапию правастатином в отношении выживаемости [14]. Результаты настоящего исследования подтвердили, что среди больных нестабильной стенокардией отмечается накопление «повреждающих» аллелей белков липидтранспортной системы, особенно у больных с семейным анамнезом ИБС. При годичном наблюдении отмечалась более высокая частота хирургических реваскуляризации в группе больных с носительством «повреждающих» аллелей.

**Заключение.** Наличие семейного анамнеза ИБС среди узбеков с нестабильной стенокардией ассоциируется с накоплением аллелей: «А» (M1-) G-A полиморфизма гена АпоА 1 и «ε4» гена АпоЕ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Van't Hooft, F. M., S. Jormsjö, B. Lundahl, P. Tornvall, P. Eriksson and A. Hamsten. A functional polymorphism in the apolipoprotein B promoter that influences the level of plasma low density lipoprotein. *J. Lipid Res* 1999; 40:1686–1694.
2. Zou Yangchun, Hu Dayi, Yang Xinchun et al. Relationships among apolipoprotein A1 gene polymorphisms, lipid levels and coronary atherosclerosis disease. *Chinese Medical Journal* 2003; 116:5: 665–668.
3. Gerdes L.U., Jeune B., Ranberg K.A. et al. Estimation of apolipoprotein E genotype specific relative mortality from the distribution of genotypes in centenarians and middle-aged men: Apolipoprotein



- E gene is a «frailty gene», not a «longevity gene»  
*Genetic Epidemiol* 2000; 19:202–210.
- Jeenah M., Kessler A., Miller N., Humphries SE. G to A substitution in the promoter region of the apolipoprotein A1 gene is associated with elevated serum apolipoprotein A1 and high density lipoprotein cholesterol concentrations. *Mol Biol Med* 1990; 7:233–241.
  - Pagani F., Sidoli A., Giudici G.A. et al. Human apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism: association with hyperalphalipoproteinemia. *J Lipid Res* 1990; 31:1371–1377.
  - Civeira F., Pocovi M., Cennaro A. et al. Adenine for guanine substitution –78 base pairs to the apolipoprotein (APO) A-I gene: relation with high-density lipoprotein cholesterol and apoA-I concentrations. *Clin Genet* 1993; 44:307–312.
  - Wang X.L., Liu S.X., McCredie R.M., Wilcken DEL. Polymorphisms at the 5'-end of the apolipoprotein A1 gene and severity of coronary artery disease. *J Clin Invest* 1996; 98:372–377.
  - Matsunaga A., Sasaki J., Mori T. et al. Apolipoprotein A-I gene promoter polymorphism in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995; 5:269–275.
  - Ali I Albahrani, Jannete Usher J., Mohammed Alkindi et al. Apolipoprotein A1–75 G/A (M1-) polymorphism and Lipoprotein(a) Anti-versus Pro-Atherogenic properties. *Lipids in Health and Disease* 2007; 6:19.
  - Heng C.K., Low P.S., Saha N.: Variations in the promoter region of the apolipoprotein A-1 gene influence plasma lipoprotein (a) levels in Asian Indian neonates from Singapore. *Pediatr Res* 2001; 49:514–518.
  - Requero J.R., Cubero G.I., Batalla A. et al. Apolipoprotein A1 gene polymorphisms and risk of early Coronary disease *Cardiology* 1998; 90: 231–235.
  - Song Y., Stampfer M.J., Liu S. Meta-analysis: Apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease *Ann. Int. Med.* 2004; 141:2:137–147.
  - Gerdes L.U., Gerdes C., Kervinen K. et al. The apolipoprotein epsilon4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study *Circulation* 2000; 101:1366–1371.
  - Chiodini B.D., Franzosi M.G., Barlera S. et al. Apolipoprotein E polymorphisms influence effect of pravastatin on survival after myocardial infarction in a Mediterranean population: the GISSI-Prevenzione study.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ ВЫХОДНОГО ОТДЕЛА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

**ЗУФАРОВ М.М., ИСКАНДАРОВ Ф.А.**

*Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В.В.Вахидова.  
г. Ташкент, Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ОБСТРУКЦИЕЙ ВЫХОДНОГО ОТДЕЛА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

*Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А.*

Выполнен анализ результатов эндоваскулярных вмешательств 76 больных с врожденной обструкцией выходного отдела левого желудочка в возрасте от 5 до 46 лет (в среднем  $16,6 \pm 7,7$  лет). Баллонная вальвулопластика клапанного стеноза аорты выполнена у 60 (79,0%), баллонная дилатация мембранозного подклапанного стеноза аорты—у 12 (15,8%), септальная абляция выполнена у 4 (5,2%) больных. Непосредственно после рентгенэндоваскулярного вмешательства хорошие результаты получены у 58 (76,3%) пациентов, удовлетворительные—у 16 (21,1%) и неудовлетворительные—у 2 (2,6%). Осложнений и летальных исходов не наблюдалось.

Анализ проведенных исследований показал, что рентгеноэндоваскулярные методы лечения имеют стойкий клинический и гемодинамический эффект как непосредственно после вмешательства, так и в отдаленном периоде. Результаты коррекции зависят от правильного отбора пациентов с данной патологией и адекватности выполненных вмешательств.

### РЕЗЮМЕ

#### ТУҒМА ЧАП ҚОРИНЧА ЧИҚИШ БЎЛИМИНИНГ ОБСТРУКЦИЯЛИК БЕМОРЛАРДА ЭНДОВАСКУЛЯР АМАЛИЁТЛАР НАТИЖАЛАРИ

*Зуфаров М.М., Искандаров Ф.А.*

Чап қоринча чиқиш бўлимининг обструкциялик ёши 5 дан 46 ёшгача (ўртача  $16,6 \pm 7,7$  ёш) бўлган 76 беморларда эндоваскуляр амалиётлар натижалари ўрганилди. 60 (79,0%) беморда аортал клапан торайишининг баллон вальвулопластикаси, 12 (15,8%)—клапан ости мембраноз торайишининг баллон дилатацияси, 4 (5,2%)—септал абляция амалиёти бажарилди.

Эндоваскуляр амалиётнинг яхши натижалари 58 (76,3%), қониқарли—16 (21,1%), қониқарсиз—2 (2,6%) беморда кузатилди.

Ўтказилган текшириш натижалари рентгенэндоваскуляр даволаш услублари яқин ва узоқ муддатда клиник ва гемодинамик эффектига эга. Коррекция натижалари беморларни тўғри танлаш ва ўтказилган амалиётларнинг адекватлигига боғлиқ.

### SUMMARY

#### RESULTS OF ENDOVASCULAR INTERVENTIONS AT PATIENTS WITH CONGENITAL LEFT VENTRICULAR OUTFLOW TRACT OBSTRUCTIONS.

*M.M. Zufarov, F.A. Iskandarov*

76 interventional cardiology cases were analyzed at patients with congenital left ventricular outflow tract obstruction aged from 5 to 46 (average  $16,69 \pm 7,7$  years). Balloon valvuloplasty of valvar aorta stenosis was carried out at 60 (79,0%) patients, balloon dilatation of membrane subvalvar aorta stenosis—at 12 (15,8%) patients, alcohol septal ablation was performed at 4 (5,2%) patients.

Good results immediately after the endovascular intervention were received at 58 (76,3%) patients, satisfactory—at 16 (21,1%) and non-satisfactory—at 2 (2,6%). No complications of lethal cases have been observed.

The analysis of the research has shown that endovascular interventions have strong clinical and hemodynamic effect both immediately after the intervention and in the long run. The correction results depend on proper selection of patients with the pathology and the adequacy of the performed interventions.

**В**рожденная обструкция выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) характеризуется наличием препятствия кровотоку из левого желудочка в аорту и может быть на клапанном, подклапанном и надклапанном уровнях. Частота порока достигает 5–6% от всех врожденных пороков сердца (ВПС) [1–3,8].

Врожденный клапанный стеноз аорты (КСА) встречается у 70% больных с обструкцией ВОЛЖ и захватывает в разной степени три компонента аортального клапана—комиссуры, створки и кольцо. Подклапанный стеноз аорты наблюдается у 25–30% больных со стенозом ВОЛЖ. Порок чаще представлен фиброзной мембраной или шпорой,





расположенной непосредственно под клапаном аорты, реже наблюдается сужение по типу фиброзно-мышечного туннеля [2, 5, 8]. Обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия (ОГКМП) является вариантом подклапанного стеноза аорты, относительно редко встречается в детском возрасте, чаще в подростковом периоде либо в возрасте 30–40 лет [1, 8, 9, 11]. Распространенность патологии—0,2%, а ежегодная смертность составляет 1–6%. ОГКМП является самой частой причиной внезапной смерти у пациентов моложе 30 лет [9, 11].

Единственным методом лечения гемодинамически значимой врожденной обструкции ВОЛЖ является хирургическая коррекция. История хирургического лечения данной патологии начинается с закрытых методов коррекции, когда в 1912 г. Т. Tuffier выполнил пальцевое расширение аортального отверстия, инвагинируя стенку аорты больному с клапанным стенозом аорты [2, 8]. С внедрением и совершенствованием методов искусственного кровообращения стало возможным выполнение операций на «открытом сердце», от открытой аортальной комиссуротомии и протезирования аортального клапана, миоэктомии по Morrow до таких сложных, как аортоventрикулопластика по Коно и операция Росса [2, 3].

С появлением эндоваскулярных методов коррекции все чаще в клинической практике начали применяться баллонная вальвулопластика клапанного и дилатация подклапанного мембранозного стеноза аорты, а у больных ОГКМП в последние годы применяется септальная абляция, впервые выполненная U. Sigwart в 1995 г. [2, 6, 10, 11]. Эти методы выгодно отличаются малой инвазивностью, отсутствием необходимости в наркозе и применения искусственного кровообращения.

Однако, несмотря на преимущества эндоваскулярных технологий лечения больных с обструкцией ВОЛЖ, на сегодняшний день еще имеется ряд нерешенных проблем, среди которых наиболее дискуссионным остается вопрос относительно эффективности баллонной дилатации подклапанного стеноза и септальной абляции у больных с ОГКМП [5, 7, 10, 11].

**Цель исследования.** Анализ результатов эндоваскулярных методов лечения больных с врожденной обструкцией выходного отдела левого желудочка на опыте работы отделения рентгенэндоваскулярной хирургии и нарушений ритма сердца РСЦХ им. акад. В.В. Вахидова (табл. 1).

**Материал и методы.** Анализированы результаты эндоваскулярных вмешательств 76 больных с врожденной обструкцией ВОЛЖ в возрасте от 5 до 46 лет (сред.  $16,6 \pm 7,7$ ). Баллонная вальвулопластика КСА выполнена 60 (79,0%) больным, дилатация мембранозного подклапанного стеноза аорты (МПСА)—12 (15,8%) больным. Спиртовая абляция септальной ветви передней межжелудоч-

ковой артерии (ПМЖВ) выполнена 4 (5,2%) пациентам. Пациентов мужского пола было 48 (63,2%), женского—28 (36,8%).

Большинство больных предъявляли жалобы на быструю утомляемость, одышку, слабость, сердцебиение при физических нагрузках. У одного пациента с критическим КСА и у двух пациентов с ОГКМП в анамнезе были приступы потери сознания. Во II ФК (NYHA) находились 23 (32%), в III—42 (58,3%) и в IV—7 (9,7%) больных с КСА и МПСА, все больные с ОГКМП—в IV ФК.

У пациентов с клапанным и мембранозным подклапанным стенозом определялось систолическое дрожание различной интенсивности над аортой и в области яремной ямки. Аускультативно определялся систолический шум над аортой, проводящийся на сосуды шеи, ослабление второго тона над аортой. У 9 (12,5%) больных имелся шум аортальной регургитации. У пациентов с ОГКМП при аускультации выслушивался систолический шум в 3 и 4 межреберьях, шум митральной регургитации.

На рентгенограмме у 59 (77,6%) больных с обструкцией ВОЛЖ отмечалось расширение границ сердца влево, постстенотическое расширение аорты отмечалось у 51 (85%) больных с КСА.

На ЭКГ у всех пациентов выявлены признаки гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), у 31 (40,8%)—перегрузка ЛЖ, у 11(14,4%) — признаки ишемии по передней, задней и боковой стенкам ЛЖ.

По данным ЭхоКГ у 60 (78,9%) пациентов обнаружен клапанный стеноз аорты (КСА), у 34 (56,7%) из них определялся выраженный фиброз створок. В 6 случаях (10%) имелась минимальная аортальная регургитация, в 5 (8,3%)—признаки умеренно-го кальциноза клапана.

У 12 (15,7%) пациентов выявлен подклапанный мембранозный стеноз в виде перемычки, расположенной на 10–20 мм ниже клапанного кольца, из них у 4 (33%) больных наблюдалась регургитация I степени.

У пациентов с ОГКМП (n=4) толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в среднем составляла  $30 \pm 8,1$  мм, у всех наблюдалось переднесистолическое движение передней створки митрального клапана (МК), митральная регургитация до III степени, гиперкинезия ЛЖ.

В группе больных с клапанным стенозом градиент систолического давления (ГСД) между ЛЖ и Ао составлял от 55 до 176 мм рт. ст., в среднем  $98,2 \pm 45,2$  мм рт. ст., в группе больных с подклапанным стенозом—от 80 до 113 мм рт. ст., в среднем  $99,6 \pm 13$  мм рт. ст., у пациентов с ОГКМП—от 36 до 75 мм рт. ст., в среднем  $60 \pm 4,7$  мм рт. ст.

Всем пациентам катетеризация аорты и ЛЖ производилась под местной анестезией, доступом через бедренную артерию. При левой вентрикулографии и аортографии в прямой и боковой про-

екциях у 60(78,9%) больных выявлен КСА, регургитация на аортальном клапане I степени наблюдалась у 13(21,6%) из них. У 12 (15,7%) выявлен МПСА, расположенный на 15–20 мм ниже фиброзного кольца, у 8 (66,7%) из них отмечалась регургитация на аортальном клапане до I степени.

У пациентов с ОГКМП отмечалось выраженное сужение ВОЛЖ вплоть до разделения желудочка на две полости, за счет утолщения МЖП; регургитация на митральном клапане до III степени. При коронарографии определялась септальная ветвь крупного диаметра (2–2,5 мм).

По данным тензиометрии у пациентов с клапанным стенозом аорты ГСД между ЛЖ и аортой составил от 70 до 205 мм рт. ст., в среднем  $114,9 \pm 40$  мм рт. ст.; с мембранозным подклапанным стенозом от 60 до 145 мм рт. ст., в среднем  $109,1 \pm 28,6$  мм рт. ст.; с ОГКМП – от 40 до 75 мм рт. ст., в среднем  $65 \pm 8,9$  мм рт. ст.

Показаниями к баллонной вальвулопластике (БВ) КСА и баллонной дилатации (БД) подклапанного стеноза аорты являлся ГСД между ЛЖ и Ао более 50 мм рт. ст., при отсутствии или наличии аортальной недостаточности не более I степени, а в случае мембранозного подклапанного стеноза – не более II степени.

Показаниями к проведению септальной аблации являлись: отсутствие эффекта от медикаментозной терапии; ТМЖП более 16 мм, ГСД в покое  $> 30$  мм рт. ст., при условии приемлемой анатомии септальной ветви ПМЖВ; отсутствие органической патологии МК, папиллярных мышц и сопутствующей патологии, требующих открытой коррекции.

БВ КСА выполнялась баллонными катетерами диаметром на 1 мм меньше диаметра клапанного кольца аорты. При мембранозном подклапанном стенозе использовали баллонные катетеры диаметром равным клапанному кольцу аорты. Расширение баллона выполняли 2–3 раза с интервалом 2–3 минуты, с экспозицией 3–5 секунд под давлением от 4 до 6 атмосфер.

Всем больным с ОГКМП в левую бедренную артерию и вену устанавливались два интрадьюсера. Через артериальный интрадьюсер устанавливался катетер типа «пигтейл» в полость ЛЖ для тензиометрии, через бедренную вену в правый желудочек – электрод для временной электрокардиостимуляции. Через правый артериальный интрадьюсер до дистальной части СВ устанавливался коронарный проводник, по которому проводился коронарный баллонный катетер типа «over the wire» и расширялся в проксимальной трети СВ, создавая искусственную обтурацию. Если при этом ГСД начинал уменьшаться, то коронарный проводник извлекали и по центральному каналу баллонного катетера в СВ вводили 96% спирт в количестве 2–4 мл, с экспозицией 5–6 мин.

Эффективность БВ оценивалась на основании снижения ГСД между ЛЖ и аортой, а также по сте-

пени аортальной регургитации. Хорошим результатом считали остаточный градиент менее 50 мм рт. ст., регургитацию до I степени; удовлетворительным – от 50 до 70 мм рт. ст., регургитацию до II степени; неудовлетворительным – более 70 мм рт. ст. регургитацию более II степени.

Успешной признавалась септальная аблация, приводящая к снижению градиента давления в ВТЛЖ  $\geq 50\%$  от исходного, с остаточным градиентом  $< 20$  мм рт. ст.

**Результаты и их обсуждение.** Непосредственно после БВ у больных с КСА ( $n=60$ ) систолическое давление в ЛЖ уменьшилось в среднем со  $220,6 \pm 8,9$  до  $159,4 \pm 22,9$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), в аорте повысилось в среднем со  $105,7 \pm 15,3$  до  $115 \pm 12,8$  мм рт. ст. ( $p > 0,05$ ). ГСД между ЛЖ и аортой снизился в среднем со  $114,9 \pm 40$  мм рт. ст. до  $44,4 \pm 18,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). У 8 (13,3%) больных после БВ появилась регургитация до I степени, у 5 (8,3%) – до II степени. При этом у них не было отмечено снижение диастолического давления в аорте. В группе больных с исходной регургитацией на аортальном клапане до I степени ( $n=13$ ) после вальвулопластики она сохранилась на прежнем уровне у 8 пациентов, увеличение регургитации – до II степени отмечено у 5 больных. Основные показатели гемодинамики представлены на рис. 1. Осложнений во время вмешательства не было.

В группе пациентов с КСА хорошие результаты получены у 45 (75%) пациентов, удовлетворительные – у 14 (23,3%) и неудовлетворительные – у 1 (1,7%). Последний был направлен на открытую коррекцию порока.

У 2 (3,3%) больных наступил тромбоз бедренной артерии, им была выполнена тромбэктомия. Следует подчеркнуть, что это осложнение имело место вначале внедрения в практику БВ. В настоящее время в связи с применением интрадьюсеров соответствующих размеров и низкопрофильных баллонных катетеров данное осложнение в нашей практике не встречается.

В послеоперационном периоде отмечалось улучшение общего состояния, жалоб не было, повысилась толерантность к физической нагрузке, больные переведены в I ФК. Аускультативно отмечено уменьшение интенсивности систолического шума над аортой, II тон там же стал определяться более четко. По данным ЭКГ была отмечена положительная динамика, исчезли признаки коронарной недостаточности. Динамика показателей ЭхоКГ представлена в таблице 2.

Отдаленные результаты прослежены у 37(61,6%) пациентов данной группы в сроки от 4 месяцев до 5 лет. Все больные отнесены к I ФК, у всех отмечалась положительная динамика объемных показателей ЛЖ (табл. 2).

По данным литературы, в последние годы у детских кардиологов превалирует тенденция к использованию вальвулопластики как начального



паллиативного этапа подготовки к радикальной хирургической коррекции. По данным некоторых авторов [6] БВ КСА имеет удовлетворительные непосредственные и среднесрочные результаты, откладывает возможное хирургическое вмешательство и позволяет пациентам вести более активный образ жизни. Однако, как показывает наш опыт, в большинстве случаев повторные вмешательства на аортальном клапане после БВ не требуются. Такого же мнения придерживаются и другие авторы [4].

В группе больных с МПСА систолическое давление в ЛЖ снизилось в среднем с  $221,2 \pm 29,4$  до  $162,9 \pm 26,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ); систолическое давление в аорте практически не изменилось (со  $112 \pm 9,3$  до  $114,6 \pm 8,4$  мм рт. ст.); ГСД снизился со  $109,1 \pm 28,6$  до  $48,3 \pm 23,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). У 2 (16%) больных исходная регургитация на аортальном клапане после вмешательства не изменилась, у 2 (16%) больных усилилась до II степени. Следует отметить, что, как не парадоксально, но у двух больных с исходной регургитацией до I степени после БД регургитация исчезла. Основные показатели гемодинамики представлены на рис. 1. Осложнений во время вмешательства не было.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Клинически отмечалось улучшение общего состояния, отсутствие жалоб, больные переведены в I ФК. Аускультативно отмечено уменьшение интенсивности систолического шума над аортой. На первые сутки после вмешательства по данным ЭКГ была отмечена положительная динамика, исчезли признаки коронарной недостаточности. Данные ЭхоКГ были сопоставимы с данными ЭхоКГ первой группы (см. табл. 2).

В группе пациентов с мембранозным подклапаным стенозом, хорошие результаты получены у 9 (75%) пациентов, удовлетворительные – у 2 (17%) больных и неудовлетворительные – у 1 (8%).

Отдаленные результаты прослежены у 5 (41%) пациентов данной группы в сроки от 8 месяцев до пяти лет. Клинически отмечалось улучшение общего состояния, жалобы отсутствовали. Динамика ЭхоКГ данных гемодинамических показателей (см. табл. 2) практически сопоставима с данными результатов отдаленного периода больных с КСА.

По мнению ряда авторов [5, 10], после баллонной дилатации мембранозного стеноза, остатки субаортальной мембраны вызывают рецидив стеноза и аортальную недостаточность. Так, по наблюдениям Бондарева и соавт. (2000 г.), после разрыва баллоном субаортальной мембраны на ее месте возникает фиброзно-мышечный вал, форма стеноза приближается к тоннельному типу. Устранение его связано с большим риском, так как при этом необходимо выполнять большой объем резекции миокарда, а в некоторых случаях прибегать к аортоventрикулопластике по Конно. Однако на основании проведенных исследований

нами отмечено, что результаты баллонной дилатации у больных с МПСА не отличались от таковых у пациентов с клапанным стенозом как непосредственно после коррекции, так и в отдаленном периоде (рис. 2), что говорит не только о возможности, но и об эффективности баллонной дилатации субаортального мембранозного стеноза.

У пациентов с ОГКМП во всех случаях удалось выполнить спиртовую абляцию. При этом на контрольной коронарографии визуализировалась культя СВ, ГСД уменьшился в среднем с  $65 \pm 8,9$  до  $10 \pm 4,3$  мм рт.ст. По результатам контрольной левой вентрикулографии отмечалось расширение ВОЛЖ, регургитация на МК уменьшилась до 0,5 степени (рис. 3). Получены хорошие ангиографический и гемодинамический результаты. Осложнений во время вмешательств не было.

Послеоперационный период также протекал гладко. Повысилась толерантность к физической нагрузке. Все больные переведены в I ФК. Аускультативно наблюдалось уменьшение интенсивности систолического шума над аортой, исчезновение шума митральной регургитации. По данным ЭКГ и ЭхоКГ (рис. 4) была отмечена положительная динамика.

Результаты отдаленного периода прослежены у двух больных в сроки через 8 месяцев после абляции. Больные отметили улучшение переносимости физических нагрузок и отсутствие жалоб. По данным ЭхоКГ ГСД в среднем снизился до  $6 \pm 2,3$  мм рт. ст., регургитация на митральном клапане до 0,5 ст., ТМЖП составила  $12,3 \pm 5$  мм. Отмечалось улучшение гемодинамических показателей (см. табл. 2). На ЭКГ определялись признаки рубцовых изменений в области задней и боковой стенок ЛЖ, полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПБПНПГ), гипертрофия ЛП. ПБПНПГ встречается более чем у половины пациентов в отдаленном периоде. Это связано с тем, что правая ножка – дискретная структура, снабжается кровью из септальных ветвей ПМЖВ, в то время как левая ножка имеет веерообразную структуру и снабжается из двух источников – ПМЖВ и задней межжелудочковой ветви правой коронарной артерии [2, 9, 11].

В последнее время появляется все больше доказательств того, что результаты спиртовой абляции сопоставимы с хирургической коррекцией. Непосредственное снижение ГСД после абляции отмечается у 90% больных, что обусловлено устранением сокращения перегородки во время систолы, отсутствием переднесистолического движения передней створки МК и уменьшением степени митральной регургитации. В отдаленные сроки отмечается прогрессивное снижение ГСД, что обусловлено процессом ремоделирования ЛЖ [2, 9].

**Заключение.** На сегодняшний день современные эндоваскулярные методы лечения больных

с врожденной обструкцией выходного отдела левого желудочка переживают такой же этап изучения и накопления клинического материала, через который прошла хирургическая техника. Анализ проведенных исследований показал, что эндоваскулярные технологии лечения имеют стойкий клинический и гемодинамический эффект как непосредственно после вмешательства, так и в отдаленном периоде. Результаты коррекции зависят от правильного отбора пациентов с данной патологией и адекватности выполненных вмешательств. Отсутствие осложнений во время и после вмешательств говорит об относительной безопас-

ности методов эндоваскулярной коррекции у больных с врожденной обструкцией выходного отдела левого желудочка. Несомненными достоинствами эндоваскулярных вмешательств являются сопоставимые с хирургическими операциями результаты, относительная безопасность, органосохранность, малоинвазивность, возможность повторных вмешательств и высокая экономичность.

Таким образом, эндоваскулярные методы значительно расширяют лечебные возможности коррекции данной группы пороков и во многих случаях могут стать альтернативой традиционной хирургии.

Таблица 1

Распределение пациентов с ВПС в зависимости от вида порока

№	Вид порока	n	Возраст (лет)		Вид вмешательства
			от-до	сред.	
1	КСА	60	5-37	15±8,4	баллонная вальвулопластика
2	МПСА	12	5-25	14±5,3	баллонная дилатация
3	ОГКМП	4	20-46	33± 6,6	септальная аблация
4	ВСЕГО	76	5-46	16,6±7,7	

Таблица 2

Динамика ЭхоКГ-показателей: А) до коррекции; Б) после коррекции; В) в отдаленные сроки наблюдения

Показатель	КСА (n=60)			МПСА (n=12)		
	А	Б	В	А	Б	В
КДО ЛЖ, мл	72,4±10,3	72,2±10,5	97,6±9,4	83,1±9,1	77,2±8,9	90,5±9,7
ФВ, %	73,5±2,4	71,6±2,1	67,5±3,1	68,4±3,2	73,1±2,9	68,4±2,8
ГСД	98,2±45,2	34,9±14,0*	41,6±7,01*	99,6±13	55,8±4,13*	62,3±7,15*

Примечание: -\*p<0,05.

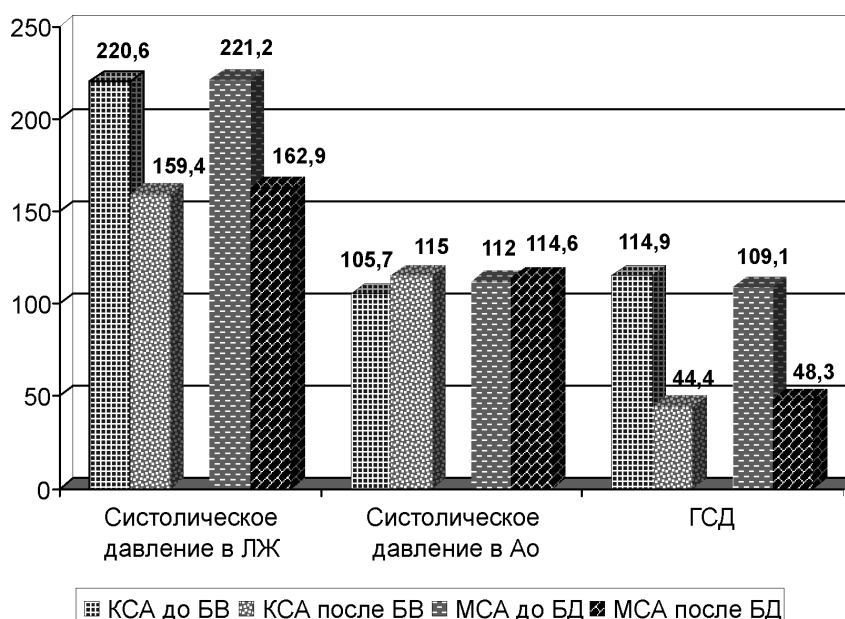
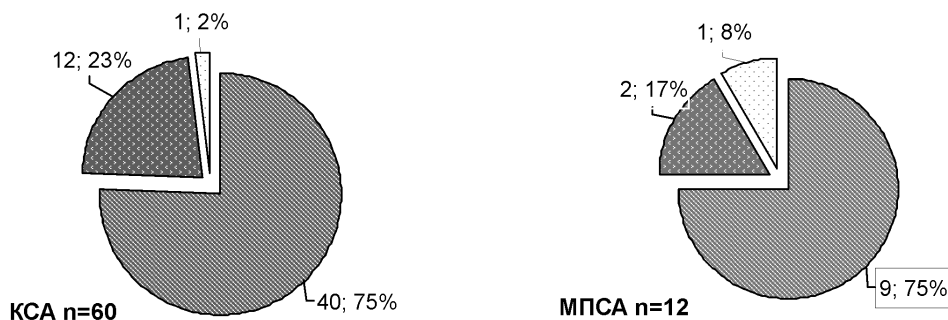


Рис. 1. Изменение гемодинамических показателей у больных с клапанным и мембранозным подклапанным стенозом аорты после эндоваскулярных вмешательств по данным катетеризации.



■ Хорошие ■ Удовлетворительные □ Неудовлетворительные

Рис. 2. Результаты БВ и БД у больных с клапанным (слева) и мембранозным подклапанным (справа) стенозом аорты.

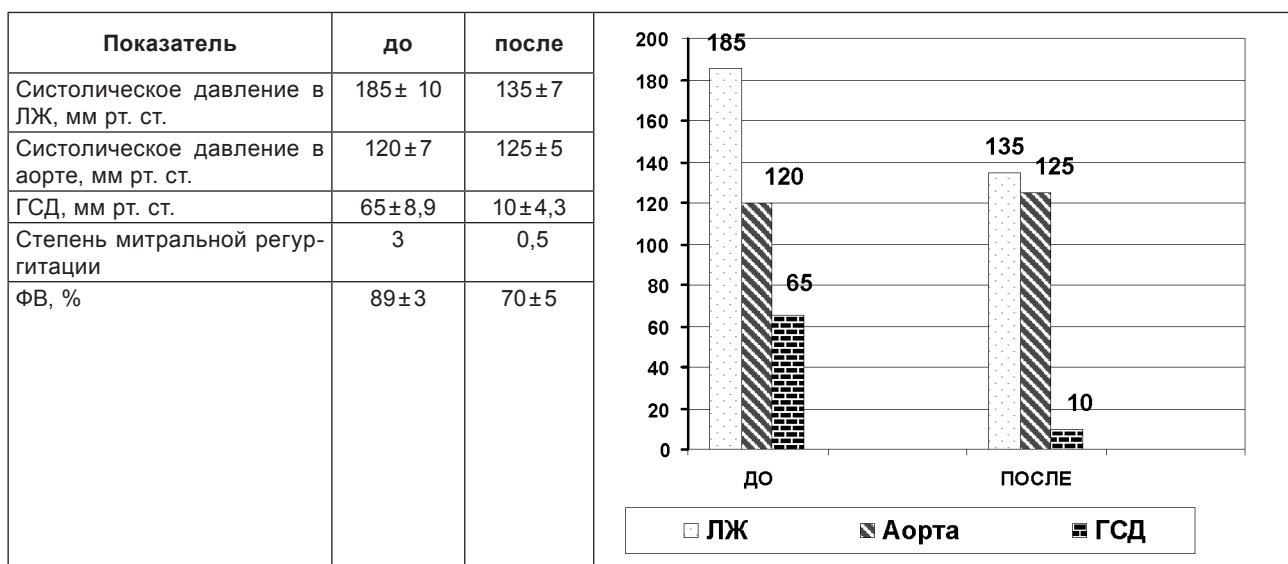


Рис. 3. Изменения гемодинамических показателей у больных с обструктивной ГКМП до и после септальной абляции по данным катетеризации.

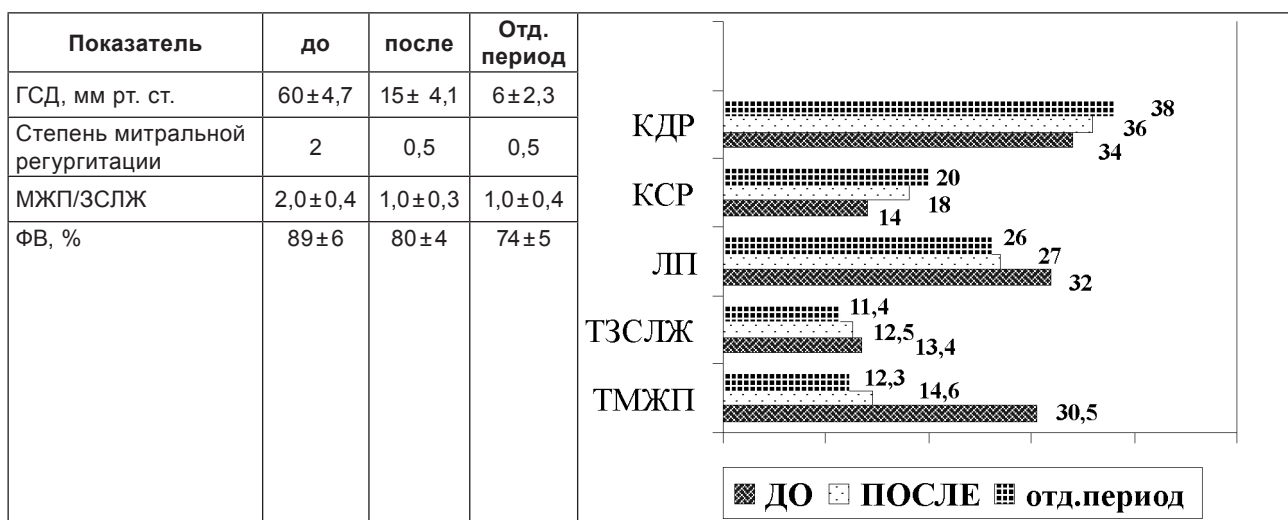


Рис. 4. Изменения гемодинамических показателей у больных с обструктивной ГКМП до и после септальной абляции по данным ЭхоКГ.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. – М.: Медицина, 1980.
2. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г. Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов, 2008 г. Том 2.
3. Дземешкевич С. Пороки аортального клапана, – М.: Медицина, 2004 г.
4. Balmer C., Beghetti M., Fasnacht M. et al. Balloon aortic valvoplasty in paediatric patients: progressive aortic regurgitation is common. *Heart* 2004; 90:77–81.
5. Hraska V., Photiadis J. and Arenz C. Surgery for subvalvar aortic stenosis resection of discrete subvalvar aortic membrane, *MMCTS*, July 23, 2007; 2007(0723): 2303.
6. Jindal R.C., Saxena A., Juneja R., Kothari S.S., Shrivastava S. Long-term results of balloon aortic valvotomy for congenital aortic stenosis in children and adolescents. *J Heart Valve Dis* 2000; 9: 623–8.
7. Karamlou T., Gurofsky R., Bojcevski A., Williams W.G., Caldarone C.A., Van Arsdell G.S., Paul T. and McCrindle B.W. Prevalence and Associated Risk Factors for Intervention in 313 Children With Subaortic Stenosis. *Ann. Thorac. Surg.*, September 1, 2007; 84(3): 900–906.
8. Kirklin J.W. Barratt-Boyes B.G. *Cardiac surgery*, 2 nd ed. New-York: Churchill Livingstone; 1992. P. 1212.
9. Michael A. Fifer. Most Fully Informed Patients Choose Septal Ablation Over Septal Myectomy, *Circulation* 2007; 116:207–216.
10. Oliver J.M., Gonzalez A., Gallego P., Sónchez-Recalde A., Benito F., Mesa J.M. Discrete subaortic stenosis in adults: increased prevalence and slow rate of progression of the obstruction and aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:835–842.
11. Sorajja P., Valeti U., Nishimura R.A. et al. Outcome of alcohol septal ablation for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 118:131–9.



## ИЗВИТОСТЬ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

*КНЫШОВ Г.В., ЛЕБЕДЕВА Е.О.*

*ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины». г. Киев, Украина*

### РЕЗЮМЕ

#### ИЗВИТОСТЬ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЯ КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА

*Кнышов Г.В., Лебедева Е.О.*

Статья посвящена изучению взаимосвязи феномена извитости коронарных артерий в патогенезе развития ишемии миокарда. Из 23 пациентов с извитостью коронарных артерий у 22 (89%) выявлена ишемия миокарда, а также доказано соответствие ишемизированных участков миокарда зонам кровоснабжения извитых коронарных артерий. Более чем в половине случаев (56,5%) зоны обнаруженной ишемии миокарда выходили за пределы васкуляризации соответствующих ветвей интактных извитых коронарных артерий, что позволило выдвинуть гипотезу о развитии синдрома коронарного обкрадывания в смежных зонах васкуляризации интактными коронарными артериями без признаков их извитости.

**Ключевые слова:** извитые коронарные артерии, кардиалгический синдром, ишемия миокарда.

### SUMMARY

#### TORTUOSITY OF THE CORONARY ARTERIES as a reason of coronary flow disturbances.

*G.V. Knyshov, E.O. Lebedeva*

This article is dedicated to the study of the relationship phenomenon tortuosity of coronary arteries in the pathogenesis of myocardial ischemia. Among 23-examined persons with tortuosity of coronary arteries in 22 patients (89%) identified the myocardial ischemia and proven conformity ischemic areas of myocardium to circulation zones of the tortuous coronary arteries. More than half of the cases (56,5%) zones detected myocardial ischemia went beyond the vascularization respective branches of the intact tortuous coronary arteries. This allowed propose the hypothesis of developing coronary steal syndrome in related areas to vascularization of the coronary artery without signs of their tortuosity.

**Key words:** tortuous coronary artery, false angina syndrome, myocardial ischemia.

**В**озникновение симптоматики ишемической болезни сердца (ИБС) часто невозможно объяснить такими традиционными причинами, как атеросклероз коронарных артерий (КА) [1, 6, 10–12]. Появление новых инвазивных и неинвазивных методов исследования сердечно-сосудистой системы позволило расширить представление о коронарной патологии, вызванной процессами неатеросклеротического генеза. При этом анализ литературных данных, подтверждающих влияние извитости коронарных артерий (ИКА) на перфузию миокарда, обнаружил существенный дефицит фундаментальных исследований по этому вопросу [1–3, 6]. В то же время, по результатам ангиографии, феномен ИКА не является редкой находкой и по данным разных авторов колеблется в пределах 9,2–12,5% [7–10]. В литературе сохраняется дискуссия относительно клинического значения этого феномена и его возможной связи с клиническими проявлениями ИБС [1, 8, 11]. В связи с этим феномен ИКА до сих пор не рассматривается как патологическое состояние и не находит отражения в современной номенклатуре ИБС.

**Цель работы.** Исследование взаимосвязи феномена извитости коронарных артерий и механизмов ишемического повреждения миокарда.

**Материал и методы.** В «ГУ Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова (ГУ «НИССХ»)» обследованы 23 пациента с ИКА и клиникой стенокардии, у которых при проведении коронарографии (КГ) не было найдено органических поражений КА. Под ИКА понимают конфигурационные аномалии КА, извитая форма которых отличается от природной кривизны области сердца, на котором она лежит. То есть существуют волнообразные изгибы КА, длина которых является большей, чем расстояние от поверхности желудочка между началом и концом рассматриваемого участка. Патологической считали извитые КА с одним и более изгибами основной ветви с углом между участками КА, находящимся по обе стороны изгиба, 90° и менее и/или петлеобразными изгибами, которые обнаруживают при коронарографии в различных проекциях в диастолу.

Среди методов функционального обследования использовались рутинные исследования—



электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ). Однако учитывая тот факт, что при проведении ЭКГ у больных с кардиалгическим синдромом специфические изменения в миокарде, присутствующие ишемическому процессу, были обнаружены лишь у 46% пациентов, а у остальных – имели неспецифический характер, возникла необходимость в углубленном обследовании этого контингента больных с использованием современных методик кардиовизуализации и оценки функционального состояния миокарда. Для углубленного изучения функционального состояния миокарда применялись специфические высокочувствительные методы – однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ОФЭКТМ), векторэхокардиография в покое и стресс-тесте с добутамином (ВЕКТОРЭхоКГ), векторэлектрокардиография (ВЕКТОРЭКГ) в покое и стресс-тесте с добутамином, тест с физической нагрузкой – велоэргометрия (ВЭМ) и проба на тредмиле (ТМ).

**Результаты и их обсуждение.** Среди 23 обследованных больных с атеросклеротически неизменными ИКА женщины составили 60,9% (14 пациентов), а мужчины 39,1% (9 пациентов). Средний возраст исследуемой группы составил

54,2±11,8 лет. Эхокардиографические признаки сердечной недостаточности (ФВ < 55%) зарегистрированы только у двух человек, среднее значение показателя ФВ в целом по группе составило 62,0±7,1%.

Следует отметить, что все пациенты исследуемой группы обратились в ГУ «НИССХ» с жалобами на кардиалгию, при этом 5 (21,7%) из них имели тот или иной вид аритмии, что согласно существующим литературным данным может расцениваться как признак дистрофических или ишемических процессов в миокарде. Другим клиническим доказательством наличия у пациентов с неизменными ИКА ишемического повреждения миокарда является имеющиеся в анамнезе данные о перенесенном остром коронарном синдроме у каждого четвертого пациента исследуемой группы (26,1%). Кроме этого, среди лиц исследуемой группы 9 человек (39%) имели II и III стадии гипертонической болезни, что согласуется с существующими литературными данными о высокой корреляции ИКА и гипертрофии левых отделов сердца [2, 4, 5].

По данным КГ больные исследуемой группы распределялись по типу коронарного кровообращения и извитостью коронарных сосудов (табл. 1).

Таблица 1

Тип К/К	Извитые коронарные артерии				Всего типов К/К
	ПМЖВ	ПМЖВ+ОВ	ПМЖВ+ОВ+ПКА	ПМЖВ+ПКА	
Правый	3 (25,0%)	7 (58,4%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	12 (52,2%)
Левый	2 (33,3%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	6 (26,1%)
Сбалансированный	1 (20,0%)	1 (20,0%)	2 (40,0%)	1 (20,0%)	5 (21,7%)
Всего ИКА	6 (26,1%)	10 (43,4%)	4 (17,4%)	3 (13,0%)	

*Примечание:* ТИП К/К – тип коронарного кровоснабжения миокарда; ПМЖВ – передняя межжелудочковая артерия; ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии; ПКА – правая коронарная артерия.

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о том, что наиболее часто в исследуемой группе наблюдался правый тип кровообращения миокарда – 52,2%, который в 58,4% случаев ассоциировался с извитостью ПМЖВ и ОВ левой коронарной артерии (ЛКА), а у 25,0% – с извитостью ПМЖВ. По 8,3% правого типа коронарного кровообращения миокарда приходилось на извитость ПМЖВ и ПКА, а также на ПМЖВ, ОВ и ПКА. Левый тип коронарного кровообращения миокарда наблюдается у 26,1% больных исследуемой группы. При этом у 33,3% он ассоциировался с извитостью ПМЖВ, а также ПМЖВ и ОВ. По 16,7% случаев приходилось на сочетание левого типа коронарного кровообращения миокарда с извитостью двух ветвей ЛКА (ПМЖВ, ОВ) и ПКА, а также ПМЖВ и ПКА. Сбалансированный тип коронарного кровообращения миокарда отмечен у 21,7% больных исследуемой группы, при этом у 40% больных он ассоциировался с извитостью всех КА (ПМЖВ, ОВ и ПКА) и до 20% больных имели сочетание извитости

ПМЖВ и ОВ, ПМЖВ и ПКА, а также одной ПМЖВ. Следует отметить, что в исследуемой группе сочетание извитости ПМЖВ и ОВ наблюдалось наиболее часто у 43,3% больных. На втором месте по частоте извитости были больные с извитой ПМЖВ (26,1%). Следующими по частоте были больные с сочетанием извитости всех ветвей КА (ПМЖВ, ОВ, ПКА) – 17,4% и группа больных с сочетанием извитости ПМЖВ и ПКА – 13% соответственно. Важно отметить, что среди больных исследуемой группы извитость ПМЖВ ЛКА встречалась в 100% случаев. Второе место по частоте извитости принадлежит ОВ ЛКА – 60,1% и третья ПКА – 30,4%.

Следующим этапом исследования после изучения ангиографической картины стал анализ изменений, выявленных во время тщательного кардиологического обследования больных с неизменными ИКА. Охват больных исследуемой группы рутинными методами исследования (ЭКГ и ЭхоКГ) составлял 100%, при этом каждый пациент был обследован с помощью, как минимум, двух из



высококчувствительных специфических методов определения функционального состояния миокарда (ОФЭКТ, ВЕКТОРЭхоКГ, ВЕКТОРЭКГ, ВЭМ или ТМ). Средний показатель количества использованных функциональных методов исследования в исследуемой группе составил  $3,6 \pm 1,3$ .

В ходе исследования проведено определение степени поражения миокарда и сопоставление локализации поражений и зон васкуляризации

ИКА. На рис. 1 изображена коронарограмма (А) больного N в сопоставлении с данными векторэхокардиографии (Б). На векторэхокардиограмме наблюдается изменение продольной деформации миокарда переднебоковой и перегородочной зоны левого желудочка (ЛЖ), что в соответствии с типом коронарного кровообращения этого больного совпадает с зоной васкуляризации извитых ПМЖВ и ОВ ЛКА.

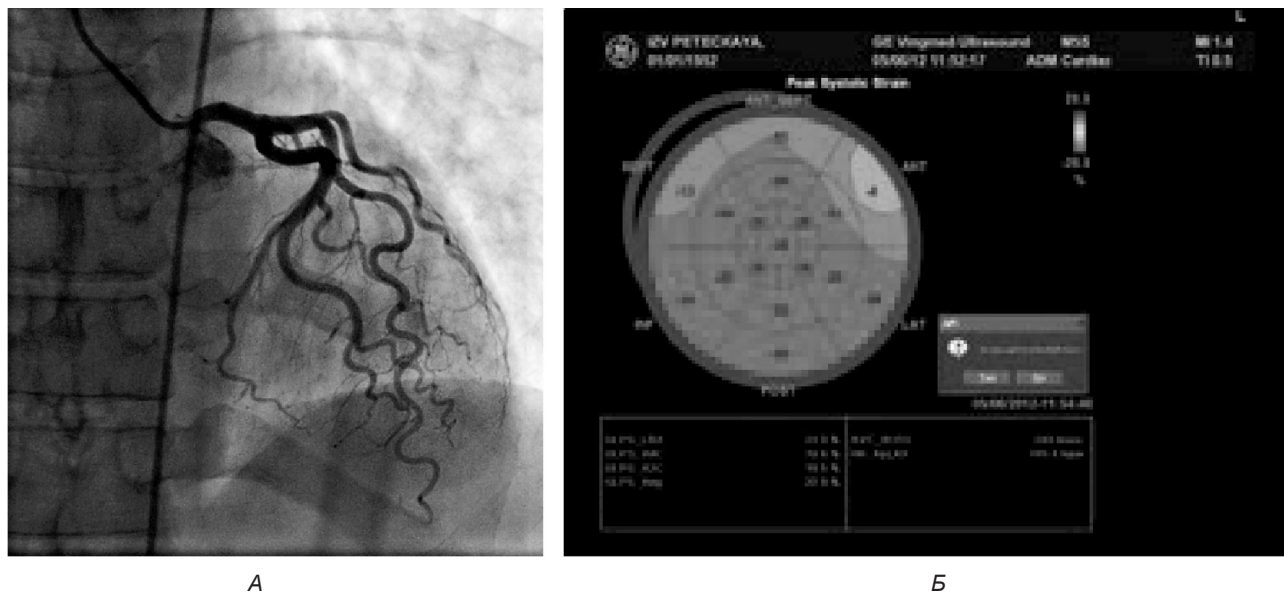


Рис. 1. Коронарография пациента N с клиническими проявлениями стенокардии в сопоставлении с ВЕКТОРЭхоКГ, ИБ № 822: в зоне васкуляризации извитых ПМЖВ и ОВ наблюдается умеренное снижение продольной деформации переднебазального, переднеперегородочного и переднебокового сегмента ЛЖ.

На рис. 2 представлена коронарограмма пациента Y, который поступил на обследование в клинику ГУ «НИССХ им. Н.М. Амосова» с кардиалги-

ческим синдромом в сопоставлении с данными миокардиосцинтиграфии (ОФЭКТМ).

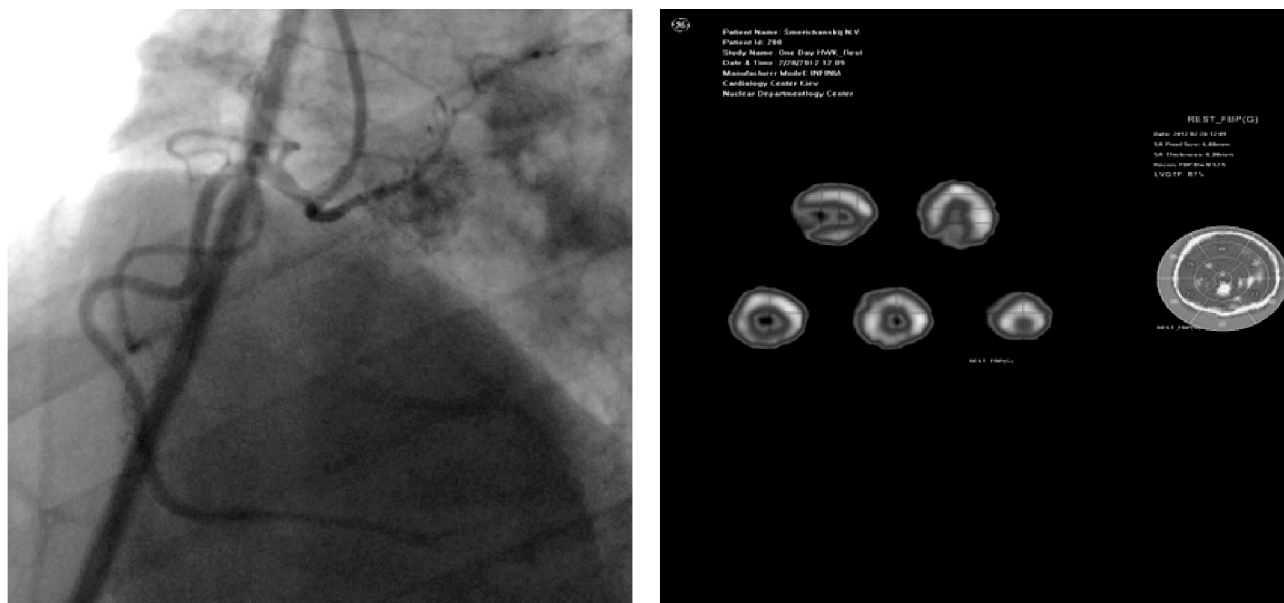


Рис. 2. Коронарография пациента Y в сопоставлении с ОФЭКТМ, ИБ № 2425: в зоне васкуляризации неизменной извитой ПКА наблюдается дефект накопления радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  в сегментах задней стенки ЛЖ.

На рис. 3 А представлена коронарограмма пациента с извитой ЛКА без признаков органического поражения КА в сопоставлении с результатом ВЕКТОРЭКГ, проведенной в состоянии покоя и на высоте стресс-теста с добутамином во фронтальной и сагиттальной плоскостях. В состоянии покоя во всех ЭКГ-отведениях патологические изменения вектора петли QRS-комплекса не зарегистрированы (рис. 3Б). На

высоте стресс-теста с добутамином (ЧСС=140 уд./мин.) с усилением, что превышает стандартное, регистрируется появление вектора сегмента ST в точке J (рис. 3 В), ориентированного вверх и справа на 35° и вперед на 30°, что свидетельствует об иницировании ишемического процесса в сопровождении субэндокардиальном слое переднебоковой стенки ЛЖ, которая питается из бассейна извитой ЛКА

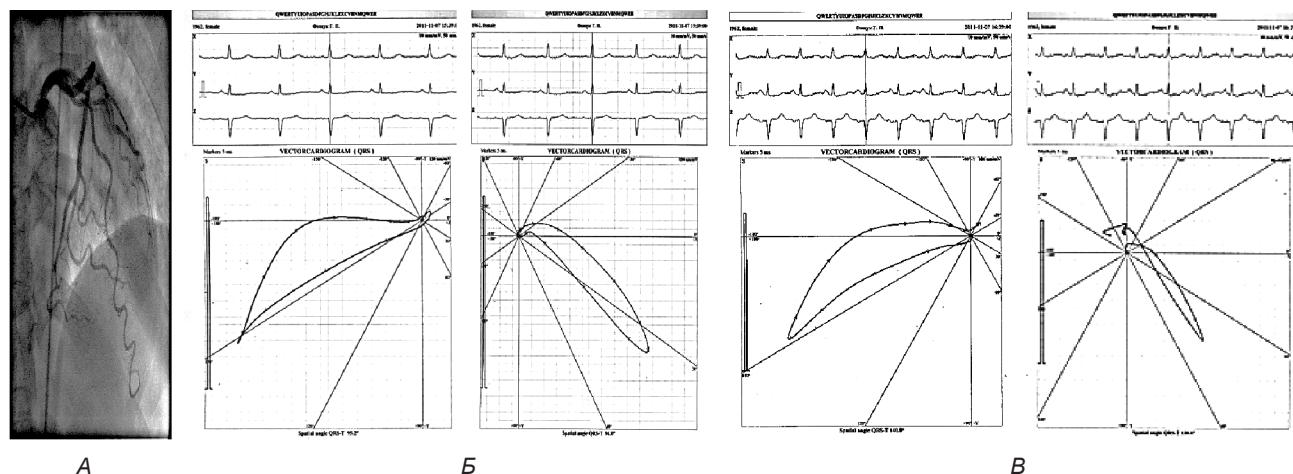


Рис. 3. ВЕКТОРЭКГ у пациента с извитой ЛКА без признаков органического поражения КА (А), ИБ № 3111: изменения вектора смещения сегмента ST в фронтальной и сагиттальной плоскостях в точке j при увеличенном усилении петель комплекса QRS до (Б) и на высоте добутаминового стресс-теста (В).

В сводной табл. 2 представлены результаты качественного соотношения зон васкуляризации миокарда с неизменными ИКА и участков миокарда, подвергающиеся ишемическому повреждению. Как видно из табл. 2, в 89% случаев (22 больных) выявлено соответствие участков миокарда, васкуляризирующихся неизменными ИКА зонам ишемии миокарда, которые были обнаружены с помощью методов исследования функционального состояния миокарда. При этом у 13 больных (56,5%) обнаруженные зоны ишемического повреждения миокарда были более широкие и выходили за пределы васкуляризации соответствующих ИКА. Такая картина была присуща больным с правым (9/39, 1%), левым (3/13%) и сбалансированным (1/4,4%) типом коронарного кровообращения и различными вариантами извитости ветвей ЛКА: ПМЖВ, ОВ, ПМЖВ в сочетании с ОВ, ПМЖВ и ПКА. Отмечено, что у этих больных дополнительно от ишемии страдает нижняя и заднебоковая стенки левого желудочка, которые кровоснаб-

жаются из бассейна ПКА, ОВ ЛКА или ОВ ЛКА и ПКА (согласно доминирующему типу коронарного кровоснабжения миокарда), что позволило выдвинуть гипотезу о развитии в этих участках миокарда синдрома коронарного обкрадывания. Эта гипотеза находит свое подтверждение в том, что у 8 из 12 больных этой группы, то есть в 66,7% случаев, ишемические изменения указанных участков обнаруживаются при стресс-тестах с добутамином и проб с физической нагрузкой. То есть проявляются только при нагрузке, когда миокард требует увеличенной порции МОК, а извитые ветви ЛКА, вследствие наличия повышенного сопротивления и турбулентных течений в них, не способны обеспечить соответствие перфузии увеличенной потребности миокарда и за счет анастомозов тянут из доминирующих интактных КА часть порции МОК, что соответственно приводит к ишемизации нижней и заднебоковой стенок левого желудочка, (согласно доминирующему типу коронарного кровоснабжения миокарда) (рис. 4).

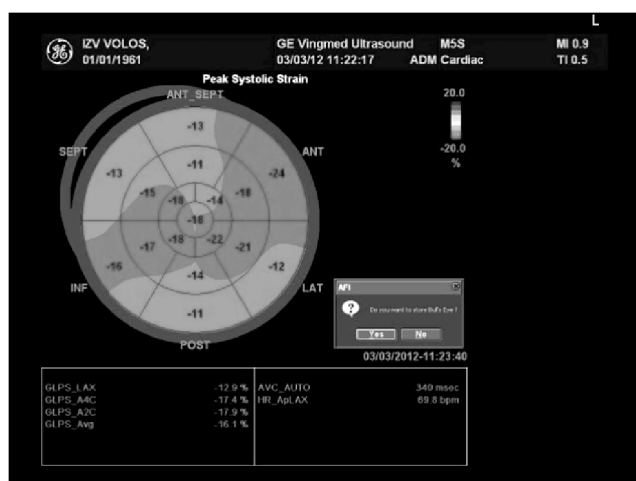
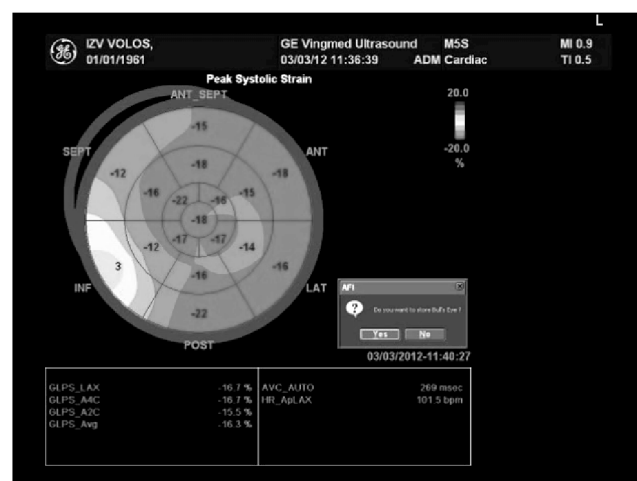
Таблица 2

№ п/п	пол	№ ИБ	Возраст	Коронарография		Зона ишемии (стенки ЛЖ)	Кол-во методов, выявивших ишемию	Кол-во ишемизированных стенок
				тип к/к	ЗКА			
1.	М	5069	53	правый	ПМЖВ	боковая, перегородка, задняя	2	3
2.	Ж	822	38	левый	ПМЖВ, ОВ	передняя, перегородка, нижняя, задняя	4	5
3.	Ж	6159	70	левый	ПМЖВ, ОВ	—	3	0

4.	Ж	5571	49	правый	ПМЖВ, ОГ, ПКА	передняя, боковая, перегородка, ижная, задняя	5	4
5.	Ж	1193	63	левый	ПМЖВ, ОГ, ПКА	передняя, боковая, перегородка, задняя	2	4
6.	Ж	1258	66	правый	ПМЖВ, ОВ	передняя, задняя	2	2
7.	М	5211	51	правый	ПМЖВ, ПКА	передняя, боковая, верхушка, нижняя, задняя	6	4
8.	Ж	1199	60	правый	ПМЖВ, ОВ	передняя, задняя	5	4
9.	М	985	49	баланс.	ПМЖВ, ПКА	передняя, перегородка	2	2
10.	Ж	1067	43	правый	ПМЖВ, ОВ	передняя, боковая, перегородка, нижняя, задняя	5	5
11.	М	1184	37	левый	ПМЖВ	передняя, боковая, перегородка, верхушка, нижняя, задняя	5	5
12.	Ж	891	53	левый	ПМЖВ	передняя, боковая, перегородка, нижняя, задняя	5	5
13.	М	1060	51	баланс.	ПМЖВ	передняя, боковая, перегородка, верхушка, нижняя, задняя	5	6
14.	М	1097	60	правый	ПМЖВ, ОВ	передняя, нижняя, задняя	3	3
15.	Ж	4929	49	баланс.	ПМЖВ, ОВ	передняя, перегородка, нижняя, задняя	3	4
16.	Ж	2860	60	правый	ПМЖВ, ОВ	передняя, перегородка, верхушка, нижняя	3	4
17.	Ж	2425	65	левый	ПМЖВ, ПКА	передняя, перегородка, нижняя	4	3
18.	Ж	3111	60	правый	ПМЖВ, ОВ	передняя, боковая, перегородка, нижняя	3	4
19.	Ж	3103	61	правый	ПМЖВ, ОВ	передняя, перегородка, верхушка, нижняя	4	4
20.	М	1517	74	баланс.	ПМЖВ, ОВ, ПКА	перегородка, верхушка, нижняя	2	3
21.	М	2029	56	правый	ПМЖВ	перегородка, верхушка, нижняя	3	3
22.	М	2495	58	баланс.	ПМЖВ, ОВ, ПКА	передняя, перегородка	2	2
23.	Ж	2556	21	правый	ПМЖВ	передняя, перегородка	2	2
M±m		54,6±11,9					3,5±1,3	3,5±1,3

Выдвинутая гипотеза представляет научный и практический интерес, поскольку не только объясняет развитие ишемии нижней и заднебоковой стенок миокарда, питающихся соответствующими

интактными КА, но и побуждает к пересмотру терапевтических и кардиохирургических тактик ведения больных с ИКА. Однако выдвинутая гипотеза требует дальнейшего, более тщательного изучения.


**А**

**Б**

**Рис. 4.** Изменение продольной деформации миокарда переднеперегородочной заднебоковой и нижней стенок ЛЖ (А) и усиление продольной деформации сегментов нижней стенки миокарда ЛЖ после введения добутамина (Б) у пациента с интактными извитыми ПМЖВ и ОВ ЛКА.



**Выводы.** 1. В проведенном исследовании продемонстрировано соответствие зон ишемии миокарда, выявленных с помощью методов функционального обследования, зонам васкуляризации интактными извитыми коронарными артериями, может свидетельствовать о наличии причинно-следственной связи между этими процессами (89%).

2. Более чем в половине случаев (56,5%) зоны обнаруженной ишемии миокарда выходили за пределы васкуляризации соответствующих ветвей интактных извитых коронарных артерий, что по-

зволило выдвинуть гипотезу о развитии синдрома коронарного обкрадывания в смежных зонах васкуляризации интактными не извитыми коронарными артериями.

3. В исследовании наиболее часто наблюдалось сочетание извитости ПМЖВ и ОВ левой коронарной артерии (43,3%), при этом синдром обкрадывания чаще встречался у больных с правым типом коронарного кровоснабжения миокарда в зонах васкуляризации интактной не извитой ПКА (39,1%).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чумакова Г.А., Подковыркин В.А. Клінічне значення патологічної звитості коронарних артерій./ Сердце: журнал для практикуючих лікарів.–Том 9.–№2 (52).–2010. Ст. 1728–4724.
2. Abrams H.L. Coronary Arteriography, A Practical Approach. Boston: Little Brown & Co., 1983: 191–192.
3. Beuren A.J., Hort W., Kalbfleisch H., Muller H., Stoermer J. Dysplasia of the systemic and pulmonary arterial system with tortuosity and lengthening of the arteries. A new entity, diagnosed during life, and leading to coronary death in early childhood. *Circulation* 1969; 39: 109–115.
4. Dagianti A., Rosanio S., Luongo R., Dagianti A., Fedele F. Coronary morphometry in essential arterial hypertension. *Cardiologia*. 1993; 38: 497–502.
5. Jakob M., Spasojevic D., Krogmann O.N., Wiher H., Hug R., Hess O.M. Tortuosity of coronary arteries in chronic pressure and volume overload. *Cath Cardiovasc Diagn* 1996; 38:25–31.
6. Bottio T., Bisleri G., Piccoli P., Muneretto C. Valve-sparing aortic root replacement in a patient with a rare connective tissue disorder: arterial tortuosity syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 252–253.
7. Leipzig T.J., Dohrmann G.J. The tortuosity or kinked carotid artery: pathogenesis and clinical considerations. *Surg Neurol* 1986; 25: 478–86.
8. Meeder J.G., Blanksma P.K., Crijns H.J. et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16: 1571–1577.
9. Ou P., Marijon E., Bonnet D. Images in cardiology. Arterial tortuosity syndrome in a newborn. *Heart* 2006; 92: 7.
10. Pletcher B.A., Fox J.E., Boxer R.A. et al. Four sibs with arterial tortuosity: description and review of the literature. *Am J Med Genet* 1996; 66: 121–128.
11. Santoro G., Caianiello G., Rossi G., Farina G., Russo M.G., Calabrò R. Hybrid transcatheter-surgical strategy in arterial tortuosity syndrome. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1682–1684.
12. Wagstaff L.A., Firth J.C., Levin S.E. Vascular abnormalities in congenital generalized elastolysis (cutis laxa): report of a case. *S Afr Med J* 1970; 44: 1125–1127.



## К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ДИНАМИКУ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

САЛИМОВА Н.Р., ШАКИРОВ М.Р., АБДУСАТТАРОВ У.А.

Республиканский специализированный центр кардиологии.  
Лаборатория кардиоцеребральной патологии. г. Ташкент, Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

#### АРТЕРИАЛ БОСИМГА ЭГА БУЛГАН КАСАЛЛАРДА ХАР ХИЛ НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ УСУЛЛАРИНИНГ ПСИХОПАТОЛОГИК УЗГАРИШЛАРНИ ДИНАМИКАСИГА ТАЪСИРИ САВОЛИГА

Салимова Н.Р., Шакирова М.Р., Абдусаттарова У.А.

Ушбу ишда артериал босимга (АБ) эга булган 75 нафар касалларда невротик даражадаги психопатологик узгаришлар (НДПУ) динамикасига 3 хил усулдаги нейропротекция (нимодипин, тивортин, нимодипин+тивортин) таъсирини киёслаш натижалари кўрсатилган. Барча нейропротекция усуллари энгил ва урта даражадаги НДПУ кайтарилувчанлигини камайишини, айникса, депрессияни камайишига олиб келади ҳамда 3 ой муддатли АБ прогнозини стабилизацияниш ва яхшиланшуви кўрсатиб берилган. Бу усуллар ичида нимодипин+тивортин комбинацияси ёрдамида эришилган натижа кучлироқ нейро–ва стресс–протектив кучга эгаллиги аниқланган. Нейропротекция огир куринишдаги НДПУ динамикасига деярли таъсир этмагани хам натижа сифатида эътироф этилган.

### SUMMARY

#### TO QUESTION ABOUT INFLUENCE OF VARIABLE METHODS OF NEURO-PROTECTION TO DYNAMICS OF PSYCHOPATHOLOGICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Salimova N.R., Shakirova M.R., Abdusattarova U.A.

Study presents data about comparative effectiveness of 3 methods of neuro-protection (nimodipine, tivortin, nimodipine+tivortin) to dynamics of neurotic level psychopathological disorders (NLPD) in 75 patients with arterial hypertension (AH). All methods of neuro-protection associated with light and moderate NLPD frequency decrease, especially depression, additionally with stabilization of flow and improvement of 3 months AH prognosis period. Stronger neuro–and stress-protective potential expressed in group with combined therapy by nimodipine + tivortin. Neuro-protection had almost no positive influence in complex level NLPD.

### РЕЗЮМЕ

#### К ВОПРОСУ О ВЛИЯНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ НЕЙРОПРОТЕКЦИИ НА ДИНАМИКУ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Салимова Н.Р., Шакиров М.Р., Абдусаттаров У.А.

В работе представлены данные о сравнительной эффективности на динамику психопатологических расстройств невротического уровня (ПРНУ) трех вариантов нейропротекции (нимодипин, тивортин, нимодипин+тивортин) у 75 больных с артериальной гипертензией (АГ). Все варианты нейропротекции ассоциировались с уменьшением частоты легких и умеренных ПРНУ, особенно депрессии, а также стабилизацией течения и улучшением трехмесячного прогноза АГ. При этом достоверно более выраженный нейро- и стресспротективный потенциал имел место в группе комбинированной терапии нимодипином и тивортином. Но нейропротекция практически не оказала влияния на выраженные степени ПРНУ.

Известно, что у большинства больных с артериальной гипертензией (АГ) развиваются различные психопатологические расстройства невротического уровня (ПРНУ). Они, как правило, имеют многофакторную обусловленность: хронический ситуационный или нозогенный стресс, личностные особенности реагирования на различные жизненные обстоятельства, а также наличие, степень выраженности и скорость прогрессирования сосудисто-мозговой недостаточности и другие ассоциированные клинические состояния [3, 4]. Однозначно доказана отрицательная клиничко-прогностическая значимость ПРНУ при АГ [7]. Это требует проведения у больных АГ ранней нейро- и психодиагности-

ки и исходно дифференцированного назначения препаратов (антигипертензивных, нейро- и психотропных) с учетом их церебровазоактивного, нейро- и стресспротективного потенциала [1, 2]. Все эти три направления в терапии цереброваскулярной патологии в медицинской литературе часто описывают под одним термином – «нейропротекция». Вопросы нейропротекции в литературе последних лет стали активно изучаться, но убедительных данных в пользу различных стратегий терапии ПРНУ на фоне АГ еще не получено [5, 6, 9].

**Цель работы.** Изучить динамику ПРНУ у больных АГ на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) и различных вариантов нейропротекции.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 75 больных обоего пола (средний возраст  $55,7 \pm 9,8$  лет) АГ I–III степеней (ВОЗ, 2009) с ПРНУ. Больные в качестве базисной терапии (БТ) получали Вальсартан (80 мг/сут), индапамид (2,5 мг/с) клопидогрел (75 мг/сут), аторвастатин (10 мг/сут). Далее группы различались по характеру нейропротекции: 1-ая (n=25) – БТ+антагонист кальция нимодипин (60 мг/с); 2-ая (n=25) – БТ+донатор оксида азота тивортин (100 мл в/в, капельно); 3-я (n=25) – БТ+нимодипин+тивортин. Всем больным проводились исследования кардиологического, неврологического и психологического статуса по общепринятым стандартным методикам. Их результаты дополнялись данными суточного мониторирования АД, психодиагностических тестов различной целевой направленности (шкалы тревоги Спилбергера-Ханина, депрессии Цунга). До и после 12-недельной терапии у всех больных проводился мониторинг самочувствия, анализировались следующие показатели: течение АГ (стабильное, кризовое, частота стрессиндуцированных обострений), динамика общего клинического состояния и психологических тестов, частота острых цереброваскулярных событий. Группы были сопоставимы по исходным клинко-параклиническим характеристикам.

**Результаты и их обсуждение.** Исходно ПРНУ диагностированы практически у всех обследованных больных. Они в 1,7 раза чаще диагностировались у больных с выраженными сосудисто-мозговыми нарушениями. Больные с АГ ПРНУ предъявляли разнообразные жалобы: от эмоциональной лабильности, чрезмерной тревожности, навязчивого страха перед разными обстоятельствами до подавленности, потери интереса к окружающему, отсутствия радости, нарушений сна с затрудненным засыпанием, кошмарными сновидениями, снижения памяти, внимания, физической и интеллектуальной трудоспособности. Отличала больных АГ относительная сохранность критики при неспособности адекватно контролировать свои эмоции и зависимость от незначительных колебаний обстоятельств повседневной жизни, малейших стрессовых ситуаций. Последняя зачастую была причиной резких перепадов АД и стрессиндуцированных гипертонических кризов.

Анализ динамики ПРНУ показал, что у больных первой группы, получавших БТ+нимодипин, по данным Клинических шкал тревоги и депрессии (табл. 1) отмечался достоверный регресс при легких и умеренных степенях ПРНУ с устранением вегетативной неустойчивости, резких колебаний АД. Но он практически не коснулся выраженной тревоги. В большей степени изменения касались явлений астении и тревоги ( $P < 0,01$ ), а также фобии и депрессии ( $P < 0,01$ ). Подобную динамику в психологическом статусе первой группы больных можно связать с наличием селективного вазодилатирующего и церебровазоактивного потенциала, а также

клинически значимого нормотимического свойства у антагониста кальция нимодипина [6].

Таблица 1

**Динамика психологического состояния больных первой группы (БТ+ нимодипин) по данным шкал тревоги и депрессии**

ШКАЛЫ Спилбергера-Ханина (реактивная тревога – РТ, личностная тревога – ЛТ) и депрессии Цунга	Исходно		Динамика	
	п	%	п	%
РТ легкая	11	44	10	40
РТ умеренная	10	40	8	32
РТ выраженная	4	16	4	16
ЛТ легкая	4	16	2	8
ЛТ умеренная	6	24	3	12
ЛТ выраженная	15	60	11	44
Депрессия	6	24	4	16

В группе БТ+тивортин отмечалась (табл. 2) достоверная стабилизация психологического профиля с редукцией тревожно-фобических и депрессивных расстройств ( $P < 0,01$ ), преимущественно у больных со стрессиндуцированной АГ и избыточной массой тела. В описываемой группе практически не редуцировались выраженная реактивная и личностная тревога, но достоверно (в 3 раза) уменьшилась депрессия ( $P < 0,001$ ). Положительная динамика в психологическом профиле больных АГ была достигнута благодаря устранению эндотелиальной дисфункции и восстановлению вазодилатирующего потенциала эндотелия, а также опосредованных через оксид азота нейромедиаторных процессов в головном мозге [5, 8].

Таблица 2

**Динамика психологического состояния больных второй группы (БТ+ тивортин) по данным шкал тревоги и депрессии**

ШКАЛЫ Спилбергера-Ханина (реактивная тревога – РТ, личностная тревога – ЛТ) и депрессии Цунга	Исходно		Динамика	
	п	%	п	%
РТ легкая	9	36	8	32
РТ умеренная	12	48	9	36
РТ выраженная	4	16	4	16
ЛТ легкая	2	8	1	4
ЛТ умеренная	8	32	8	32
ЛТ выраженная	15	60	15	60
Депрессия	9	36	3	12

Очевидно в силу неоднозначной динамики ПРНУ в обеих описываемых группах клинически регистрировались случаи (4 и 5, соответственно) стрессиндуцированных обострений АГ. При 12-недельном наблюдении оба варианта нейропротекции тем не менее демонстрировали относительно положительный эффект на психологическое состояние больных с нормализацией психологического профиля у 13 больных первой и 10 больных второй групп.



Комбинированная нейропротекция (БТ+Н+Т) сопровождалась полной стабилизацией психологического состояния и общеклинического течения АГ без обострений и регистрации цереброваскулярных событий за весь период наблюдения у 15 больных, что было достоверно выше, чем в первой и второй группах ( $P < 0,05$ ).

Примечательно, что в этой группе, в отличие от первых двух групп, достоверно значительно уменьшились выраженные варианты личностной и реактивной тревоги ( $P < 0,05$ ). А регресс депрессии был более выражен, чем в первой группе, но оказался несколько меньше, чем во второй группе ( $P < 0,05$ ). В описываемой группе комбинированная нейропротекция нимодипином и тивортином оказалась более эффективной, нежели нейропротекция каждым из них в отдельности, т.е. речь, по существу, шла о повышении нейропротективного потенциала лечения при использовании двух нейропротекторов с различным механизмом действия [1, 4, 9].

Таблица 3

**Динамика психологического состояния больных третьей группы (БТ+ нимодипин+тивортин) по данным шкал тревоги и депрессии**

ШКАЛЫ Спилбергера-Ханина (реактивная тревога–РТ, личностная тревога–ЛТ) и депрессии Цунга	Исходно		Динамика	
	n	%	n	%
РТ легкая	13	52	8	32
РТ умеренная	9	36	5	20
РТ выраженная	3	12	1	4
ЛТ легкая	2	8	2	8
ЛТ умеренная	9	36	3	12
ЛТ выраженная	14	56	10	40
Депрессия	8	32	3	12

Полученные результаты отчетливо демонстрируют повышение адаптивных возможностей голов-

ного мозга у больных АГ на фоне БТ с включением нейропротекции. Но это также указывает и на наличие определенного стресспротективного потенциала выбранной тактики лечения, что очень важно для больных АГ с ПРНУ. Общим знаменателем для всех использованных вариантов терапии было достоверное улучшение психовегетативного статуса, уменьшение variability АД, отсутствие серьезных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий (гипертонический криз, транзиторные ишемические атаки, прогрессирование гипертензивной энцефалопатии и др.) и в целом стабилизация течения АГ. В то же время выраженные варианты личностной и реактивной тревоги, и, отчасти, депрессии оказывались резистентными ко всем трем вариантам нейропротекции. Это указывает на необходимость использования различных дополнительных вариантов психокоррекции (немедикаментозной, медикаментозной) у больных АГ с выраженными ПРНУ.

**Заключение.** Таким образом, проведенные нами исследования выявили ПРНУ практически у всех больных АГ. Различные варианты нейропротекции в целом положительно влияли на динамику клинического течения АГ в соматическом и психологическом аспектах и ассоциировались с уменьшением частоты, степени выраженности легких и умеренных ПРНУ, особенно депрессии, а также стрессиндуцированных обострений и поражений органов-мишеней. Причем достоверно более выраженный нейро– и стресспротективный потенциал терапии имел место в группе комбинированной нейропротекции тивортином и нимодипином. Случаи с выраженными ПРНУ у больных АГ не претерпевали динамики под влиянием нейропротекции. Очевидно, что у этой категории больных необходимо предусмотреть специфическую психокоррекцию.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: новое в диагностике и лечении. – М., 2006: 368.
2. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы. Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1997, 5: 484–490.
3. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Психокardiология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2005: 784.
4. Сидоренко Б.А., Угрюмова М.О. Разные лица артериальной гипертензии. «Кардиология», 2001, №10, том 41, с. 86–95.
5. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Волкова Е.В., Лапотников В.А. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе. Международный медицинский журнал, 2002, 3: 9–13.
6. Elliot H.L., Meredith P.A., Reid J.L. Pharmacokinetics of Calcium Antagonists: Implications for Therapy. In: Calcium Antagonists in Clinical Medicine 2nd ed. Epstein M., Hanley&Belfus, 1998.
7. Golstein D.S. Stress, catecholamins and cardiovascular disease. // New York. – 1995.
8. Lekakis J.P., Papathanassiou S., Papaioannou T.G. et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. Int. J. Cardiol., 2002, 86(2–3): 317–323.
9. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997 с. 350.

## ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

ТАЛИПОВА Ю.Ш.

*Ташкентский институт усовершенствования врачей. Кафедра кардиологии и геронтологии.  
г. Ташкент, Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

Климактерик даврдаги артериал гипертензиялик аёлларда метаболит кўрсаткичларни ўрганиш, уларнинг коррекциялаш мақсадида, шу жумладан эпикард атрофида йиғилган ёғ қатламини аниқлаш ва унинг метаболит кўрсаткичлари билан биргаликда ассоциацияланган ҳолда кардиоваскуляр хавфни ва кардиоремоделинг ўзгаришларини ўрганиш мақсадида тадқиқотда 134 климактерий давридаги 52,6±6,2 й. ёшдаги аёлларда клиник кўриги ўтказилган. Менопаузанинг давомийлиги ўртача 6,7 йилни ташкил этган. Тадқиқот натижаларида шу аниқландики, климадинон ва моксинодин ёрдамидаги гипотензив терапияси метаболит кўрсаткичларига таъсири климактерий давриларига боғланмаган ва аҳамиятсиз. Шу препаратларни қўлланилиши атероген липидлар алмашинувига кўрсаткичларига коррекцияловчи таъсир кўрсатади, эндотелий функциясининг тикланишига олиб келди. Эндотелий функциясини бузилиши липид алмашувини чуқур бузилишлари билан боғлиқлиги тасдиқланди, айниқса постменопаузадаги аёлларда намоён бўлди. Шу жумладан ушбу аёлларда қўлланиладиган терапия давомийлиги 3 ойдан кам бўлмаслиги мақсадга мавофиқ бўлади деб ҳисоблаймиз.

### SUMMARY

For the purpose of studying women's changes in metabolic indicators with arterial hypertension depending on the climacteric period and possibilities of their correction also determination of thickness of epicardial fat and detection the character of its associativity to the metabolic parameters associated with cardiovascular risk, and to the indicators of cardioremodelling 134 women in climacteric period, at the age of 52,6±6,2 years, with duration peri- and postmenopauses of 6,7 years were investigated. Research showed effects of antihypertension therapy with Moxonidin and Klimadinon to metabolic indicators don't depend on menopause phase, and their application is interfaced to reliable tendency to decrease in level of atherogene lipids of blood serum, and also leads to improvement of vessel motive function of endothelium.

Violations of endothelium function are interfaced to deeper violations of women's lipid exchange especially in postmenopause, in this respect we consider, that application of medicines for this category of patients shouldn't be limited within 3 month course.

### РЕЗЮМЕ

С целью изучения характера изменений метаболитических показателей у женщин с артериальной гипертензией в зависимости от периода климактерия и возможности их коррекции, а также определения толщины эпикардального жира и выявления характера его сопряженности с метаболитическими параметрами, ассоциированными с кардиоваскулярным риском, обследованы 134 женщины в климактерии, в возрасте 52,6±6,2 года, с длительностью пери- и постменопаузы 6,7 лет. Результаты исследования показали, что сочетанная 12-недельная терапия климадинона и моксинодина позволяет улучшить показатели эндотелиальной функции, тем самым обеспечить антиремоделлирующий эффект на сердце и сосуды. Нарушения функции эндотелия сопряжены с более глубокими нарушениями липидного обмена особенно у женщин в ПостМП, в связи с этим мы считаем, что применение препаратов у данной категории больных не должно ограничиваться трехмесячным курсом.

**С**ердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной смертности как среди мужчин, так и женщин в развитых странах. Но если последние десятилетия прошлого века показали стойкую тенденцию снижения частоты ССЗ среди мужчин, то у женщин, наоборот, выявлен рост заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца и осложненной артериальной гипертензии (АГ).

Еще 10 лет назад в журнале TIME (2003, August 11, P. 45–51) была опубликована следующая информация: «Убийца женщин №1. Нет, не рак гру-

ди! Убийца женщин №1—это заболевания сердечно-сосудистой системы». Однако американские исследователи показали, что только одна из четырех женщин понимает, что это опаснее рака. В 50% случаев женщина может умереть от первого сердечного приступа (у мужчин эта цифра достигает 30%), а из тех женщин, кто выжил после первого приступа, 38% умирают в течение первого года после сердечной катастрофы (мужчин до 25%) и 46% женщин становятся нетрудоспособными при сердечной недостаточности, развившейся вследствие инфаркта миокарда (у мужчин этот по-





казатель 22%). Причиной такой «несправедливой» ситуации в последние 30–40 лет возможно является то, что сердечно-сосудистая заболеваемость (ССЗ) рассматривается как «мужские болезни» и многие клинические исследования включают в основном мужчин, а полученные результаты на мужчинах не могут быть автоматически перенесены на женщин. С этой точки зрения более серьезная эпидемиологическая ситуация в плане ССЗ и смертности у мужчин привела к недооценке значимости этой проблемы у женщин. В свою очередь недооценка всей совокупности сердечно-сосудистой патологии нередко приводит к ошибочной трактовке отдельно взятого его проявления (например, АГ в качестве самостоятельного заболевания), в то время, как для женщин в климактерии только многофакторный подход к диагностике, а в дальнейшем – к лечению и профилактике может позволить полноценно и максимально эффективно повлиять на основные показатели здоровья. Существует тенденция, согласно которой женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной профилактике этих нарушений. *Такое пассивное отношение к здоровью женщин необходимо срочно менять.*

Хотя факторы риска ССЗ являются сходными у мужчин и женщин, значение и негативный вклад каждого из них в развитие этих нарушений имеют определенные половые различия. Так, известно, что наряду с общими факторами риска у женщин имеется уникальный фактор риска ССЗ – развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе, который в свою очередь нарушает нормальный гомеостаз, жировой, углеводный обмен, вызывает нарушение гемодинамики и другие изменения, запуская непрерывный каскад кардиометаболического синдрома.

Дефицит эстрогенов способствует развитию эндотелиальной дисфункции (Энд) (Angeree P 2004 г.), усилению вазоконстрикции, что приводит к дисрегуляции сосудистого тонуса, изменению чувствительности периферических тканей к инсулину и развитию инсулинорезистентности, с последующей стабилизацией артериальной гипертензии (АГ) и метаболического синдрома (МС) (О.Р. Григорян 2003 г.). Возникшие на фоне гиперандрогемии – (повышение содержания андрогенов в крови) нарушения водно-минерального обмена приводят к изменению гомеостаза и способствуют прибавке веса тела за счет увеличения жирового депо и пролиферации адипоцитов. Увеличение количества висцерального жира является обычным, и развитие абдоминального ожирения (АО) в менопаузе связано как с физиологическими изменениями, так и изменениями образа жизни (Григорян О.Р., Анциферов М.Б. 2000 г.). Одновременно у таких пациенток развивается дислипиде-

мия (Дл) – увеличивается содержание триглицеридов (ТГ), но снижается холестерин в липопротеидах высокой плотности (ХС ЛПВП), что наряду с имеющейся Энд приводит к атерогенезу (И.Е. Чазова, Мычка В.Б. 2004 г.).

При ожирении отложение жировой ткани происходит не только подкожно, но и вокруг различных органов, в том числе формируется эпикардальное жировое депо. Эпикардальный жир (ЭКЖ) является гормонально активным, продуцирующим биологически активные вещества, принимающие участие в атерогенезе. Жировая ткань висцеральной локализации является не просто пассивным накопителем энергии, а представляет собой активный эндокринный орган, способный синтезировать и секретировать в кровоток биологически активные вещества (фактор некроза опухолей –  $\alpha$ , ингибитор активатора плазминогена – 1, интерлейкин – 6, лептин и др.), способствующие формированию сопряженных с висцеральным ожирением клинко-метаболических и кардиоваскулярных осложнений [6–8]. В условиях избыточного отложения жира, при повышенных миокардиальных энергетических запросах, эпикардальная жировая ткань обладает существенно более высокой экспрессией адипоцитокинов, а также свободных жирных кислот.

Определение толщины ЭКЖ и выявление характера его сопряженности с метаболическими параметрами ассоциировано с кардиоваскулярным риском и показателями кардиоремоделирования у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

На современном этапе наиболее точными методами диагностики, отражающими количество и степень развития абдоминальной жировой ткани, в том числе и эктопической, являются компьютерная и ядерная магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) [13]. При проведении данного исследования за прототип была взята статья А.М. Cali и S. Caprio (Ectopic fat deposition and the metabolic syndrome in obese. *Horm. Res*, 2009 Jan; 71 Suppl 1:2–7), согласно которой объем эктопического жира, выявляемый при помощи магнитно-резонансной томографии, прямо сопряжен с количеством висцерального жира, обратно – с количеством подкожного жира, а также линейно коррелирует с инсулинорезистентностью (ИР) и риском развития метаболического синдрома (МС). Однако следует отметить, что метод диагностики висцерального жиротложения с проведением ЯМРТ достаточно дорогостоящий, трудоемкий, имеет ограниченную доступность в клинической практике, для него характерна длительная временная экспозиция и другие отягощающие факторы. Вышеперечисленные факты создают предпосылки для поиска новых, более доступных методов оценки топографического количественного содержания жировой ткани в организме, в первую очередь висцероабдоминальной.

На основании вышеизложенного можно предположить, что выявление эпикардиальных жировых отложений и определение их толщины при проведении эхокардиографии может являться наиболее объективным методом дополнительной диагностики феномена висцерального ожирения, позволяющим на донозологическом этапе прогнозировать риск формирования и прогрессирования сосудистых и метаболических осложнений, ассоциированных с развитием ранних сердечно-сосудистых катастроф.

**Цель работы.** Изучить характер изменений метаболических показателей у женщин с артериальной гипертензией в зависимости от периода климактерия и возможности их коррекции, а также определение толщины ЭКЖ и выявление характера его сопряженности с метаболическими параметрами, ассоциированными с кардиоваскулярным риском.

**Материал и методы.** Обследованы 134 женщины в климактерии, в возрасте  $52,6 \pm 6,2$  года, с длительностью пери- и постменопаузы 6,7 лет. Из обследованного контингента женщин у 101 (75,4%) в возрасте  $52,6 \pm 1,6$  года, в том числе 45 (44,6%) пациенток в пременопаузе (ПреМП) и 56 (55,4%) в постменопаузе (ПостМП), определялось повышение уровня АД, соответствующее значениям АГ I и II степени и относящееся к группе низкого и среднего риска (по ВОЗ/МОАГ 2010 г.)—эти пациентки составили основную группу динамического наблюдения. В контрольную группу были включены 33 (24,6%) женщины в возрасте  $49,2 \pm 5,3$  года, в том числе по периодам МП: в ПреМП—18 (возраст  $45,1 \pm 3,2$  года), в ПостМП—15 (возраст  $54,2 \pm 3,3$  года), без субъективных жалоб и проявлений АГ.

Состояние здоровья изучаемого контингента оценивали с учетом анамнеза, данных клинического осмотра, антропометрических показателей, регистрации и оценки ЭКГ, общей и внутрисердечной гемодинамики, состояния липидного и углеводного профилей, уровня гонадотропных и половых гормонов в сыворотке крови, а также качества жизни. Проводилось комплексное ультразвуковое обследование сосудов для определения состояния эндотелиальной функции на ультразвуковом сканере высокого разрешения Volusion 530 DMT (Кретц-техник, Австрия). Эндотелиальную функцию (ЭнФ) оценивали по методике Celermajer и соавт. (1992 г.) [5, 9] при помощи мультисекторного датчика линейного формата с частотой 5–10 мГц—проба с реактивной гиперемией (манжеточная проба).

Эпикардиальный жир оценивался с помощью эхокардиографии, определялось количество жировой ткани за правым желудочком в области атриоventрикулярной борозды в двухмерном режиме. ЭКЖ визуализировался как echo-free пространство, измеряли на свободной стенке ПЖ, так как данная область, согласно клиническому наблюдению,

имеет максимальную абсолютную толщину жировой ткани (рис. 1).



Рис. 1. Локализация ЭКЖ по передней стенке ПЖ по данным ЭхоКГ.

По значениям ЭЗВД определяли следующие степени эндотелиальной дисфункции: нормальная функция эндотелия ЭЗВД  $> 10\%$ , патологическая— $< 10\%$ , вазоконстрикция и парадоксальная вазоконстрикция ( $< 0$ ) [5, 9].

Все пациентки основной группы в зависимости от наличия нарушения функции эндотелия были разделены на следующие группы:

I—женщины в климактерии с нормальной ЭнФ ( $n=54$ ; 53,5%);

II—женщины в климактерии с нарушенной ЭнФ—Энд, при ЭЗВД менее 10% ( $n=47$ ; 46,5%).

Всем пациенткам основной группы был назначен Климадинон по 1 таблетке (20 мг) 2 раза в сутки, с соблюдением строго временного интервала (12 часов), женщинам с нарушениями функции ЖКТ рекомендовался сироп по 30 капель 2 раза в сутки. Пациенткам с Энд (группа II) на фоне приема Климадинона в качестве гипотензивного препарата применяли моксонидина, в дозе 0,2 мг (1 таб. утром), через 1 нед., при необходимости доза увеличивалась до 0,4 мг. Все исследования проводились в динамике, показатели регистрировались в 3 точках наблюдения: исходно, 1 мес. и 3 мес. после лечения. В группе контроля средние значения ЭЗВД соответствовали нормальным значениям ( $22,6 \pm 5,3\%$ ).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6 for WINDOWS» и «Excel 2000» с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Комплекс менопаузальных метаболических нарушений включал дислипидемию, которая характеризовалась гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, снижением ЛПВП; АО с индексом массы тела  $\geq 26$  кг/м<sup>2</sup>, при отношении окружности талии к окружности бедра  $> 0,9$ .



В исходном периоде обследования определение параметров углеводного обмена включало определение параметров тощаковой и постпрандиальной гликемии. Так, у пациенток в ПреМП составили  $4,9 \pm 1,5$  ммоль/л тощаковая и  $7,1 \pm 1,7$  ммоль/л постпрандиальная, что превышало значения в контрольной группе на 10,2 и 11,3% соответственно.

В группе ПостМП средние значения были на уровне субнормальных и составляли  $5,3 \pm 1,5$  ммоль/л натощак и  $8,3 \pm 1,3$  ммоль/л постпрандиальная, что превышало значения контрольной группы на 16,9 и 24,1% соответственно, т.е. отмечались высоконормальные значения параметров углеводного обмена у женщин в ПостМП по сравнению с ПреМП.

Результаты изучения липидного профиля показали тенденцию к снижению уровня ЛПВП, повышению коэффициента атерогенности сыворотки крови в целом по группе. При сравнительном анализе показателей липидного обмена показатели атерогенных фракций в группе ПостМП статистически незначимо превышали аналогичные показатели в группе ПреМП, в то время как по значениям антиатерогенных фракций такой тенденции не наблюдалось.

Так, в группе ПостМП средние значения ОХ превышали показатели группы сравнения на 8,2%, ЛПНП – на 7,4%, причем по показателю ЛПОНП отмечалась тенденция к уменьшению на 5,6%. Характерно, что аналогичные показатели контрольной группы на 37,7, 24,1, 13,5% соответственно были ниже, чем в группе ПостМП и на 31,7, 18,5 и 18,2%, чем в группе ПреМП. Значения ЛПВП в группе ПостМП по сравнению с контрольной группой были выше на 37,5%, а в группе сравнения (ПреМП) – на 18,8%.

КА в группе ПостМП превысил показатели контрольной группы на 27%, а в группе ПреМП на 18,2%.

Таким образом, начальные фазы МП характеризуются повышением всех фракций липидного спектра, включая его антиатерогенные компоненты, в то время как с развитием ПостМП дальнейшее повышение атерогенных фракций сопряжено с некоторым «ускорением» темпов повышения антиатерогенных фракций (ЛПВП) (возможно, компенсаторного характера), которые, однако, не позволяют оказать достаточного воздействия на атерогенную агрессивность сыворотки крови, оцениваемую по КА.

Изменения показателей метаболизма (углеводного и липидного профиля), несмотря на исходные значения, не превышающие верхних границ нормы, на фоне терапии имели значимую тенденцию к улучшению по всем анализируемым показателям относительно контрольного периода исследования. Однако статистические различия с контрольной группой отмечались лишь по показателям ОХС, ЛПОНП и ТГ как в группе ПреМП.

В группе ПреМП у пациенток без Энд на фоне терапии климадином отмечается снижение уровня сахара в крови натощак на 10,4% от исходных значений, при этом снижение уровня постпрандиальной глюкозы составило 12,7%.

Отмечается достоверная динамика показателей липидного обмена: так, отмечается снижение уровня атерогенных фракций – ОХ, ЛПНП, ЛПОНП и вычисляемого на их основе КА на 15,8; 19,2; 33,3 и 29% соответственно ( $p < 0,001$ ), также определяется достоверное повышение антиатерогенной фракции ЛПВП на 33,3% ( $p < 0,001$ ).

В группе ПостМП при исходно высоконормальных значениях уровня глюкозы натощак отмечается уменьшение этих показателей на 13,5%, снижение постпрандиальной гликемии на 18,3% ( $p < 0,001$ ). Отмечается значимая динамика показателей липидного обмена – снижение уровня ОХ на 18,2%; ЛПНП – на 22,2%, ЛПОНП – на 36,4%, сопровождающихся повышением ЛПВП на 22,2% и уменьшением степени атерогенности сыворотки крови, оцениваемой по КА, на 35,1% (все  $p < 0,001$ ). Отмечено достоверное возрастание ЭЗВД плечевой артерии в группе II у женщин в ПостМП с  $7,6 \pm 1,5$  до  $10,3 \pm 1,5$  ( $p = 0,001$ ), т.е. в 1,4 раза и тенденция к возрастанию в ПреМП ЭЗВД с  $10,7 \pm 1,4$  до  $13,2 \pm 2,8$  ( $p = 0,08$ ). После лечения нарушение функции эндотелия сохранилось лишь у 7 (8,14%) – у 2 в ПреМП и 5 в ПостМП. Влияние КА в процессе терапии на показатели сосудодвигательной функции статистически значимо проявляется у пациенток в ПреМП по основным показателям:  $D_{max}$ , ЭЗВД,  $V_0$ ,  $V_{max}$  (диаметра плечевой артерии после декомпрессии на 4,7%; улучшение сосудодвигательной функции, что подтверждается увеличением ЭЗВД на 38,6%, при усилении линейной скорости кровотока  $V_0$  и  $V_{max}$  плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемия на 5,6 и 8,2% соответственно). Однако при этом параметры прироста  $V\%$ , ТКМ<sub>osa</sub> и  $D_0$  сохраняются без динамических изменений. У пациенток в ПостМП, где исходные показатели ЭнФ были несколько сниженными, применение препарата позволило достичь статистически значимых изменений лишь в отношении прироста скоростных показателей  $V_0$ ,  $V\%$ , составивших 0,6 и 65,4% соответственно, тогда как динамика показателей ЭЗВД и диастолического диаметра плечевой артерии до и после декомпрессии манжетки не достоверна.

У всех обследованных женщин при проведении ЭхоКГ по передней стенке правого желудочка были выявлены эпикардальные жировые отложения толщиной  $8,28 \pm 1,1$  ( $3,9 \pm 0,5$ ) мм. Независимо от степени ожирения в основной группе были получены прямые достоверные корреляционные взаимосвязи средней силы между толщиной жирового слоя эпикарда и ИМТ ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,001$ ), процентом избытка массы тела ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,001$ ) и высокой – с индексом ОТ/ОБ ( $r = 0,78$ ;  $p = 0,001$ ). По-

лученные корреляции могут свидетельствовать о сопряженности толщины жирового слоя эпикарда не только с тяжестью ожирения, но и с висцеральным характером жиросотложения.

Исходя из полученных результатов можно предположить, что в условиях избыточного отложения жира толщина жирового слоя эпикарда прямо сопряжена не только со степенью тяжести ожирения (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>) и его висцерализацией (величиной ОТ), но и с углеводным обменом (уровнем тощаковой гликемии) и основными атерогенными фракциями липидного спектра крови (ТГ и ХС ЛПНП), которые, согласно современным представлениям, могут оказывать непосредственное влияние на сердечную мышцу, приводя к ее ремоделированию и нарушению сократительной способности.

Наряду с этим у обследованных пациенток (независимо от типа жиросотложения) были установлены прямые корреляционные взаимосвязи толщины эпикардального жира с индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), а также с параметрами ЭхоКГ, отражающими процессы сердечно-сосудистого ремоделирования: конечным систолическим размером левого желудочка (ЛЖ) ( $r=0,55$ ,  $p=0,001$ ); конечным диастолическим размером ЛЖ ( $r=0,57$ ,  $p=0,001$ ); конечным систолическим объемом ЛЖ ( $r=0,62$ ,  $p=0,001$ ); конечным диастолическим объемом ЛЖ ( $r=0,48$ ,  $p=0,001$ ) и диаметром правого желудочка ( $r=0,42$ ,  $p=0,003$ ).

Тенденция к нормализации липидного спектра крови выявлена через 3 месяца терапии в группе терапии Климадиноном и Моксонидином на фоне лечения, что проявлялось в снижении уровня общего ХС, ЛПНП и в повышении содержания ЛПВП, тогда как в группе сравнения показатели липидного спектра крови существенно не изменялись.

Уровень общего ХС, исходно значительно повышенный, на фоне применения только Климадинона на 7,05% (от исходных данных) снизился у больных в ПреМГП, составив  $3,3 \pm 0,29$  ( $p=0,07$ ). Снижение к 3 месяцу лечения было выражено в большей степени у женщин в ПостМГП, с исходно более высокими показателями общего ХС. Динамика показателя общего ХС в этой группе составила 14,04%.

В течение 3 месяцев происходили небольшие (статистически недостоверные) колебания уровня ТГ ( $p > 0,05$ ).

Снижение «атерогенного» ЛПНП на фоне сочетанной терапии отмечено у пациенток с Энд в ПреМГП на 5,5% ( $3,91 \pm 0,21$ ) и 2,37% ( $4,52 \pm 0,22$ ) у пациенток с Энд в ПостМГП.

Одним из наиболее существенных показателей при анализе липидного спектра крови на фоне проведенной терапии является уровень ЛПВП, поскольку известно, что эта фракция обладает «антиатерогенной» активностью, увеличивающейся при приеме эстрогенов. В нашем исследова-

нии сочетанная терапия Климадиноном и Моксонидином способствовала увеличению ЛПВП на 5,5% ( $1,09 \pm 0,03$ ) и 13,54% ( $1,18 \pm 0,03$ ).

Для окончательной оценки атерогенности крови большое значение придается не столько абсолютным значениям ЛПНП и ЛПВП, сколько их соотношению, т.е. КА. Этот показатель позволяет судить о риске развития атеросклероза. Установленное статистически достоверное снижение этого соотношения на 15,2% в пременопаузе и 28,4% в постменопаузе является благоприятным прогностическим признаком.

Анализ показателей функции эндотелия показал, что на фоне комплексной терапии отмечена значимая тенденция к улучшению: в группе ПреМГП статистически значимыми были изменения  $D_{\max}$ , ЭЗВД,  $V_0$ ,  $V_{\max}$  (6,8; 41,5; 5,8; 6,8% соответственно); а в ПостМГП –  $D_{\max}$ , ЭЗВД и  $V_0$  (0; 41,5; 3,4%).

Сочетанная терапия сопровождалась улучшением функционального состояния эндотелия сосудов. После лечения во II группе отмечено достоверное ( $p < 0,04$ ) увеличение процента прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией (с 10,6 до 17,2%  $p=0,0001$ ) у женщин в ПостМГП, тогда как в ПреМГП отмечаются недостоверные данные (с  $10,7 \pm 2,4$  до  $15,1 \pm 3,5$   $p=0,07$ ).

Таким образом, полученная в основной группе прямая сопряженность толщины эпикардального жира с клинико-метаболическими нарушениями, ассоциированными с висцеральным ожирением, а также с параметрами эхокардиографии, отражающими процессы кардиоремоделирования и формирующейся гипертрофии миокарда ЛЖ, может свидетельствовать о том, что у женщин на фоне ММС наличие жировых отложений в эпикарде, визуализируемых при помощи стандартной ЭхоКГ, независимо от степени тяжести ожирения, может являться дополнительным объективным диагностическим критерием висцерального жиросотложения, а толщина эпикардального жира более 6 мм – прогностическим маркером высокого риска развития ранних сердечно-сосудистых осложнений.

Принимая во внимание необъективность и недостаточную информативность определения величины ОТ, индекса ОТ/ОБ (как способа диагностики висцерального жиросотложения), отражающих преимущественно степень и количество подкожного жира, выявление методом эхокардиографии жировых отложений в эпикарде по передней стенке правого желудочка предлагается как наиболее простой, доступный (с возможностью в динамике оценить количество висцерального жира) и экономически выгодный метод диагностики патологического висцерального жиросотложения, позволяющий при толщине эпикардального жира более 6 мм прогнозировать высокий риск развития ранних кардиоваскулярных осложнений.



**Заключение.** Исследование показало, что эффекты антигипертензивной терапии Моксонидином и Климадином на метаболические показатели не зависят от фазы менопаузы, а их применение сопряжено с достоверной тенденцией к снижению уровня атерогенных липидов сыворотки крови и улучшением сосудодвигательной функции эндотелия.

Сочетанная 12-недельная терапия Климадином и Моксонидина позволяет улучшить показатели эндотелиальной функции, тем самым обеспечить антиремоделирующий эффект на сердце и сосуды. Нарушения ЭНФ сопряжены с более глубокими нарушениями липидного обмена, особенно у женщин в ПостМП. В связи с этим мы считаем, что применение препаратов у данной категории больных не должно ограничиваться трехмесячным курсом.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Копытова А.А. Артериальная гипертензия у женщин с метаболическим синдромом: роль общего и абдоминального ожирения. // Клиницист, № 4, 2006. С. 21–25.
2. Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Беневская В.Ф. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. Российский кардиологический журнал, 2001 г. № 5, с. 69–70.
3. Мамедов М.Н. Метаболический синдром—больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. Пособие для врачей. — М.: Печатных дел мастер, 2006.
4. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия—фактор риска при артериальной гипертензии у пожилых. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения» октябрь, 2001.
5. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. Терапевтический архив, 1999 г. 71. № 10, с. 61–65.
6. Терещенко И.В. О гормональном гомеостазе при абдоминальном и глутеофemorальном ожирении. Актуальные проблемы современной эндокринологии: Материалы IV Всероссийского конгресса эндокринологов.—СПб., 2001.—С. 688.
7. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия—причина или следствие метаболического синдрома? Рус. мед. журн. 2001; 9 (2).
8. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2005 Jan; 23 (1): 7–17.
9. Devereux R.B. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. J. Am. Coll. Cardiol. 1995; 25 (4): 885–887.
10. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? J Am Coll Cardiol 1997; 30 (3): 325–33.
11. Iacobellis G., Corradi D., Arya M. Sharma. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. <http://mglinets.narod.ru/syndroms/EpicdAdip.htm>.
12. Gianluca Iacobellis, Domenico Corradi and Arya M Sharma Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2005) 2, 536–543.
13. Nishimura R.A., Tajik A.J. Quantitative hemodynamics by Doppler echocardiography: A noninvasive alternative to cardiac catheterization // Prog. Cardiovasc. Dis.—1994.—Vol. 36.—P. 309–342.
14. Spring A., Haczynski J., Przewlocka-Kosmala M. et al. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // J. Clin. Basic Cardiology.—2001.—№ 4.—P. 1–5.

**ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ЛИСТЬЕВ АРЧИ ТУРКЕСТАНСКОЙ, НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ****ЗИЯЕВА А.В., ХОДИМЕТОВА Ш.А., МАХКАМОВА З.З., МИРМАХМУДОВА С.И.***Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан***РЕЗЮМЕ****ЭКСПЕРИМЕНТАЛ АТЕРОСКЛЕРОЗДА ТУРКИСТОН АРЧАСИ БАРГЛАРИДАН ОЛИНГАН ЭКСТРАКТИНГ УГЛЕВОДЛАР АЛМАШИНУВИГА ТАЪСИРИ****Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И.**

Экспериментал атеросклерозда туркистон арчаси (*Juniperus turkestanica* Kom) баргларида ажратилган экстрактнинг углеводлар алмашинувига таъсири ўрганилди. Тадқиқотлар атеросклерозда углеводлар алмашинувининг бир қатор ўзгаришларини кўрсатди: глюкоза, сут ва пирозум кислотасининг миқдори нормал кўрсаткичларга нисбатан ортди. Ҳайвонларга экстрактнинг узок муддатли киритилиши қондаги углеводлар алмашинуви кўрсаткичларининг нормаллашувига олиб келди. Кўрсатилганки, экспериментал атеросклерозда нормага нисбатан жигардаги гликоген миқдорининг камайиши ва гликолиз жараёнининг ортиши кузатилади. Ўрганилаётган экстрактнинг 90 кун давомида киритилиши гликоген ва гликолиз қийматларини нормал катталикларга олиб келди.

**SUMMARY****EFFECT OF HERBAL EXTRACT DERIVED FROM JUNIPERUS TURKESTANICA KOM ON THE CARBOHYDRATE METABOLISM IN EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS****Ziyayeva A.V., Khodimetova Sh.A., Mahkamova Z.Z., Mirmakhmudova C.I.**

There has been performed study of the effect of extract derived from *Juniperus turkestanica* Kom on the carbohydrate metabolism in atherosclerosis. The investigations revealed a number of changes in the carbohydrate metabolism in atherosclerosis: the content of glucose, lactic acid and pyruvic acid in the blood serum were higher in comparison with normal values. The prolonged per oral administration of extract derived from *Juniperus turkestanica* Kom resulted in normalization of study findings of carbohydrate metabolism in the blood.

It is shown that in experimental atherosclerosis there has been observed reduction of glycogen level and increase in glycolysis activity in the hepatic tissue, respectively, in comparison with norm. 90–Diurnal administration of the *Juniperus turkestanica* Kom extract resulted in normalization of the glycogen level and glycolysis activity.

**РЕЗЮМЕ****ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ЛИСТЬЕВ АРЧИ ТУРКЕСТАНСКОЙ, НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ****Зияева А.В., Ходиметова Ш.А., Махкамова З.З., Мирмахмудова С.И.**

Изучение влияния экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской (*Juniperus turkestanica* Kom), на углеводный обмен при экспериментальном атеросклерозе. Исследования выявили ряд изменений в углеводном обмене при атеросклерозе: содержание глюкозы, молочной кислоты и пировиноградной кислоты в сыворотке крови было повышено по сравнению с нормальными величинами. Длительное пероральное введение экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, привело к нормализации изучаемых показателей углеводного обмена в крови.

Показано, что при экспериментальном атеросклерозе наблюдаются достоверное снижение уровня гликогена и повышение активности гликолиза в печеночной ткани по сравнению с нормой. 90-дневное введение экстракта из листьев арчи туркестанской привело к нормализации уровня гликогена и активности гликолиза.

Известно, что липидный обмен тесно связан с обменом углеводов. Введение экзогенного холестерина оказывает значительное влияние на ряд показателей углеводного обмена, изменения которых, в свою очередь, сказываются на процессах липидного обмена. По данным целого ряда авторов длительное воздействие экзогенного холестерина приводит к значительным нарушениям обмена углеводов [1, 2, 3]. В частности, указывается на изменение активности ферментов гликолиза: фосфогеокси-

зомеразы, альдолазы, лактатдегидрогеназы [4, 5]. Сдвиг окислительно-восстановительных процессов отражается на использовании и образовании таких метаболитов углеводного обмена, как глюкоза, гликоген, молочная и пировиноградная кислоты, скорость гликолитического распада углеводов [6].

**Цель работы.** Изучение влияния экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской (*Juniperus turkestanica* Kom), на углеводный обмен при экспериментальном атеросклерозе.

**Материал и методы.** Эксперименты проводили на кроликах–самцах весом 2,2–2,6 кг. Экспериментальный холестериновый атеросклероз создавали по общепринятому методу Аничкова С.С. и Халатова Н.Н. путем кормления 10%-масляным раствором холестерина в дозе 200 мг/кг массы тела, ежедневно, в течение 90 дней. Были созданы 4 экспериментальные группы: I группу составили интактные животные; во II группу входили контрольные животные, которых в течение 3-х месяцев кормили холестерином; III группу составили животные, которым вместе с холестерином ежедневно вводили перорально экстракт, выделенный из листьев арчи туркестанской, в дозе 10 мг/кг массы тела; животным IV группы вместе с масляным раствором холестерина вводили экстракт, выделенный из листьев арчи туркестанской, в дозе 20 мг/кг массы тела. Животных забивали путем декапитации под легким эфирным наркозом. Концентрацию глюкозы, молочной и пировиноградной кислот, лактатдегидрогеназы определяли ферментативным методом на автоанализаторе «DAYTONA» фирмы Randox (Великобритания), содержание гликогена в сердечной и печеночной тканях определяли по методу Kerr, Le Baron [7].

**Результаты исследования.** Проведенные исследования выявили ряд изменений в углеводном обмене при атеросклерозе. Так, содержание глюкозы в сыворотке крови было повышено на 23,7% по сравнению с нормальной величиной (табл. 1). Наблюдалось достоверное повышение

содержания молочной кислоты (МК) на 27,9% и тенденция к повышению уровня пировиноградной кислоты (ПВК). Длительное пероральное введение экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, в дозах 10 мг/кг и 20 мг/кг массы тела привело к нормализации изучаемых показателей углеводного обмена в крови. Так, в сыворотке крови животных, длительно получавших данный экстракт в дозе 10 мг/кг массы тела, содержание глюкозы, МК и ПВК было снижено на 14,0, 18,1 и 12,9% соответственно по сравнению с контролем. Снижение этих показателей при применении экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, в дозе 20 мг/кг массы тела было несколько выраженным, чем при применении этого же экстракта в дозе 10 мг/кг (см. табл. 1). Так, при длительном введении экстракта в дозе 20 мг/кг наблюдалось снижение содержания глюкозы, молочной и пировиноградной кислот на 20,5, 29,6 и 18,1% соответственно по сравнению с показателями животных контрольной группы. В содержании лактатдегидрогеназы в сыворотке крови ни в одной группе исследуемых животных существенных изменений не выявлено.

Изучение концентрации гликогена и активности гликолитического распада углеводов показало, что при экспериментальном атеросклерозе наблюдается достоверное снижение уровня гликогена печени на 38,1% и повышение активности гликолиза в печеночной ткани на 201,4% по сравнению с показателями животных интактной группы.

Таблица 1

**Влияние экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, на показатели углеводного обмена в сыворотке крови кроликов при экспериментальном атеросклерозе**

Показатели	Группы			
	Интактная	Контрольная	Экстракт из листьев арчи туркестанской в дозе 10 мг/кг	Экстракт из листьев арчи туркестанской в дозе 20 мг/кг
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,15	5,8±0,21*	4,99±0,21**	4,61±0,32*
МК, ммоль/л	1,8±0,25	2,43±0,22*	1,99±0,27**	1,71±0,28*
ПВК, ммоль/л	66,2±4,7	76,9±4,7	67,0±4,9	63,0±3,8
ЛДГ, У/л	274±15,5	281±31,4	278±25,8	271±19,6

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

90-дневное введение экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, в дозе 10 мг/кг массы тела привело к нормализации уровня гликогена и активности гликолиза (табл. 2). Так, при введении животным изучаемого экстракта в дозе 10 мг/кг массы тела наблюдается повышение содержания гликогена в печеночной ткани на 42,2% и снижение интенсивности гликолитического распада углеводов на 58,9% по сравнению с показателями группы контроля. При длительном введении кроликам экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, в дозе 20 мг/кг массы тела также наблюдается повышение содержания гликогена в печеночной

ткани на 54,7% и снижение интенсивности гликолитического распада углеводов на 70,5% по сравнению с показателями контрольной группы. При этом отмечено, что при дозе 20 мг/кг эффект нормализации показателей углеводного обмена несколько выше, чем при дозе 10 мг/кг массы тела.

Изучение данных показателей в сердечной ткани выявило, что особых изменений не обнаружено ни в содержании гликогена и активности гликолиза, ни при длительном введении холестерина, ни при лечении атеросклероза экстрактом, выделенным из листьев арчи туркестанской, в двух вышеуказанных дозах.

Влияние экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, на показатели углеводного обмена в печеночной и сердечной тканях кроликов при экспериментальном атеросклерозе

Показатели	Группы			
	Интактная	Контрольная	Экстракт из листьев арчи туркестанской в дозе 10 мг/кг	Экстракт из листьев арчи туркестанской в дозе 20 мг/кг
<b>Печень</b>				
Гликоген, мг%	260±10,0	161±15,2*	229±21,2**	249±20,3**
Гликолиз, мкмоль лактата за 1 ч/г ткани	0,72±0,7	2,17±1,8*	0,89±0,06**	0,64±0,03**
<b>Сердце</b>				
Гликоген, мг%	28,8±2,45	25,9±1,99	27,9±2,12	28,2±2,24
Гликолиз, мкмоль лактата за 1 ч/г ткани	0,44±0,032	0,48±0,082	0,45±0,03	0,42±0,04

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

**Обсуждение полученных результатов.** При исследовании нами углеводного обмена при атеросклерозе было выявлено, что под влиянием длительного введения экзогенного холестерина нарушается углеводный обмен, наблюдаются повышение уровня глюкозы, молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови, а также активация гликолитического распада углеводов. Повышение в крови уровня глюкозы при активации гликолитического процесса и увеличение МК и ПВК в сыворотке крови, возможно, является результатом глюконеогенеза – процесса образования глюкозы de novo из неуглеводных субстратов, в частности, из МК и ПВК, которые находились в избытке.

Результаты исследований печени показали, что в тканях этого органа наблюдается усиление процесса гликолиза, что сопровождается уменьшением содержания гликогена.

Длительное пероральное введение экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, приводит к нормализации уровня печеночного

гликогена и всех изучаемых показателей углеводного обмена в крови и печени. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данный экстракт обладает свойством удлинять время наступления острых нарушений окислительно-восстановительных процессов в митохондриях при атеросклерозе. При этом, вероятно, балансируется потребление избыточного количества молочной кислоты глюконеогенезом в печени с утилизацией новообразованной глюкозы гликолизом в мышечной ткани, что позволяет удерживать на более высоком уровне энергетический гомеостаз организма.

**Заключение.** Таким образом, проведенные нами исследования показали, что длительное применение экстракта, выделенного из листьев арчи туркестанской, при экспериментальном холестериновом атеросклерозе приводит к нормализации нарушенного обмена углеводов. При этом эффект нормализации показателей углеводного обмена при применении данного экстракта в дозе 20 мг/кг массы тела более выражен.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Репин В.С., Антонов А.С., Преображенский С.Н. и др. Клеточные механизмы атеросклероза // Бюлл. ВКНЦ АМН СССР. – 1986. – №1. – С. 19–34.
2. Репин В.С. Современные молекулярно-клеточные основы липопротеидной теории атеросклероза / ВНИИМИ. – М. 1987. – 202 с.
3. Фазылов А.В. Некоторые показатели углеводного обмена у больных атеросклерозом коронарных сосудов. // Медицинский журнал Узбекистана. – 1977. – № 8. – С. 17–19.
4. Биохимия / Под общ. ред. Меншикова В.В. и Волкова Н.И. – М: Физкультура и спорт. 1986. – 384 с.
5. Бышевский А.Ш., Галян С.Л. Биохимические сдвиги в диагностике патологических состояний (с элементами патохимии). – Новосибирск, 1993. – 405 с.
6. Зарембский Р.А. Роль обратных связей в энергетическом обеспечении мышечной ткани глюкозой. Автореф. дисс. докт. – Л., 1975.
7. Методы биохимических исследований / под ред. Прохоровой М.И. – Издательство ЛГУ, 1982. – 272 с.





## ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ

*ШАКИРОВА Н.Ш.*

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

### РЕЗЮМЕ

#### СОҒЛОМ ҲАЁТ ТАРЗИНИ ШАКЛЛАНТИРИШНИНГ АСОСИЙ КОНЦЕПЦИЯЛАРИ ВА УНИ АМАЛГА ОШИРИШ МЕХАНИЗМЛАРИ

*Шакирова Н.Ш.*

Соғлом ҳаёт тарзи саломатликни, касалликларнинг бирламчи профилактикасини, ҳаётий муҳим равишда саломатликка бўлган эҳтиёжни таъминлашнинг энг самарали воситаси ва усули ҳисобланади. Саломатлик миқдорини аниқлаш бўйича кўп сонли турли услублар мавжуд. Улар турли хил ёндошувлар ва принципларга асосланган. Саломатлик даражасининг асосий кўрсаткичлари қуйидагилар ҳисобланади: тинч ҳолатда юрак қисқаришлари тезланиши (ЮҚТ), артериал босим (АБ), ўпканинг ҳаётий ҳажми (ЎХҲ), бўй-вазн индекси, жисмоний машғулотлар стажи, умумий чидамлик, эпчиллик, тезлик-куч ва бошқа сифатлар, организм иммун тизими ишининг самарадорлиги, сурункали касалликларнинг мавжудлиги. Саломатлик даражасини аниқлашда муҳим кўрсаткич бўлиб **биологик ёшни** баҳолаш ҳисобланади.

Шундай қилиб, ушбу шарҳли мақола клиник амалиётда ва кундалик ҳаётда соғлом ҳаёт тарзини шакллантиришнинг асосий концепциялари ва уни амалга ошириш механизмларини очиб беради.

### SUMMARY

#### THE MAIN CONCEPTS OF FORMING HEALTHY LIFE AND MECHANISMS OF IT REALIZATION

*Shakirova N.Sh.*

Healthy mode of live is most efficient mean for ensuring of health, primary prophylactic of diseases, and satisfaction in need of healthy life.

There are different methods for identification of health quantity. All of them are based on different approaches and principles. The frequency of heart rate (FHR) in rest, blood pressure (BP), life pulmonary capacity (LPC), body mass index, the length of physical exercises, total endurance, power endurance, adroitness, velocity-power and other traits, efficiency of immune system and chronic diseases are main characteristics of health level. The evaluation of biological age is important characteristic at health level definition.

So, this review paper reveal main concepts of forming healthy mode of life and mechanisms of it realization in clinical practice and everyday life.

### РЕЗЮМЕ

#### ОСНОВНЫЕ КОНЦЕПЦИИ ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ И МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ

*Шакирова Н.Ш.*

Здоровый образ жизни – наиболее эффективное средство и метод обеспечения здоровья, первичной профилактики болезней, удовлетворения жизненно важной потребности в здоровье.

Существует достаточно большое число различных методов по определению количества здоровья, основанных на разнообразных подходах и принципах. Основными показателями уровня здоровья являются: частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое, артериальное давление (АД), жизненная ёмкость легких (ЖЁЛ), росто-весовой индекс, стаж занятий физической тренировкой, общая выносливость, силовая выносливость, ловкость, скоростно-силовые и другие качества, эффективность работы иммунной системы организма, наличие хронических заболеваний. Важным показателем при определении уровня здоровья является оценка биологического возраста.

Таким образом, данная обзорная статья раскрывает основные концепции формирования здорового образа жизни и механизмов их реализации в клинической практике и повседневной жизни.

**З**доровый образ жизни является наиболее эффективным средством и методом обеспечения здоровья, первичной профилактики болезней, удовлетворения жизненно важной потребности в здоровье.

Новая парадигма здоровья четко и конструктивно определена академиком Н.М. Амосовым: «Чтобы стать здоровым, нужны собственные усилия, постоянные и значительные. Заменить их ничем нельзя».



Обратная связь от наступающих в организме в результате формирования здорового образа жизни изменений срабатывает не сразу, положительный эффект перехода на рациональный образ жизни иногда отсрочен на годы. Поэтому, к сожалению, довольно часто люди лишь «пробуют» сам переход, но, не получив быстрого результата, возвращаются к прежнему образу жизни. В этом нет ничего удивительного. Так как здоровый образ жизни предполагает отказ от многих ставших привычными, приятных условий жизнедеятельности (переедание, комфорт, алкоголь и др.) и требует постоянных и регулярных тяжелых нагрузок и строгой регламентации образа жизни для неадаптированного к ним человека. В начальный период перехода к здоровому образу жизни особенно важно поддерживать человека в его стремлении, обеспечить необходимыми консультациями, указывать на положительные изменения в состоянии его здоровья, в функциональных показателях и т.п.

Таким образом, здоровый образ жизни должен целенаправленно и постоянно формироваться в течение всей жизни человека, а не зависеть от обстоятельств и жизненных ситуаций [1].

Здоровье человека и продолжительность его жизни зависят от взаимодействия двух групп факторов. С одной стороны, это уровень жизненного резерва, который обеспечивает адаптацию к физиологическим условиям и нейтрализацию патогенных воздействий. С другой стороны, это процессы истощения и повреждения структур организма под влиянием факторов внешней и внутренней среды. В конечном итоге заболеет человек или нет, преждевременно умрет или нет, зависит от соотношения между обеими сторонами: интенсивностью воздействия и адекватностью адаптации и противодействия организма.

Индивидуальный подход к профилактике, лечению и оздоровлению невозможен без оценки здоровья конкретного человека. Профилактическая медицина располагает обширным набором методов для выявления и измерения факторов риска. Клиническая медицина достигла больших успехов в диагностике и лечении заболеваний с учетом распространенности и глубины повреждения. В отличие от них оздоровительная медицина еще не располагает достаточно широкими методами измерения жизненного резерва в количественных показателях.

Усилия современной медицины должны быть направлены на то, чтобы предпринимать необходимые шаги еще в досимптомном (донозологическом) периоде, пока болезнь не успела развиться. Только так можно достичь долголетия, повысить качество жизни и обеспечить полноценное здоровье. Современный подход основан на совершенно иных принципах: индивидуальность критериев, личный выбор более предпочтитель-

ных мер оздоровления, самоконтроль за их ответственностью.

Существует достаточно большое число различных методов по **определению количества здоровья**. Они основаны на разнообразных подходах и принципах. Важным при работе с оздоровительными программами является определение **веса исследуемого**. Существует несколько способов, например, **формула Кетле**, при этом увеличение или снижение веса определяют по индексу массы тела (**ИМТ**). **Сам индекс рассчитывается по формуле  $ИМТ = M(кг) : H(м^2)$ , где  $M$  – вес в кг,  $H$  – рост (м, в квадрате)**. По этой формуле необходимо цифру, равную весу тела в килограммах, разделить на цифру, полученную при возведении в квадрат размера роста человека в метрах. Например, вес составляет 65 кг, рост 1 метр 75 (1,75) см. Далее проводим два действия:

- 1)  $1,75 \cdot 1,75 = 3,0625$ ; 2)  $65 : 3,0625 = 21$ .

Таким образом, ИМТ при весе 65 кг и росте 1,75 м равен примерно 21. Хорошо это или плохо?

Исследования показали, что снижать вес необходимо, если он превышает идеальный на 25–30%, т.е. на 5–6 единиц больше нормы. Нужно добавить, что для одного и того же человека в разном возрасте ИМТ, а значит и масса тела должны несколько отличаться (табл. 1.).

Таблица 1

ИМТ для возрастных групп (женщины, мужчины)

Возрастные группы (возраст)	Приемлемый ИМТ
19–24	19–24
25–34	20–25
35–44	21–26
45–54	22–27
55–64	23–28
65 и старше	24–29

#### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЗДОРОВЬЯ ПО АМОСОВУ

Количество здоровья определяется путем подсчета среднеарифметической величины по некоторым функциональным пробам (не менее пяти измерений). Эти показатели затем сопоставляются с нормой. Так, если у обследуемого пульс в покое лежа должен составлять в норме не более 66 уд. в мин., а в день наблюдения он равнялся 72 уд. в мин., то уровень этого показателя составит лишь 92% от нормы, т.е. на 8% хуже нормального. После перехода в вертикальное положение пульс равнялся 86 уд. в мин., т.е. возрос на 19,44% вместо 15% нормального увеличения, что составит 77,3% от нормы. Исследуя таким же способом еще 4–5 подобных информативных показателя, сложив их и разделив полученную сумму на число используемых показателей, мы можем получить



количество здоровья. Таким образом, имея исходные данные и применяя специальные оздоровительные программы, мы можем определить и оценить воздействия оздоровления на обследуемого. Итак, современные исследования указывают, что под **уровнем здоровья** понимается количественная характеристика функционального состояния организма. При этом комплексная оценка уровня здоровья позволяет: выявить слабые звенья в организме для целенаправленного воздействия на них; составить индивидуальную оздоровительную программу и оценить их эффективность; опреде-

лить прогноз возникновения угрожающих жизни заболеваний; определить биологический возраст человека.

В некоторых исследованиях приводится 10 наиболее информативных и простых показателей, по которым можно оперативно определить уровень своего здоровья. Такой подход соответствует среднему количеству баллов: **очень высокий** – 5,0 и выше; **высокий** – 4,0–4,9; **средний** – 3,0–3,9; **низкий** – 2,0–2,9; **очень низкий** – 1,0–1,9 балла. [2] (табл. 2).

Таблица 2

## Экспресс-оценка уровня здоровья

Балл	(1) ЧСС в покое уд/мин.	(2) АД в покое, мм рт. ст.		(3) ЖЁЛ на массу тела, мл/кг	
				Муж.	Жен.
1	Более 90	Более 140/90	Менее 80/50	Менее 50	Менее 40
2	76–90	131–140/81–90	80–89/50–54	50–55	40–45
3	68–75	–	90–99/50–59	56–60	46–50
4	60–67	121–130/76–80	–	61–65	51–55
5	51–59	–	–	–	–
6	50 и менее	111–120/71–75	100–105/76–80	66–70	56–60
7	–	106–110/60–70	–	Более 70	Более 60

## ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ЗДОРОВЬЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ

**1. Частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое.** Этот показатель оценивает работу сердца. При частом пульсе нетренированное сердце совершает за сутки 14 тысяч дополнительных сокращений и быстрее изнашивается. Чем реже ЧСС в покое, тем более эффективна работа сердца. ЧСС замеряется в положении лежа после 5-ти минутного отдыха или утром после сна. При этом в норме, как известно, ЧСС составляет 68–72 удара в минуту. Для здорового человека средних лет наиболее эффективной для тренировки считается работа, при которой ЧСС достигает 100–120 ударов в минуту. Максимальную допустимую ЧСС (ЧСС мах.) взрослого человека определяют по формуле: ЧСС мах. (уд./мин.)=220 минус возраст в годах. По мере повышения тренированности частота пульса должна уменьшаться до 58–65 ударов в минуту и стабилизироваться. Вместе с тем необходимо помнить, что при подсчете баллов нужно учитывать количество ударов в минуту при обычном состоянии, т.е. в покое (желательно утром, после сна).

**2. Артериальное давление (АД).** Известно, что идеальным АД считается 120/80 мм рт. ст., и этот показатель желательно сохранять всю жизнь. Принятые нормы повышения АД в связи со старением организма следует считать неправильными. Они могут быть приемлемыми для лиц, ведущих нездоровый образ жизни или нарушающих основные закономерности сохранения и укрепления здоровья.

**3. Жизненная ёмкость легких (ЖЁЛ).** Установлена зависимость между объемом воздуха, который человек может выдохнуть за один раз, и его работоспособностью, выносливостью и устойчивостью к различным заболеваниям. ЖЁЛ – один из основных жизненных показателей здоровья человека. Нижняя его граница, за которой резко возрастает риск возникновения заболеваний, для мужчин – 55 мл/кг, для женщин – 45 мл/кг. При регулярном применении оздоровительной программы ЖЁЛ даже у лиц старше 60 лет может превышать 70 мл/кг – у мужчин, 60 мл/кг – у женщин.

**4. Росто-весовой индекс.** Определяется путем вычитания из роста (в см) массы тела (в кг). Любое изменение индекса в возрасте свыше 18–20 лет указывает на начинающиеся нарушения в обменных процессах организма и необходимость принятия мер для стабилизации росто-весового индекса в оптимальных границах.

**5. Стаж занятий физической тренировкой.** Это один из важных факторов при оценке уровня здоровья. По мере тренированности организма показатели уровня здоровья должны возрастать.

**6. Общая выносливость.** При отсутствии тренировки организма показатели общей выносливости начинают ухудшаться. Важнейшим тестом, который характеризует выносливость организма и его общую работоспособность, является преодоление дистанции в 2 км. Мужчины, преодолевшие дистанцию 2 км за 8–9 мин., и женщины, пробегающие ее меньше чем за 11 мин., обладают высоким или очень высоким уровнем здоровья в любом возрасте.

### 7. Силовая выносливость.

Оценить силовую выносливость мышц верхнего плечевого пояса у мужчин можно по максимальному числу подтягиваний на высокой перекладине или сгибаний-разгибаний рук в упоре лежа на полу (отжимы). Хорошим показателем у мужчин является выполнение упражнений 10 раз и более.

### 8. Ловкость, скоростно-силовые и другие качества.

Это динамическая сила мышц ног и брюшного пресса для скоростно-силовых показателей, а ловкость и гибкость позвоночника определяется прыжком в длину с места. Тесты выполняются после обязательной разминки.

### 9. Эффективность работы иммунной системы организма.

Наиболее просто оценить иммунную систему можно по конечному результату ее работы, а именно—по количеству случаев простудных заболеваний в течение года.

### 10. Наличие хронических заболеваний.

Прямой анализ хронических болезней и степень их влияния на состояние организма, на качество жизни. Определение влияния оздоровительных программ на состояние хронических заболеваний.

**Подсчет баллов: Сложив все баллы и разделив на количество тестов, получим средний балл, который будет характеризовать общий уровень здоровья.**

**Оценка результата:** 6,0 баллов и более—высокий результат. Риск угрожающих жизни заболеваний равен нулю. 5,0–5,9 баллов—также указывает на высокую степень надежности организма. Риск возникновения различных заболеваний с такими показателями уровня здоровья составляет 3–4%. 4,9–3,0 балла—риск возникновения заболеваний начинает увеличиваться. 3,0–2,9 балла указывает на то, что организм находится в состоянии предболезни (органы и системы работают с большим напряжением). 2,0–2,9 балла указывают на то, что организм требует срочной переоценки образа жизни, в противном случае серьезных заболеваний не избежать. Менее 2,0 баллов указывает на срочное медицинское обследование, поскольку организм находится в критическом состоянии [3].

Важным показателем при определении уровня здоровья является оценка **биологического возраста. Идеальный биологический возраст соответствует 7 баллам.** Показатель 6,0–6,9 балла соответствует возрасту до 30 лет; 5,0–5,9—до 40 лет; 4,0–4,9—до 50 лет; 3,0–3,9—до 60 лет; 2,0–2,9—до 70 лет и менее 2 баллов более 70 лет.

Резервы организма напрямую связаны с адаптационными возможностями различных систем и, в первую очередь, сердечно-сосудистой. Существуют различные подходы к исследованию возможностей сердечно-сосудистой системы. Один из

них: расчетный индекс адаптационного потенциала сердечно-сосудистой системы, предложенный Р.М. Баевским и соавт., 1987 г. Одна из наиболее простых формул, обеспечивающих точность распознавания 71,8% (по сравнению с экспертными оценками), основана на использовании наиболее простых и общедоступных методов исследования-измерения частоты пульса, уровня АД, роста и массы тела:

$$АП = 0,0011 (ЧП) + 0,014(САД) + 0,008(ДАД) + 0,009(P) + 0,014(V) - 0,027,$$

где АП—адаптационный потенциал системы кровообращения в баллах; ЧП—частота пульса (уд в мин.); САД и ДАД—систолическое и диастолическое давление (мм рт. ст.); P—рост (см); МТ—масса тела (кг.); V—возраст (лет). По значениям адаптационного потенциала определяется функциональное состояние пациента: Трактовка пробы: ниже 2,6—удовлетворительная адаптация; 2,6–3,9—напряжение механизмов адаптации; 3,10–3,49—неудовлетворительная адаптация; 3,5 и выше—срыв адаптации. Срыв адаптации как результат перенапряжения и истощения механизмов регуляции у лиц старшего возраста отличается резким падением резервных возможностей сердца, в то время как в молодом возрасте при этом наблюдается даже увеличение уровня функционирования системы кровообращения [4].

**Другим не менее информативным методом оценки является проба Мартине—оценка реактивных свойств сердечно-сосудистой системы:**

1. Обследуемый отдыхает в положении сидя около 10 минут, тем самым формируется спокойное, расслабленное состояние. Измеряется пульс обследуемого в спокойном состоянии—число ударов пульса за 10 секунд (P1).

2. Обследуемому предлагается выполнить 20 глубоких приседаний за 30 секунд, выбрасывая руки вперед. Предварительно проводится тренировочная серия с приседанием. После серии тренировок отдых 3–5 минут. На первой минуте первые 10 секунд измеряется пульс (P2), следующие 40 секунд—артериальное давление и последние 10 секунд опять пульс (P3). На второй и третьей минутах измерение повторяется. При этом выделяются следующие основные типы реакций:

– *Нормотонический тип*—учащение пульса на 60–80%, повышение систолического давления на 10–30 мм рт. ст., диастолическое изменяется незначительно.

– *Астенический тип*—учащение пульса на 100%, систолическое и диастолическое давление изменяются незначительно.

– *Гипертонический тип*—учащение пульса на 100%, повышение систолического артериального давления, диастолическое изменяется незначительно.

Существуют также *дистонический* и *ступенчатый типы*, однако они встречаются крайне редко.



Следующим этапом рассчитывается Индекс Руфье  $= (P1 + P2 + P3) - 200 / 10$ , где P1 – число сердечных сокращений за первые 10 секунд. В спокойном состоянии (фон). P2 – число сердечных сокращений за первые 10 секунд после выполненной пробы. P3 – число сердечных со-

кращений через 50 секунд после выполненной пробы.

При этом оценивается время восстановления пульса к исходному уровню: менее 3-х минут – хороший результат; от 3 до 4 минут – средний; более 4 минут – ниже среднего [5].

#### ОЦЕНОЧНАЯ ТАБЛИЦА ИНДЕКСА РУФЬЕ ДЛЯ ВСЕХ ВОЗРАСТОВ

Оценка	результата	(усл.ед.):	
отлично	хорошо	удовлет.	неудовлет.
0,1–5,0	5,1–10	10,1–15	15,1–20

#### ОБРАЗЕЦ ПЕРСОНАЛЬНОЙ КАРТЫ ЗДОРОВЬЯ

№ Амб. карты \_\_\_\_\_ Адрес \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

Пол \_\_\_\_\_

Краткий анамнез, с учетом наследственных отягощений и факторов риска \_\_\_\_\_

Диагноз клинический \_\_\_\_\_

#### ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

##### Не корригируемые

Пожилый и старческий возраст  
Перенесшие ишемические атаки  
Наследственная отягощенность  
Ишемический инсульт

##### Корригируемые

Артериальная гипертония  
Гиперхолестеринемия  
Курение  
Сахарный диабет  
Избыточный вес тела  
Гиподинамия

Объективные данные: \_\_\_\_\_

Рост \_\_\_\_\_

Масса тела \_\_\_\_\_

САД \_\_\_\_\_

ДАД \_\_\_\_\_

Пульс \_\_\_\_\_

ЖЁЛ \_\_\_\_\_

Динамометрия кисти \_\_\_\_\_

Время, мин. восстановления ЧСС после 20-ти приседаний за 30 сек. \_\_\_\_\_

**Общая оценка уровня здоровья, баллы** \_\_\_\_\_

Исходя из вышеизложенного, основные задачи профилактики у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и у лиц с высокой степенью риска следующие:

- не курить;
- соблюдать здоровую диету;
- быть физически активными;
- индекс массы тела (ИМТ) должен составлять менее 26 кг/м<sup>2</sup>;

- уровень артериального давления должен составлять менее 140/90 мм рт. ст. у большинства, менее 130/80 мм рт. ст. в отдельных группах;
- уровень ОХС должен составлять менее 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) у большинства, менее 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) в отдельных группах (наличие СД);
- уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) менее 3 ммоль/л (115 мг/дл) у большин-



ства, менее 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) в отдельных группах;

– жесткий контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом;

– учитывать другое профилактическое медикаментозное лечение у пациентов в отдельных группах [6].

Итак, для эффективного внедрения принципов формирования позитивного отношения к своему здоровью необходимо учитывать следующее:

**Во-первых**, формирование образа жизни – это комплексный процесс, охватывающий все стороны жизнедеятельности человека. Поэтому необходимо внедрять в формирование образа жизни духовные, психологические, физические и медицинские аспекты с определением стандартов и алгоритмов к ним.

**Во-вторых**, формирование образа жизни внедряется на каждом этапе жизненного цикла человека (целевые группы). Желательно начинать этот процесс с молодой семьи, поскольку основу физического и духовного здоровья будущего ребенка закладывают его родители.

**В-третьих**, необходимо учитывать индивидуальность в формировании образа жизни среди населения. Разработка индивидуальных критериев здоровья позволит определить не только резервы организма каждого, но и поможет сделать выбор необходимых индивидуальных мер оздоровления и проводить самоконтроль эффективности проделанной работы.

**В-четвертых**, данная программа должна основываться на традициях народа, на его глубоких и великих истоках, т.е. соответствовать менталитету нации, и тогда ее восприятие населением будет значительно облегчено и эффективно [7].

Другой, составляющей этой концепции является изменение выработанного годами стереотипа врачей: рассматривать первоначально болезнь, а не здоровье пациента. Необходимо, чтобы врачи осознанно определяли состояние здоровья с точки зрения резервов организма, образа жизни и индивидуальности, а затем уже исследовали заболевание.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов Н.М., Мурахов И.В. Сердце и физические упражнения. Москва, 1985.
2. Амосов Н.М. Раздумье о здоровье. Москва, 1987.
3. Анапасенко Г.Л. Теоретические вопросы валеологии, здоровья. Журнал «Валеология», №3, 2008.
4. Ананич Ю.Г. и соавт. Методы, средства диагностики, мониторинга, прогнозы и коррекции здоровья. 2008.
5. Алиев Х.М. Ключ к себе: этюды о саморегуляции. 1990.
6. Курбанов Р.Д., Мамутов Р.Ш., Уринов О.У. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пособие для врачей). Ташкент, 2012.
7. Иргашев Ш.Б. Медицинская валеология. Ташкент, 2012.



## ОЛМЕСАРТАН–НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ САРТАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

*АЛЯВИ Б.А., АБДУЛЛАЕВ Х.Х., БАБАЕВ М.А., ИСХАКОВ Ш.А.*

*Республика Ихтисослаштирилган Терапия ва Тиббий Реабилитация Илмий-амалий Тиббиёт Маркази, Тошкент, Ўзбекистон ТошПТИ, Тошкент, Ўзбекистон*

### РЕЗЮМЕ

#### ОЛМЕСАРТАН–АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯНИ ДАВОЛАШДА ЯНГИ ПЕРСПЕКТИВ САРТАН

*Аляви Б.А., Абдуллаев Х.Х., Бабаев М.А., Исхаков Ш.А.*

Ренин-ангиотензин-альдестерон системаси (РААС) ва уни ташкил этувчиларини турли юрак қон томир касалликларини ривожланишидаги ролини ўрганишда молекуляр тиббиётнинг устунлиги РААСни турли босқичларидаги патологик фаолликни блоклаш таъсир механизмига эга препаратлар асосига етган.

Охирги катта масштабли текширишлар натижалари ангиотензин II рецептор блокаторларнинг (БРА) артериал гипертония (АГ), метаболик синдром, буйрак етишмовчилигини даволашдаги юқори самарадорлигини кўрсатди.

Олмесартанни бошқа сартанлар ва антигипертензив дори воситаларни гуруҳлари билан таққослама клиник текшириш натижалари унинг юқори антигипертензив фаоллиги ва хавфсизлигини исботлади.

Олмесартаннинг антигипертензив фаоллигидан ташқари унинг қўшимча аъзоларни ҳимоялаш хусусиятлари катта аҳамиятга эга.

*Калит сўзлар:* артериал гипертензия, ангиотензин II рецепторлари блокаторлари, Олмесартан.

### РЕЗЮМЕ

#### ОЛМЕСАРТАН–НОВЫЙ ПЕРСПЕКТИВНЫЙ САРТАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

*Аляви Б.А., Абдуллаев Х.Х., Бабаев М.А., Исхаков Ш.А.*

Преимущество молекулярной медицины в изучении механизмов функционирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ее компонентов в развитии и прогрессировании различных кардиоваскулярных заболеваний легло в основу механизма действия препаратов, блокирующих патологическую активность РААС на различных его уровнях.

Результаты последних крупномасштабных исследований показали высокую эффективность блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) при сахарном диабете, метаболическом синдроме, почечной недостаточности и др.

Олмесартан обладает высокой антигипертензивной активностью и безопасностью, которые были доказаны в клинических исследованиях, где проводилось сравнение с сартанами и препаратами других групп.

Антигипертензивная активность Олмесартана сочетается с выраженными органопротективными свойствами.

*Ключевые слова:* артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов ангиотензина II, Олмесартан.

### SUMMARY

#### NEW PERSPECTIVE SARTANE–OLMESARTANE FOR HYPERTENSION TREATMENT

*Alyavi B.A., Abdullayev A.H., Babaev M.A., Iskhakov Sh.A.*

Molecular medicine advances in understanding the mechanisms responsible for the functioning of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and the role of activation of its components in the occurrence and progression of many cardiovascular diseases have led to the design of drugs that block the pathological activity of RAAS components at different levels.

The results of recently completed large-scale clinical trials have shown that angiotensin II receptor blockers (ARB) meet the current requirement for antihypertensive agents and are an effective and safe treatment for patients with arterial hypertension (AH) in different clinical situations (metabolic syndrome, diabetes mellitus, renal dysfunction, etc.).

Olmесartan is a highly effective antihypertensive drug that has been proven to be effective and safe in the clinical trials, as compared to other sartans and drugs from other groups. The antihypertensive efficacy of olmesartan collocates with its additional organ-protective properties, nephroprotective ones in particular, which extends its clinical application.

*Key words:* arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, olmesartan.

**В**настоящее время в мире артериальной гипертензией (АГ) страдает один миллиард человек. АГ является важным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО),

а из-за широкого распространения вносит существенный вклад (от 35 до 45%) в сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [1]. По мере старения населения и увеличения роли таких спо-

собствующих факторов, как ожирение, малоподвижный образ жизни и курение, к 2025 г. ожидается увеличение доли сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности населения до 60% (до 1,56 млрд человек) [1, 2].

В настоящее время установленным фактом в лечении больных с артериальной гипертензией (АГ) является использование препаратов, влияющих на патогенетические механизмы регуляции сосудистого тонуса, в частности на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Именно исходя из ведущей роли РААС в патогенезе АГ препаратами выбора при лечении этого заболевания являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТ II). Основной субстрат РААС—ангиотензины образуются в организме из ангиотензиногена, представляющего собой гликопротеид ( $\alpha$ 2-глобулин) плазмы крови, синтезирующийся в печени. Под воздействием ренина, который образуется в юктагломерулярном аппарате почек, ангиотензиноген, не обладающий прессорной активностью, гидролизуется в ангиотензин I—биологически неактивный декапептид, легко подвергающийся дальнейшим преобразованиям [1, 12]. Под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который синтезируется в легких, ангиотензин I превращается в октапептид—АТ II, являющийся высокоактивным эндогенным прессорным соединением, оказывающим сильное сосудосуживающее действие [5, 21]. АТ II метаболизируется при участии аминопептидазы А с образованием ангиотензина III (период его полураспада составляет 12 мин.) и далее под влиянием аминопептидазы N—ангиотензина IV, обладающих биологической активностью. Ангиотензин III стимулирует выработку альдостерона надпочечниками, обладает положительной инотропной активностью. Ангиотензин IV предположительно участвует в регуляции гемостаза [7, 8, 10].

Помимо ренин-ангиотензиновой системы (РАС) системного кровотока, активация которой приводит к краткосрочным эффектам, имеются локальные (тканевые) РАС в различных органах и тканях (в сердце, почках, мозге, кровеносных сосудах) [5]. Повышенная активность тканевых РАС обуславливает долговременные эффекты АТ II, которые проявляются структурно-функциональными изменениями в органах-мишенях и приводят к развитию таких патологических процессов [9], как гипертрофия миокарда, миофиброз, атеросклеротическое поражение сосудов мозга, поражение почек и др. В настоящее время установлено, что, помимо АПФ-зависимого пути преобразования ангиотензина I в АТ II, существуют альтернативные пути—с участием химаза, катепсина G, танина и других сериновых протеаз [11]. В разных органах и тканях преобладают либо АПФ-зависимый, либо альтернативные пути образования АТ II. Так, в тка-

ни миокарда человека обнаружена кардиальная серинпротеаза, ее ДНК и мРНК, при этом наибольшее количество этого фермента содержится в миокардиальном интерстиции, адвентиции и меди сосудов. АТ II может формироваться непосредственно из ангиотензиногена путем реакций, катализируемых тканевым активатором пламиногена, танином, катепсином G и др. Физиологические эффекты АТ II, как и других биологически активных ангиотензинов, реализуются на клеточном уровне через специфические ангиотензиновые рецепторы [13, 14]. К настоящему времени выделено несколько подтипов мембранно-связанных, сопряженных с G-белком рецепторов АТ II: АТ1, АТ2, АТ3 и АТ4 и др., но наиболее изученными являются подтипы АТ1 и АТ2 [26]. АТ1-рецепторы найдены преимущественно в гладкой мускулатуре сосудов, сердце, печени, коре надпочечников, почках, легких, в некоторых областях мозга. Большинство физиологических эффектов АТ II, включая и неблагоприятные, опосредуется АТ1-рецепторами:

- артериальная вазоконстрикция;
- усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах;
- секреция альдостерона корой надпочечников;
- секреция вазопрессина, эндотелина 1;
- высвобождение ренина;
- усиление высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний и активация симпатико-адреналовой системы (САС);
- пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и, как следствие, гиперплазия интимы, гипертрофия кардиомиоцитов, стимуляция процессов ремоделирования сосудов и сердца.

Физиологическая роль АТ2-рецепторов до конца не установлена. Эти рецепторы найдены в сердце, сосудах, надпочечниках, почках, некоторых областях мозга, репродуктивных органах, а также в ранах кожи [17, 32]. Количество АТ2-рецепторов может увеличиваться при повреждении тканей, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности. Предполагают, что АТ2-рецепторы могут быть вовлечены в процессы регенерации тканей и программированной гибели клеток (апоптоз) [21, 36]. Количество АТ2-рецепторов в тканях непостоянно: их число резко увеличивается при повреждении тканей и необходимости репаративных процессов. Исследования последних лет показали, что кардиоваскулярные эффекты АТ II, опосредованные АТ2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным возбуждением АТ1-рецепторов [33, 37]. Стимуляция АТ2-рецепторов сопровождается вазодилатацией, ингибированием клеточного роста, в том числе подавлением пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фибробластов, торможением гипертрофии кардиомиоцитов.

Механизм действия антагонистов рецепторов АТ II обусловлен воздействием на основные





нейрогуморальные звенья регуляции сосудистого тонуса – РААС и САС. Препараты этой группы блокируют эффекты АТ II, опосредуемые через АТ1-рецепторы сосудов и надпочечников, такие как артериолярная вазоконстрикция, задержка натрия и воды, ремоделирование сосудистой стенки и миокарда [8]. Кроме того, антагонисты рецепторов АТ II взаимодействуют с пресинаптическими рецепторами норадренергических нейронов, что препятствует высвобождению норадреналина в синаптическую щель и тем самым предотвращает симпатическую вазоконстрикцию. В результате антагонисты рецепторов АТ II приводят к системной вазодилатации и снижению общего периферического сосудистого сопротивления без увеличения числа сердечных сокращений, натрийуретическому и диуретическому эффектам. Помимо того антагонисты рецепторов АТ II оказывают антипролиферативное действие, прежде всего в сердечно-сосудистой системе. Важным является отсутствие у этой группы препаратов влияния на уровень брадикинина – мощного фактора, воздействующего на почечную микроциркуляцию [25]. В исследованиях показано, что накопление брадикинина в результате действия ИАПФ приводит к более выраженному снижению тонуса выносящих почечных артериол, что может стать причиной снижения интрагломерулярного давления, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации.

Преимущества БРА перед ИАПФ заключаются в том, что они обеспечивают более полную и более селективную блокаду РААС. Кроме того, БРА способствуют реализации защитных эффектов ангиотензина II за счет усиления его воздействия на АТ2-рецепторы и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты ИАПФ – сухой кашель и ангионевротический отек [10]. С другой стороны, предотвращение распада брадикинина не только увеличивает риск развития побочных эффектов ИАПФ, но и является важным компонентом их органопротективного действия.

В целом выполненные к настоящему времени сравнительные исследования не выявили существенных различий клинической эффективности БРА и ИАПФ. Препараты обоих классов могут с равным успехом применяться для улучшения прогноза больных с ХСН и контроля АД у пациентов с АГ. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что во всех сравнительных исследованиях отмечена большая безопасность БРА, которые реже, чем ИАПФ, вызывали появление побочных эффектов, служивших основанием для отмены терапии. Наиболее распространенный побочный эффект применения ИАПФ – кашель – у женщин регистрировался чаще, чем у мужчин.

#### **Кардиопротективный и ангиопротективный эффекты БРА**

Известно, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является независимым фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, а ее обратное развитие позволяет улучшить прогноз больных АГ. Стабильное снижение АД, безусловно, является важным условием уменьшения массы миокарда левого желудочка. Вместе с тем нельзя не учитывать, что ГЛЖ развивается не просто вследствие длительной работы сердца против повышенного сосудистого сопротивления. АГ и ГЛЖ имеют общую причину – хроническую избыточную нейрогормональную стимуляцию. Еще одним негативным следствием повышения активности РААС и симпатико-адреналовой системы является сосудистое ремоделирование, которое способствует прогрессированию АГ и ухудшению перфузии органов [6, 16]. В связи с этим лекарственные средства, гипотензивный эффект которых обусловлен подавлением активности РААС, имеют определенные преимущества перед другими классами антигипертензивных препаратов, так как наряду со снижением системного АД они обладают прямым антипролиферативным действием на клетки сердечной мышцы и сосудистой стенки. Тормозящее влияние ИАПФ на процесс сердечно-сосудистого ремоделирования показано во многих исследованиях. Аналогичным свойством обладают и БРА.

Механизмы защитного действия БРА на миокард, находящийся в состоянии острой ишемии и реперфузии, в полной мере не выяснены. С одной стороны, кардиопротективные эффекты БРА обусловлены блокированием сердечно-сосудистых и цитотоксических эффектов ангиотензина II, которые опосредуются АТ1-рецепторами [31]. Вместе с тем, как показали экспериментальные исследования с применением ИАПФ и блокатора АТII-рецепторов, реализация кардиопротективных эффектов БРА в немалой степени связана с косвенной стимуляцией и экспрессией АТII-рецепторов [8, 11, 28]. Определенную роль в формировании нейрогормональной защиты миокарда под влиянием БРА играет их воздействие на другие типы ангиотензиновых рецепторов, а также блокада рецепторов тромбоксана А2, вследствие которой подавляется агрегация тромбоцитов и усиливается высвобождение оксида азота. Однако данные о способности различных БРА связываться с рецепторами тромбоксана А2 и предотвращать негативные следствия их активации противоречивы [17, 13, 9].

#### **Нефропротективный эффект БРА**

Стойкая и продолжительная АГ сопровождается развитием гипертонической нефропатии и приводит к формированию хронической почечной недостаточности (ХПН). Согласно традиционным представлениям основной причиной повреждения почек при повышении системного АД является сужение просвета прегломерулярных артерий и

артериол, что ведет к снижению гломерулярного кровотока, ишемии и гибели клубочков [38]. В то же время АГ может распространиться на сосуды почек и вызвать повреждение клубочков за счет возрастания гидравлического внутрисклубочкового давления. Повреждению почки в связи с перепадами перфузионного давления препятствуют механизмы ауторегуляции почечного кровотока. При снижении перфузионного давления происходит дилатация афферентных (приносящих) и констрикция эфферентных (выносящих) артериол, при повышении перфузионного давления – наоборот, констрикция афферентных и дилатация эфферентных артериол. Эти сосудистые реакции предотвращают изменения внутрисклубочкового гидравлического давления и скорости клубочковой фильтрации. Ауторегуляция почечного кровотока осуществляется с участием РААС. Тонус артериол почечных клубочков в значительной степени определяется содержанием ангиотензина II в крови и тканях почки. Избыточная продукция ангиотензина II приводит к дилатации афферентных и констрикции эфферентных артериол [17]. Вследствие извращенной сосудистой реакции при росте системного АД повышается гидравлическое давление в почечных клубочках и развивается клубочковая гиперфильтрация. Кроме того, ангиотензин II стимулирует пролиферацию эндотелиальных, гладкомышечных и мезангиальных клеток, а также способствует развитию оксидативного стресса и воспаления, адгезии клеточных элементов крови, агрегации тромбоцитов и тромбообразованию. В результате этих процессов происходит повреждение клубочков, формируется нефросклероз и прогрессирует ХПН.

Нарушение структуры и функциональных свойств сосудистой стенки артериол почечных клубочков представляет собой патогенетическую основу диабетической нефропатии, которая является ведущей причиной терминальной стадии ХПН в экономически развитых странах. Гипергликемия приводит к формированию конечных продуктов гликозилирования, которые вызывают дисфункцию эндотелия, способствуют вазоконстрикции, тромбообразованию и атерогенезу [15, 16]. Воздействуя на макрофаги, конечные продукты гликозилирования стимулируют высвобождение биологически активных веществ, вызывающих пролиферацию клеток и воспаление. Немаловажную роль в формировании резистентности тканей к инсулину и развитию СД типа 2 играет активация РААС. В связи с наличием общих механизмов регуляции АД и углеводного обмена СД типа 2 и АГ нередко сочетаются, что сопровождается усилением проатерогенных сдвигов липидного спектра крови и ускорением развития атеросклероза, многократным возрастанием риска сосудистых осложнений и ХПН. Таким образом, подавление активности РААС представляет собой универсальный меха-

низм предотвращения функциональной неполноценности почек при АГ и СД [26, 28].

Большинство неблагоприятных структурно-функциональных изменений в почках, связанных с гиперпродукцией ангиотензина II, опосредуются АТ1-рецепторами. В связи с этим нефропротективные свойства были обнаружены как у ИАПФ, так и у БРА. Результаты выполненных к настоящему времени исследований дают основание связывать позитивное влияние БРА на функцию почек у больных, страдающих АГ и СД типа 2, не только со снижением системного АД, но и с непосредственным нефропротективным действием. Уровень блокады РААС, по-видимому, не имеет принципиального значения для реализации этого эффекта – БРА позволяют решить данную клиническую задачу, по крайней мере, не хуже, чем ИАПФ.

Олмесартан – новый современный препарат из группы сартанов, выведенный на рынок США и Европы в 2004 г., эффективность которого уже доказана во множестве клинических исследований, в 2008 г. зарегистрирован для лечения эссенциальной АГ и в Узбекистане.

Олмесартан выпускается в виде Олмесартана медоксомила – пролекарства, которое под действием ферментов в слизистой оболочке кишечника и в портальной крови во время абсорбции из ЖКТ быстро превращается в фармакологически активный метаболит. Биодоступность его низкая и составляет в среднем 25,6%. Объем распределения составляет 35 л. Как и у большинства БРА, пища не влияет на его биодоступность. Максимальная концентрация препарата в плазме крови Стах достигается через 2 ч после перорального приема. Наблюдается линейная зависимость концентрации Олмесартана в крови от принятой дозы в диапазоне до 80 мг. Связь с белками плазмы очень высока, около 99%, однако значимого взаимодействия с другими препаратами, также имеющими высокую связь с белком (например, с варфарином), не отмечено.

При многократном приеме период полувыведения  $T_{1/2}$  составляет 10–15 ч, высокий и продолжительный уровень АТ-блокады обеспечивает 24-часовое действие, позволяющее принимать препарат один раз в сутки. Важно и то, что вариабельность фармакокинетики Олмесартана у пациентов в зависимости от пола, веса, возраста минимальна.

Олмесартан не метаболизируется системой цитохрома P450, поэтому не взаимодействует с препаратами, влияющими на этот механизм. Он выводится в неизменном виде через почки (40%) и печень (60%). Поскольку препарат преимущественно выводится с желчью, он не рекомендуется к применению у пациентов с обструкцией желчных путей.

У пациентов с нарушением функции почек отмечается пропорциональное увеличение концентрации Олмесартана медоксомила в крови в за-



висимости от степени такого нарушения. Подобная зависимость наблюдается и при печеночной недостаточности, что в обоих случаях требует применения с осторожностью. В соответствии с инструкцией применение Олмесартана противопоказано при клиренсе креатинина менее 20 мл/мин. Несмотря на малый потенциал взаимодействия Олмесартана, может отмечаться фармакодинамическое взаимодействие с калийсберегающими диуретиками и ИАПФ. Аддитивный гипотензивный эффект наблюдается при комбинации с гидрохлоротиазидом, антагонистами кальция, ИАПФ, поэтому некоторые из них используются при лечении устойчивой АГ. Как для всех остальных препаратов, влияющих на РААС, отмечается снижение эффекта на АД при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС) и аспирином, что необходимо учитывать. Хотя максимальный гипотензивный эффект достигается через 8 нед. терапии, выраженное снижение АД наблюдается уже через 2 нед., что выгодно отличает Олмесартан от других БРА. Рефлекторного повышения ЧСС не отмечается при приеме любых терапевтических доз. При отмене препарата повышение АД отмечалось постепенное, без синдрома отмены.

Олмесартан показал дозозависимый антигипертензивный эффект с небольшим влиянием на ЧСС. После отмены Олмесартана АД постепенно возвращалось к исходным показателям через 4 дня без синдрома отмены.

Олмесартан выпускается в дозах 20 и 40 мг, что позволяет индивидуализировать лечение.

Множество различных клинических исследований продемонстрировали высокую гипотензивную эффективность Олмесартана, его влияние на такие конечные точки, как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда и инсульт, другие признаки поражения органов-мишеней.

Предрегистрационные исследования Олмесартана у пациентов с АГ показали достоверное дозозависимое снижение АД по сравнению с плацебо, начиная с 5 до 80 мг. Использование препарата один или два раза в день не влияло на суточный профиль АД, поэтому в дальнейшем Олмесартан назначался один раз в день.

Большое исследование по сравнению антигипертензивной активности Олмесартана и кандесартана было представлено в 2006 г. В этом исследовании из скринированных 1062 пациентов были рандомизированы 645, из которых получили лечение 635 пациентов (intention to treat–ИТТ), вошедших в окончательный анализ. Из них 312 пациентов получали 20 мг Олмесартана медоксомила и 323–8 мг кандесартана цилексетила–также современного препарата с доказанной высокой эффективностью.

По дизайну исследование было рандомизированное двойное (double dummy) слепое контро-

лируемое международное. В исследование было включено 44 клинических центра в Германии, Польше и Чехии. Продолжительность наблюдения после назначения терапии составила 8 нед. Исследование проводилось в соответствии с правилами Качественной клинической практики (ККП) и этических норм.

В качестве метода контроля лечения использовали 24-часовое АД-мониторирование, результаты которого оценивались в соответствии с рекомендациями Японского общества по артериальной гипертензии (ЯОАГ, Japanese Society of Hypertension) и Европейского общества по артериальной гипертензии/ Европейского общества кардиологов ЕОАГ/ЕОК, European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology) (2007 г.). При этом учитывалось количество пациентов, достигших целевого АД, динамика САД и ДАД, изменение АД в утренние часы–показатель 24-часовой активности препарата и влияние его на самые «опасные» часы для развития инсульта. АД-мониторирование проводилось на 1, 2 и 8-й неделях лечения по стандартной методике. Данный период наблюдения интересен также тем, что к его окончанию заведомо у всех используемых препаратов должен был наблюдаться гипотензивный эффект. Были выбраны различные рекомендации по лечению АГ с тем, чтобы оценить эффективность лечения в соответствии с региональными стандартами стран-производителей препаратов. Учитывались также все неблагоприятные явления по требованиям ККП.

Обе обследуемые группы не различались по полу, возрасту (51,8+9,8 года в группе Олмесартана и 51,7+10,1 года в группе кандесартана), продолжительности АГ, исходному АД при суточном мониторинговании и разовом измерении сидя.

Оба препарата привели к абсолютному снижению САД и ДАД к концу лечения; более выраженным это снижение было в группе пациентов, получавших Олмесартан. В результате лечения доля пациентов, достигших целевого АД при приеме Олмесартана и кандесартана в соответствии с ЯОАГ, составила 37,5 и 26,6% ( $p=0,003$ ) и ЕОАГ/ЕОК –25,6 и 14,9% ( $p<0,001$ ) соответственно.

Снижение АД в последние 4 ч мониторингования также было более выражено у пациентов, получавших Олмесартан, оцененное по рекомендациями ЯОАГ или ЕОАГ/ЕОК 39,1 и 33,3% по сравнению с кандесартаном 31,6 и 22,9% ( $p<0,001$ ) соответственно.

Переносимость обоих препаратов была хорошей и не отличалась по группам. Серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с применяемыми препаратами, не отмечалось.

Таким образом, данное исследование показало более высокую гипотензивную активность Олмесартана медоксомила по сравнению с кандесартаном цилекситилом.

Другое сравнительное исследование Олмесартана уже включало целый ряд препаратов группы БРА.

В течение 8 нед. оценивалась гипотензивная активность 20 мг Олмесартана медоксомила, 50 мг лозартана, 80 мг Вальсартана и 150 мг ирбесартана в сутки.

Были скринированы 1257 пациентов, из которых группу для оценки лечения (ИТТ) составили 534 больных, рандомизировано распределенных на группы (Олмесартан–136, лозартан–134, Вальсартан–130 и ирбесартан–134 пациента).

В качестве оценки эффективности было использовано суточное АД-мониторирование с определением среднего снижения САД и ДАД за сутки, в дневное и ночное время, доли пациентов, достигших целевого АД в соответствии с различными рекомендациями, а также сохранение снижения АД в утренние часы в последние 2 и 4 ч мониторингования.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, расовой принадлежности, длительности АГ, исходным цифрам АД.

В конце лечения среднее снижение АД было более выражено у пациентов, получавших Олмесартан как в течение суток, так и в дневное и ночное время, а также в ранние утренние, наиболее опасные осложнениями часы.

Критическими цифрами, при которых наблюдается увеличение наступления сердечно-сосудистых событий в соответствии с объединенными рекомендациями ЕОАГ/ЕОК, являются 140/90 мм рт. ст. Олмесартан является наиболее мощным препаратом среди всех представленных, позволяя достигнуть безопасного уровня АД у 52,9% пациентов, что было достоверно больше, чем у лозартана и Вальсартана. Оценивалось также достижение такого целевого АД, как 130/85 и 130/80 мм рт. ст. При подобном методе оценки Олмесартан также был лучше других сартанов.

Доля пациентов, достигших целевых цифр АД, и доля ответивших на лечение—очень важный показатель при лечении АГ. Известно, что достичь высокой гипотензивной эффективности удается не у всех препаратов. Традиционно самый высокий процент ответивших—около 80–90%, наблюдается у антагонистов кальция из-за прямого вазодилатирующего действия. У ИАПФ и сартанов традиционно эта цифра не превышала 60%. Очень важно, что оба исследования показали как высокий процент ответивших на лечение, так и количество пациентов, достигших целевого АД. Естественно, он может быть увеличен при изменении дозы до 40 мг или использовании комбинированной терапии.

Безопасность Олмесартана была оценена в объединенном анализе 20 исследований, в которые были суммарно включены 156 682 пациента с АГ [1]. Олмесартан применялся как в монотерапии (43,8%), так и в комбинации с гидрохлоротиази-

дом (29%) и другими препаратами (27,2%). Оценка безопасности производилась по мониторингу нежелательных реакций, эффективности—по числу пациентов, достигших целевого АД среди всей популяции и пациентов группы высокого риска, а также ответивших на лечение (снижение АД более 20/10 мм рт. ст.) [3]. Исследование показало, что общая частота нежелательных явлений составляла 0,4% и не зависела от дозы, возраста (старше 65 лет) и наличия сопутствующих заболеваний. Около 90% пациентов ответили на терапию. Однако количество пациентов, достигших целевого АД, было меньше, особенно в группе высокого риска, с нарушением функции почек или принимающих нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), что в основном не противоречит общим свойствам препаратов группы БРА.

Помимо краткосрочных исследований по влиянию Олмесартана на снижение АД, естественно, проводились и проводятся в настоящее время изучающие его влияние на истинные конечные точки: сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, факторы риска и предикторы неблагоприятных исходов, прогрессирование атеросклероза, его эффективные комбинации [29].

Одним из первых исследований, показавших влияние БРА на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов старшего возраста с АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), было LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) [3]. В нем впервые было показано, что лечение лозартаном на 13% снизило достижение первичной конечной точки (сумма смертей от сердечно-сосудистых причин, инфарктов миокарда и инсультов) по сравнению со стандартным гипотензивным лечением  $\beta$ -адреноблокатором атенололом. Причем гипотензивная эффективность обоих препаратов была сходной. Данное исследование как бы запустило дальнейшее изучение влияния БРА на весь сердечно-сосудистый континуум.

Обосновывают благоприятные эффекты Олмесартана прежде всего экспериментальные исследования. Так, у крыс он предупреждал образование некоторых кардиоваскулярных маркеров воспаления, ремоделирования миокарда, кардиосклероза [11–13].

У собак с индуцированной фибрилляцией предсердий использование Олмесартана оказывало обратный эффект на ремоделирование миокарда в виде уменьшения интерстициального фиброза [9].

В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании ANTIPAF изучалось влияние Олмесартана медоксомила в сравнении с плацебо у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП) без органических заболеваний сердца. В качестве первичной конечной точки принимался процент



дней с документированными эпизодами пароксизмальной ФП. Период наблюдения составил 12 мес. 430 пациентов с документированной пароксизмальной ФП без органических заболеваний сердца были рандомизированы в группу плацебо или 40 мг Олмесартана 1 раз в сутки. Сопутствующая терапия другими БРА, ИАПФ и антиаритмическими препаратами запрещалась. Пациентам ежедневно выполнялась электрокардиограмма, передаваемая через телефон, вне зависимости от симптомов. Результаты показали, что добавление Олмесартана позволило достоверно значимо продлить время до назначения антиаритмика (амиодарона) по сравнению с группой плацебо ( $p=0,0365$ ).

Добавление Олмесартана в пищу крысам линии Zucker (модель сахарного диабета типа 2) дозозависимо уменьшало выделение белка почками [14]. Вследствие этого было запланировано и проведено исследование по влиянию лечения Олмесартаном на микроальбуминурию при сахарном диабете.

Особого внимания заслуживают результаты крупномасштабного долгосрочного многоцентрового исследования Олмесартана по предупреждению развития микроальбуминурии Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP), которое длилось с 2003 по 2009 г. и включило 4447 больных с СД типа 2 и факторами риска, в том числе с АГ [24]. К лечению добавляли БРА Олмесартан (40 мг 1 раз в день) либо плацебо. Для достижения целевых цифр АД (менее 130/80 мм рт. ст.), кроме того, использовали другие антигипертензивные средства, кроме БРА или ИАПФ. Срок наблюдения составил в среднем 3,2 года. Первичной конечной точкой было первое появление микроальбуминурии.

Целевые цифры АД достигались у 80% больных в группе Олмесартана и у 71% больных в группе плацебо. Развитие микроальбуминурии зарегистрировано у 8,2% больных в группе Олмесартана и у 9,8% больных в группе плацебо (коэффициент риска в отношении вероятности развития микроальбуминурии составил 0,77;  $p=0,01$ ). Вероятность основных сердечно-сосудистых событий в двух группах достоверно не различалась. Данное исследование еще раз продемонстрировало оправданность и целесообразность назначения БРА больным СД типа 2 благодаря их положительному влиянию на функцию почек.

Важным аспектом рационального выбора лекарственного средства является контроль безо-

пасности и переносимости. Метаанализ 20 исследований Олмесартана, который провели J. Scholze и соавт. и в который в общей сложности вошли 156 682 больных АГ [25], показал, что при мониторинге нежелательных реакций общая их частота составляет в среднем 0,4% и не зависит от дозы Олмесартана, возраста больных (старше 65 лет) и наличия сопутствующих заболеваний. Параллельно был проведен сводный анализ клинической эффективности по общему числу пациентов, достигших целевого АД и «ответивших» на терапию Олмесартаном (снижение АД более 20/10 мм рт. ст.). Исследование показало, что ответили на терапию около 90% пациентов, однако достигших целевого АД было меньше, особенно в группе высокого риска и с нарушением функции почек.

В новом исследовании показано достоверное снижение частоты встречаемости болезни Альцгеймера и деменции у пациентов, принимающих блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) и Олмесартан в частности, при сравнении с ингибиторами АПФ и другими кардиальными препаратами. Результаты исследования были опубликованы online 12 января 2010 г. в BMJ. В исследовании принимали участие преимущественно мужчины старше 65 лет, страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями. Больные были разделены на 3 группы. Пациенты первой группы принимали БРА, второй – ингибитор АПФ (лизиноприл), третьей – другие кардиальные препараты, но не БРА, ингибиторы АПФ или статины. Результаты исследования свидетельствуют, что у пациентов, принимавших БРА, риск развития болезни Альцгеймера снижается на 55%.

Таким образом, Олмесартан является высокоэффективным гипотензивным препаратом, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях как по сравнению с другими сартанами, так и препаратами других групп.

Таким образом, Олмесартан (Олмесар) является высокоэффективным антигипертензивным препаратом, доказавшим свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях как по сравнению с другими сартанами, так и препаратами других групп. Мощная антигипертензивная эффективность Олмесартана сочетается с дополнительными органопротективными свойствами, в частности нефропротективными, что расширяет возможности его клинического применения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Akinboboye O.O., Chou R.L., Bergmann S.R. Augmentation of myocardial blood flow in hypertensive heart disease by angiotensin antagonists: a comparison of lisinopril and losartan // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – 40. – 703–9.
2. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Patho-physiology and clinical



- trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) // *Circulation*. – 2006 Dec 19. – 114(25). – 2850–70.
3. Guo F., He D., Zhang W., Walton R.G. Trends in prevalence, awareness, management, and control of hypertension among United States adults, 1999 to 2010 // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012 Aug 14. – 60(7). – 599–606. Epub 2012 Jul 11.
  4. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T., Hatanaka K., Hirohata S. et al. Four-year clinical outcomes of the OLIVUS-Ex (impact of Olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) extension trial // *Athero-sclerosis*. – 2012 Jan. – 220(1). – 134–8. Epub 2011 Nov 9.
  5. Hirohata A., Yamamoto K., Miyoshi T., Hatanaka K., Hirohata S. et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (impact of OLmesarten on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by intravascular ultrasound) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010 Mar 9. – 55(10). – 976–82.
  6. Miura S., Kiya Y., Kanazawa T., Imaizumi S., Fujino M., Matsuo Y., Karnik S.S., Saku K. Differential bonding interactions of inverse agonists of angiotensin II type 1 receptor in stabilizing the inactive state // *Mol. Endocrinol.* – 2008 Jan. – 22(1). – 139–46. Epub 2007 Sep 27.
  7. Naya M., Tsukamoto T., Morita K., Kato C., Furumoto T., Fujii S., Tamaki N., Tsutsui H. Olmesartan, but not amlodipine, improves endothelium-dependent coronary dilation in hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007 Sep 18. – 50(12). – 1144–9. Epub 2007 Sep 4.
  8. Scanlon P.J., Faxon D.P., Audet A.M., Carabello B., Dehmer G.J. et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999 May. – 33(6). – 1756–824.
  9. Brunner H.R., Gavras H., Laragh J.H. et al. Angiotensin-II blockade in man by Sar1-Ala8-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. *Lancet* 1973; 2: 1045.
  10. Bergsma D.J., Ellis C., Kumar C. et al. Cloning and characterization of a human angiotensin II type 1 receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 989–95.
  11. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III. *Рос. кардиол. журн.* 2011; 2: 9–17.
  12. Dzau V.J., Sasamura H., Hein L. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl. 3): S13–S22.
  13. Urata K., Kinoshita A., Misono K. et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem* 1990; 265: 22348–82.
  14. Burnier M. Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers. *Circulation* 2001; 103: 904–12.
  15. Ohkubo N., Matsubara H., Nozawa Y. et al. Angiotensin type 2 receptors are re-expressed by cardiac fibroblasts from failing myopathic hamster hearts and inhibit cell growth and fibrillar collagen metabolism. *Circulation* 1997; 96: 3954–62.
  16. Ritter J.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in hypertension. *BMJ* 2011; 342: d1673 doi: 10.1136/bmj.d1673.
  17. Miura S., Karnik S. and Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2011; 12: 1.
  18. Doulton T., He F. and MacGregor G. MacGregor Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. Systematic Review of Combined Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880–6.
  19. Azilsartan medoxomil (Edarbi) the eighth ARB. *Med Lett Drugs Ther* 2011; 16 (53): 1364.
  20. Le M.T., De Backer J.P., Hunyady L. et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT1 receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol* 2005; 513 (1–2): 35–45.
  21. Van Liefde I., Vauquelin G. Sartan-AT1 receptor interactions: in vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302 (2): 237–43.
  22. Bhuiyan M.A., Ishiguro M., Hossain M. et al. Binding sites of valsartan, candesartan and losartan with angiotensin II receptor 1 subtype by molecular modeling. *Life Sci* 2009; 85 (3, 4): 136.
  23. Ojima M., Igata H., Tanaka M. et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336 (3): 801–8.
  24. Westerink J., Visseren F. Cardiovascular and non-pharmacological interventions to influence adipose tissue function. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 13.
  25. Bangalore S. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. *BMJ* 2011; 342: d2234.
  26. Ishii H., Tsukada T., Yoshida M. Angiotensin II Type-I Receptor Blocker, Candesartan, Improves Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Independent of Its Blood Pressure Lowering Effects in Type 2 Diabetes Patients. *J Soc Int Med* 2008; 47: 2013–8.
  27. Izuhara Y., Sada T., Yanagisawa H. et al. A novel Sartan derivative with very low angiotensin II type 1 receptor affinity protects the kidney in type 2



- diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (10): 1767–73.
28. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*.
29. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. (рабочая группа). Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010; 3: 5–27.
30. 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 Intern Med* 2008; 148: 16.
31. Granger C.B., McMurray J.J., Yusuf S. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772.
32. Lee V.C., Rhew D.C., Dylan M. et al. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693.
33. Eklind-Cervenka M., Benson L., Dahlström U. et al. Association of candesartan vs losartan with all-cause mortality in patients with heart failure. *JAMA* 2011; 305: 175.
34. Weir R.A., McMurray J.J., Puu M. et al. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (2): 157–63.
35. Drazner M.H., Rame J.E., Marino E.K. et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2207.
36. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115: 41.
37. Os I., Franco V., Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2008; 51: 1103.
38. Cuspidi C., Negri F., Zanchetti A. Angiotensin II receptor blockers and cardiovascular protection: focus on left ventricular hypertrophy regression and atrial fibrillation prevention. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 67.
39. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777.
40. Yamashita T., Inoue H., Okumura K. et al. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II study). *Europace* 2011; 13 (4): 473–9.
41. Tissot A.C., Maurer P., Nussberger J. et al. Effect of immunisation against angiotensin II with CYT006-AngQb on ambulatory blood pressure: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase IIa study. *Lancet* 2008; 371: 821.

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

### ВРОЖДЕННЫЙ ПОРОК СЕРДЦА: ЕДИНЫЙ ЖЕЛУДОЧЕК

**АЗИМОВА Н.А., ШУКУРОВ Р.Т., ПУЛАТОВА З.Р., НАЖМИДДИНОВ Ф.З.,  
ТРИГУЛОВА Р.Х., ТАШКЕНБАЕВА Н.Ф., МАНСУРОВ А.М., ФОЗИЛОВ Х.Г.**

**Республиканский специализированный центр кардиологии,  
Клиника MDS-сервис. г. Ташкент, Узбекистан**

В нашей практике мы столкнулись с редким случаем комбинированного врожденного порока сердца (ВПС): трехкамерное сердце (синдром единого желудочка) с транспозицией магистральных сосудов, высокой легочной гипертензией. Этот порок сердца еще называют «единый» желудочек, общий желудочек, болезнь Холмса и т.д. Среди врожденных аномалий сердца частота единственного желудочка составляет по данным различных авторов от 1 до 3,6% [1, 2, 3]. Основной анатомической характеристикой порока служит трехкамерное строение сердца, имеющего два предсердия, которые посредством митрального и трехстворчатого клапана сообщаются с полостью единственного желудочка. Как правило, при единственном желудочке имеет место транспозиция магистральных сосудов и реже встречаются другие аномалии (ДМПП, коарктация аорты и др.).

**Классификация.** Наиболее совершенная классификация порока разработана R. Van Praagh и соавт. (1964 г.), за основу которой принято анатомическое строение желудочковой камеры и расположение магистральных сосудов. Согласно этой классификации внутренняя архитектура желудочковой камеры может иметь строение: 1) левого желудочка; 2) правого желудочка; 3) левого желудочка и правого желудочков; 4) выходного отдела правого желудочка или неопределенное строение. При каждом анатомическом варианте расположение магистральных сосудов может быть нормальным (I тип), аорта может располагаться справа по отношению к легочному стволу (II тип) либо слева (III тип), также обратное нормальному положению магистральных сосудов (IV тип).

**Естественное течение и прогноз.** Данный порок сердца отличают неблагоприятное течение и прогноз. Так, 75% больных с ЕЖС умирают на первом году жизни, а средняя продолжительность жизни составляет 6,7 лет. Имеются описания единичных случаев, когда больные доживали до 56 и 69 лет [5].

Таким больным показано хирургическое лечение в связи с совершенной бесперспективностью прогноза при естественном течении порока. Первая успешная операция по разделению единственного желудочка выполнена J. Kirklin в 1956 г., затем создание межжелудочковой перегородки у больной с общим или неразделенным желудочком

произведено В.А. Бухариным в 1975 г., единственного левого желудочка с левотранспозицией аорты В.П. Подзолковым и соавт. [6]. Самым главным условием для успешного проведения операции являются большие размеры единственной желудочковой полости и правильно сформированные атриовентрикулярные клапаны.

Мы представляем клинический случай больной 43 лет с диагнозом единственный желудочек IV тип, транспозиция магистральных сосудов, которая без хирургического лечения врожденного порока сердца дожила до этого возраста и сумела родить троих детей.

#### **Краткое содержание истории болезни**

Больная А., ИБ № 5052/472 1968 года рождения поступила в 6 отделение реабилитации 19.09.2011 г., из поликлиники РСЦК с направительным диагнозом:

осн. ВПС. Тетрада Фалло.

осл. ХСН IIA ФКII по NYHA. AV блокада I степени.

Жалобы при поступлении на длительные сжимающие боли в области сердца, не связанные с физическими нагрузками, одышку и удушье в покое, особенно по ночам, онемение рук и ног, отеки на ногах, общую слабость, быструю утомляемость.

Anamnesis morbis считает себя больной с детства, когда в 1972 г. в НИИ Хирургии установлен диагноз ВПС. Тетрада Фалло. Больная состоит на «Д» учете по месту жительства, получает 2 раза в год метаболическую терапию. Последнее ухудшение состояния за последний месяц.

Anamnesis vitae. В детстве отмечались частые простуды. Больная замужем, имеет 3-х здоровых детей. Менструальный цикл не нарушен.

Status praesens. Состояние при поступлении тяжелое. Находится в сознании, на вопросы отвечает адекватно. Положение ортопноэ. Больная пониженного питания. Выраженный акроцианоз—верхней половины туловища, ушей, носогубного треугольника. Отмечается пульсация шейных сосудов. Пальцы рук в виде «барабанных палочек». Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание учащенное. ЧДД—26 в/мин. Грудная клетка деформирована, «килевидная». При пальпации безболезненная. Молочные железы развиты нормально, соски также цианотичные. Аускультативно сухие рассеянные хрипы по всей поверхности легких.



Область сердца–верхушечный толчок смещен вправо. Перкуторно границы сердца–левая на 0,5 см от L medioclav. sinistra, правая–на 4–5 см от L medioclav. Dextra, верхняя III ребро. Тоны сохранены, ритмичные, выслушивается систолодиастолический шум на верхушке. Язык цианотичный (цвета «спелого баклажана»), влажный. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, печень по Курлову 10×9×8 см (увеличена на 1 см), б/б при пальпа-

ции. Селезенка не пальпируется. Симптом покалывания отрицательный с обеих сторон. Диурез до 1,0 л/с, свободный, б/б. Отеки на ногах.

*Данные инструментальных методов обследования:*

ЭКГ покоя: ритм синусовый регулярный с ЧСС 60 уд. в 1 мин. ЭОС резко отклонена вправо. Блокада задней ветви ЛНПГ. Внутривенная блокада I степени. AV блокада I степени (рис. 1).

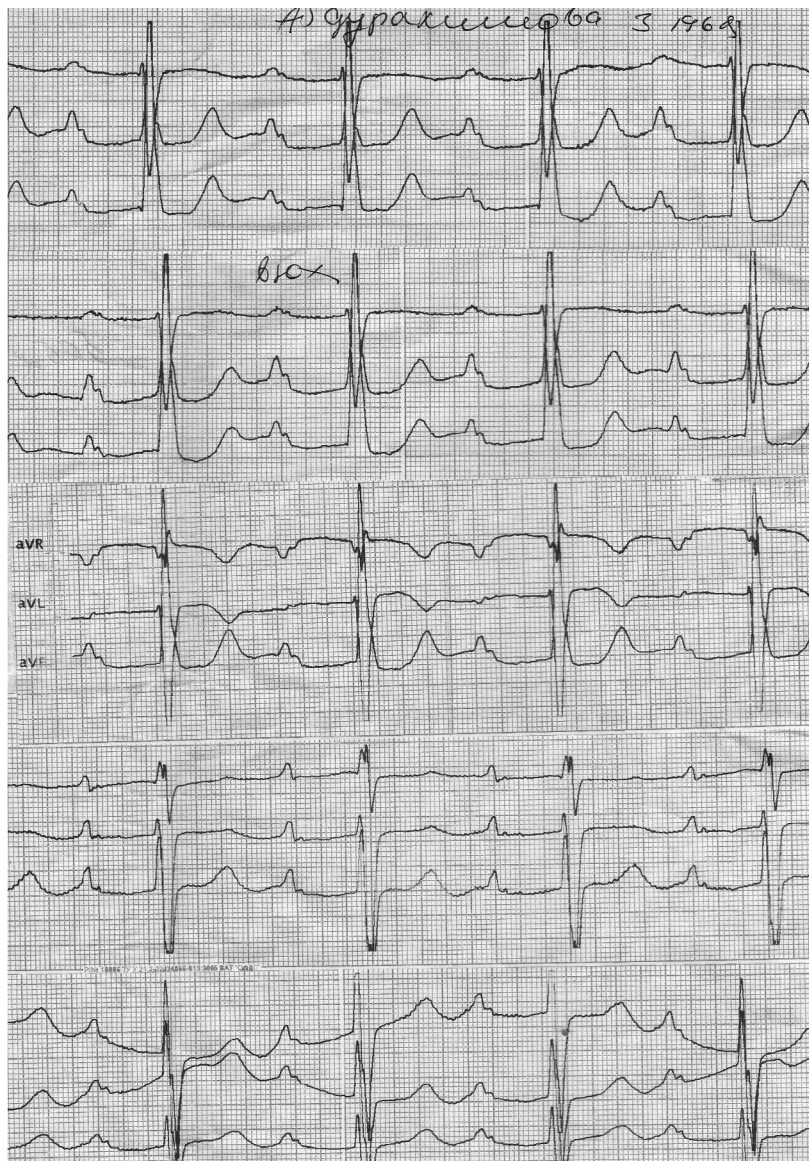


Рис. 1. ЭхоКС выполнено на аппарате ультразвуковой диагностики «VIVID-3 EXPERT» (General Elekrtrics., США).

Сердце представлено единым желудочком и двумя предсердиями.

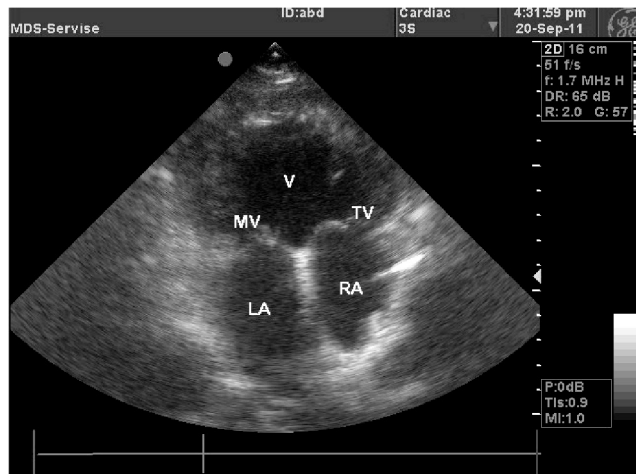
ЧСС=73 уд. в 1 мин. Диастолический размер единого желудочка КДР=7,3 см конечно систолический размер КСР=4,6 см. Левое предсердие не дилатировано=3,2 см, правое предсердие в размерах не изменено=3,6 см. Атриовентрикулярные клапаны занимают нормальное положение, не разделены межжелудочковой перегородкой, митральный клапан без

структурных изменений, площадь раскрытия створок митрального клапана=5,3 см<sup>2</sup>. Аортальный клапан без структурных изменений, время изгнания по раскрытию створок (AV EJECT)=287 мсек, площадь раскрытия створок аортального клапана=3,0 см<sup>2</sup>. Трехстворчатый клапан без структурных изменений, площадь раскрытия створок=5,2 см<sup>2</sup>. Клапан легочной артерии без структурных изменений, площадь раскрытия=3,4 см<sup>2</sup>. Аорта смещена вправо (на

месте ЛА), отходит в трехкамерном сечении выше легочной артерии, диаметр на уровне синуса Вальсальвы=2,6 см, на уровне дуги=2,3 см, на уровне начала нисходящего отдела=1,9 см, брюшной отдел=1,7 см. Легочная артерия смещена влево (от места отхождения аорты), в трехкамерном сечении отходит ниже аорты, расширена. Диаметр на уровне ствола=2,7 см, на уровне бифуркации=2,8 см, левая и правая ветви соответственно по 2,2 см в диаметре. Нижняя полая вена (IVC) на уровне евстахиева клапана не расширена=1,9 см, верхняя полая вена=1,7 см, стенки единого желудочка умеренно, равномерно гипертрофированы (тмжп=1,4 см), нормокинетичны. Локальных зон дискинезий не выявлено. Допплерография (PW, CW, CFM)—признаки незначительной митральной и аортальной регургитации 1 степени. Признаки диастолической дисфункции единого желудочка по 1 типу. Показатели сократительно насосной функции единого желудочка—фракция выброса (EF)=66%, фракция укорочения волокон миокарда (FS)=37%. Скорость циркулярного укорочения волокон миокарда (VCF)=1,1 м/сек. КДО единственного желудочка—286 мл, КСО единственного желудочка—98 мл. Ударный объем (SV)=188 мл. Заключение—эхопризнаки единого желудочка сердца. Транспозиция магистральных сосудов, диастолическая дисфункция единого желудочка сердца по 1 типу. **СДЛА 60 мм рт. ст.**

**R-графия грудной клетки.** На рентгенограмме: легочные поля повышенной прозрачности, бронхососудистый рисунок усилен, деформирован, на фоне этого справа в прикорневых зонах определяется понижение прозрачности легочной ткани. Корни легких расширены, инфильтрированы, тяжисты. Синусы свободные. Сердце—митральной «конфигурации», границы расширены. Также в проекции дуги аорты и во II, III проекции дуги аорты слева определяется округлая тень (наслаивание удлинённой дуги аорты?).

**УЗИ печени.** Печень расположена типично—картина хронического холецистита, почек расположены типично—картина хронического пиелонефрита с двух сторон.



V—желудочек; MV—митральный клапан;  
TV—трикуспидальный клапан; LA—левое предсердие;  
RA—правое предсердие; RPA—правая ветвь (ЛА).

Сделано *суточное ХМЭКГ*. Заключение: основной ритм синусовый. Регистрируется постоянная АВблокада I степени. Максимальная ЧСС 110 уд/мин. в 19:01:55. Минимальная ЧСС 60 уд/мин. в 11:54:45. Средняя ЧСС днем 75 уд/мин. Средняя ЧСС ночью 64 уд/мин., циркадный индекс 1.17. Зарегистрировано за 24 часа 3963 желудочковых экстрасистол (ЖЭ): (165,1 в час грация по Lown 2, 3, 4а, 5), из них ранних—34, одиночных—2423. Также зарегистрированы наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ). Всего 1160 (48,3 в час грация по Lown 2, 4а, 4б). Днем—638, ночью—522, аллоритмий—99, парных НЖЭ—73, групповых НЖЭ—6.

**Данные лабораторных методов исследования:**

ОАК от 21.09.11 г.—НВ—200 г/л, Эр—5,74, гематокрит—54,1; ср. объем эритроцитов—94,3; ср. содержание НВ в 1 эритроците—35,5; ср. концентрация НВ в эритроците—377; Л—5,3; лимф—31; п/я—2; с/я—61; эоз.—2; моноциты—4; тромбоциты—117; СОЭ—0 мм/ч.

ОАМ—кол-во 20,0; цвет желтый; отн. плотность—1012, рН—5,0; эпителий—0—1—2; лейкоциты—2—3; соли-оксалаты.

Коагулограмма. Протромбиновое время 21,6 сек; Активность протромбина по Квику—64,5%; протромбиновое отношение—1,50; МНО—1,66; АЧТВ—44,8 сек; фибриноген—2,2 г/л.

**Данные биохимических анализов:**

Общий холестерин—225 мг/дл; триглицериды—64 мг/дл; ХС ЛПВП—50 мг/дл; ХС ЛПОНП—13 мг/дл; ХС ЛПНП—162 мг/дл; КАхс—3,5; тип ДЛП—IIa; Глюкоза крови—4,9 мм/л; АлАТ—19 у/л, АсАТ—24 у/л, билирубин общий—23,8 мкмоль/л; билирубин прямой—6,4 мкмоль/л; билирубин не прямой—17,4 мкмоль/л; креатинин—74,4, мочевины—4,2.

На основании полученных данных больной был выставлен клинический диагноз:

Осн. ВПС. Единый желудочек. Транспозиция магистральных сосудов (ТМС).

Соп. Гипертоническая болезнь III стадии. Степень АГ—2, риск IV (очень высокий). ХОБЛ в стадии неполной ремиссии.

Осл. ХСН IIA, ФК III по NYHA. Частая ЖЭ в т.ч. парная, ранняя. Частая НЖЭ, в т.ч. парная, групповая. Вторичная легочная гипертензия. Высокий эритроцитоз. Дисциркуляторная энцефалопатия II с тревожно-фобическим синдромом.

Больная получала следующее лечение: эмкор—1,25 мг/с, тромбонет—75 мг/с, тенокс—5 мг/с, амиодарон—600 мг/с, семилакт—50/20 капс., утром однократно, седоник в капсулах, изокет—5,0 мл на физ. р-ре 100,0 в/в капельно-однократно, фуросемид—2,0 в/в стр., мидолат в/в стр., панангин в/в кап., клексан—по 0,4 в течение 5-ти дней, пирасетам в/в струйно.

На фоне проведенного лечения состояние больной значительно улучшилось, гемодинамика стабилизировалась, удушье не беспокоило, отеки сошли. Выписана на длительный прием следующих препаратов: эмкор—1,25 мг/с, норваск—5 мг/с, плавикс—75 мг/с, тулип—20 мг/с, кордарон по схеме с постепенным снижением дозы препарата до 200 мг/с.

Повторная госпитализация была 04.05.2012 г. Больная находится на приеме кордарона 200



мг/с + конкора–1,25 мг/с. Больная обратилась по поводу появления эпизодов головокружения с потемнением перед глазами.

На ЭКГ-покоя выявлена AV блокада II–III степени. Отменен кордарон, оставлен конкор 1,25 мг/с, остальное лечение продолжать. Была рекомендована консультация кардиохирурга для решения вопроса об имплантации постоянного ЭКС. При необходимости возможно проведение катетеризации сердца и ангиокардиографии с целью верификации диагноза и определения тактики хирургического лечения.

**Дифференциальный диагноз.** У нашей больной имеющийся порок был обнаружен в возрасте 43 лет. Больная родила троих детей и с 39 лет состоит на диспансерном учете с диагнозом ВПС. Тетрада Фалло. Как правило, эти пациенты с небольшим голубоватым цианозом, локализующимся на губах, кончиках пальцев, с наличием симптома «часовых стекол» и «барабанных палочек» из-за снижения насыщения капиллярной крови кислородом. При аускультации может выслушиваться громкие I и II тона над легочной артерией, на верхушке мезодиастолический шум вдоль левого края грудины, а также систолический шум недостаточности митрального клапана. Если имеется стеноз легочной артерии, то выслушивается грубый систолический шум изгнания. Результаты рентгенологического исследования могут подтвердить кардиомегалию и аномалию расположения сердца. При стенозе легочной артерии рисунок обеднен, тень сердца небольшая, напоминает таковую при тетраде Фалло. Возможно больная не имела возможности к проведению ЭхоКГ, и диагноз тетрады Фалло был выставлен на основании клинических данных и результатов рентгенологического исследования.

Полиморфизм морфологических изменений электрокардиографических кривых разнообразен. Общими для всех вариантов порока являются высокий вольтаж комплексов QRS в стандартных и грудных отведениях, стереотипные rS, RS или RS во всех грудных отведениях и несоответствие между типом гипертрофии желудочка и характером отклонения электрической оси сердца [4]. Полученные данные совпадают с таковыми других авторов. [Матвеева И.В. и др., 1977; Гельштейн Г.Г. и др., 1978; Krovetz L. et al., 1979 и др.]. Для больных с единственным желудочком характерны нарушения ритма в виде атриовентрикулярной блокады. Аналогичные изменения комплексов наблюдаются на ЭКГ у нашей больной с наличием AV-блокады I степени и блокады задней ветви

ЛНПГ. Проведенное суточное мониторирование ЭКГ выявило постоянную AV-блокаду I степени, а также 3963 ЖЭ, НЖЭ–1160.

Эхокардиография позволяет диагностировать порок по следующим симптомам: 1) два атриовентрикулярных клапана прослеживаются одновременно, во время диастолы соприкасаются и не разделены межжелудочковой перегородкой, реже определяется единственный клапан; 2) межжелудочковая перегородка отсутствует; 3) определяется большой диастолический размер общего желудочка, но с уверенностью высказаться о морфологическом строении желудочковой камеры не представляется возможным; 4) у многих больных над желудочковой полостью лоцируется дополнительная камера, не содержащая атриовентрикулярного клапана, полость выпускника [Митина И.Н. и др., 1983]; 5) уточняется характер отхождения магистральных сосудов, чаще обнаруживается задне-расположенный сосуд. При нормальном расположении магистральных сосудов определяется митрально-аортальный, а при их транспозиции – митрально-легочный контакт. Двухмерная эхокардиография в проекции 4-камер с верхушки позволяет идентифицировать общую камеру с одним или двумя атриовентрикулярными клапанами и полость выпускника, транспозицию магистральных сосудов.

Таким образом, исходя из вышеизложенного можно сделать следующие **выводы**:

1. Вопреки общепринятому мнению, что без кардиохирургического вмешательства при этой врожденной патологии сердца срок жизни больных ограничивается несколькими днями или в лучшем случае несколькими годами и больные погибают в раннем детском возрасте, как показывает практика, отмечаются единичные случаи, составляющие исключение из этих правил.

2. Приведенный случай подтверждает, что при благоприятном стечении обстоятельств больные с этой врожденной патологией сердца не только доживают до определенного возраста (в нашем случае до 43 лет), но и ведут активный образ жизни (семья, трое детей).

3. Становится очевидным, что для установления точного диагноза при подозрении на патологию сердца, для выяснения функционального состояния сердца на данный момент и для наблюдения динамики предпочтительным и обязательным является доплер-эхокардиографическое исследование сердца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мешалкин Е.Н. Динамизм и необратимость пороков сердца как хирургическая и кардиологическая проблема. /Е.Н. Мешалкин, Е.Е. Литасова. //Компенсация и паракompенсация при пороках сердца. Новосибирск. – 1989.
2. Allan L. Textbook of Fetal Cardiology. /L. Allan, L.K.Hornberger., G. Sharland.// London.–2000, 596 p.
3. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. /Г. Банкл.–М.–Медицина.–1980.–312 с.
4. Вахидова Л.Р. Диагностические возможности электро- и фонокардиографии при единственном желудочке сердца/ Л.Р. Вахидова. Автореферат на соискание ученой степени кандидата мед. Наук.–1986.
5. Бураковский В.И. «Руководство по сердечно-сосудистой хирургии». /Бураковский В.И. Бокерия Л.А./ – М. 1989 г. Глава 2., стр. 241–250.
6. Подзолков В.П. Экстракардиальные кондуиты в хирургическом лечении сложных врожденных пороков сердца. /В.П. Подзолков, М.А. Зеленикин, К.В. Шаталов. – М., 2000.



## РАЗВИТИЕ И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

### ПЕРВЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ КАЛЬЦИНИРОВАННОМ СТЕНОЗЕ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ВЕТВИ ЛКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНИКИ «SHOW DEEP SOFT HYDROPHILIC WIRE TECHNIC»

**ФОЗИЛОВ Х.Г.**

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

#### РЕЗЮМЕ

**ПЕРВЫЙ ОПЫТ УСПЕШНОГО ПРОВЕДЕНИЯ ЧРЕСКОЖНОГО КОРОНАРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ КАЛЬЦИНИРОВАННОМ СТЕНОЗЕ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ВЕТВИ ЛКА С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕХНИКИ «SHOW DEEP SOFT HYDROPHILIC WIRE TECHNIC»**

**Фозилов Х.Г.**

В отделение рентгенэндоваскулярной хирургии Республиканского специализированного центра кардиологии поступил больной Д. 1949 г.р. с диагнозом ИБС. Прогрессирующая стенокардия напряжения. Гипертоническая болезнь III ст., степень АГ–2, Риск–IV (очень высокий). Последствия ОНМК (2010 г.) по ишемическому типу в правом каротидном бассейне с левосторонним гемипарезом. Сахарный диабет–2 тип, вновь выявленный. ХСН II «А» ст., ФК III по NYHA. Единичная желудочковая экстрасистолия. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Пациенту на 5-е сутки госпитализации выполнена коронарография с последующим чрескожным коронарным вмешательством: ТЛБАП и стентирование п/3 и с/3 ПМЖВ стентом «Biomatrix» 2,75×33,0 с применением техники «Show Deep Soft hydrophilic wire technic» от 25.06.2013 г. Процедура прошла без осложнений. Больной выписан в удовлетворительном состоянии на третьи сутки после вмешательства.

#### SUMMARY

**FIRST SUCCESSFUL EXPERIENCE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION WITH «SHOW DEEP SOFT HYDROPHILIC WIRE TECHNIC» AT PATIENT WITH CALCINOSIS OF ANTERIOR DESCENDING BRANCH OF LEFT CORONARY ARTERY**

**Fozilov X.G.**

Patient D. 63 ears old was treatment in Republic Specialized Centre of Cardiology with diagnosis Coronary Heart Disease. Unstable angina. Essential hypertension III stage, arterial hypertension–2. Risk–IV. Diabetes mellitus 2 type. Cardiac decompensation IIA FC III (NYHA). Discirculatory encephalopathy II. Singular extrasystole. Percutaneous coronary intervention LAD with implantation drug eluting stent «Biomatrix» 2,75×33,0 was performing on 5-days of hospitalization. Procedure was successful without complication. Patient discharged on 3-days after percutaneous coronary intervention with good results of treatment.

#### РЕЗЮМЕ

**Тожсимон қон томирларининг кальцинатли торайишларида «Show Deep Soft hydrophilic wire technic» услуги қўлланилиб стентлаш амалиёти бажарилишида бизнинг биринчи тажрибамиз**

**Фозилов Х.Г.**

Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Марказининг рентгенэндоваскуляр жарроҳлик бўлимига бемор А. 1962 й.т. куйидаги ташхис билан даволанди: ЮИК. Ривожланиб боровчи стенокардия. Ҳафакон касаллиги III босқич АГ 2 даражаси хавф–IV. Ишемик типдаги бош мия қон айнаलिшини ўткир бузилишидан кейинги ҳолат (2010 й.) Ўнг каротид бассейнида, чап томонлама гемипарез билан. Қандли диабет 2 тип, янги аниқланган. Сурункали юрак етишмовчилиги IIA, ФК III NYHA бўйича. Дисциркулятор энцефалопатия II даражаси. Экстрасистолия. Беморга марказимизда arteria radialis орқали «Show Deep Soft hydrophilic wire technic» услуги қўлланилиб тожсимон қон томирларининг стентлаш амалиёти асоратсиз бажарилди.

**К**альцинированные поражения (стенозы, окклюзии) коронарных артерий – одна из сложных проблем сердечно-сосудистой хирургии. На-

личие кальциноза коронарных артерий является маркером, отражающим тяжесть атеросклеротического поражения коронарного русла и повышения



летальности в отдаленном периоде [1]. Проведение вмешательства у больных ИБС с выраженным кальцинозом коронарных артерий сопряжено с низкой частотой полной анатомической реваскуляризации миокарда и высоким риском развития кардиальных осложнений.

Кальцинированные стенозы коронарных артерий представляют собой неоднородную структуру, и результаты чрескожного коронарного вмешательства в большинстве своем зависят от степени выраженности кальциноза. Выраженные кальцинированные стенозы плохо поддаются баллонной ангиопластике [2, 3], и когда в такие стенозы имплантируются стенты, в большинстве случаев происходит неполное и ассиметричное раскрытие стента [4]. В свою очередь неполное раскрытие стента является предиктором развития острого и подострого тромбоза стента. Попытка полного раскрытия недораскрытого стента с помощью агрессивной баллонной дилатации с высоким давлением может привести к диссекции или перфорации коронарной артерии [5]. Кроме того, при наличии кальциноза коронарных артерий нередко возникают технические трудности с доставкой стента в зону вмешательства. Критический кальцинированный стеноз может стать причиной смещения и миграции стента [6].

При фиброзных или кальцинированных стенозах, когда невозможно пройти баллонным катетером или адекватно дилатировать стенозированный сегмент коронарной артерии перед имплантацией стента, следует применять ротационную атерэктомию (CLASS IIa; уровень доказательности: C) согласно рекомендациям по чрескожным коронарным вмешательствам ACCF/AHA/SCAI 2011 г. (American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions)

Однако в Центральном азиатском регионе не во всех центрах есть возможность проведения ротационной атерэктомии при чрескожных коронарных вмешательствах у больных ИБС с фиброзными или кальцинированными стенозами коронарных артерий, и реальной альтернативой у этих больных становится операция аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Несмотря на эффективность и безопасность операции АКШ нередко пациенты отказываются от данного хирургического вмешательства, а ряд из них имеют противопоказания для ее проведения. В связи с этим возникает необходимость в поиске новых методов и способов ЧКВ у больных с фиброзными или кальцинированными стенозами коронарных артерий, которые относятся к группе высокого риска или имеют противопоказания для проведения аортокоронарного шунтирования, у больных, которые категорически отказываются от операции АКШ.

Мы представляем клинический случай первого успешного проведения ЧКВ у больного ишемической болезнью сердца с выраженным кальцинозом коронарных артерий с применением техники глубокого проведения гидрофильного коронарного проводника «Show Deep Soft hydrophilic wire technic».

Больной **Д.** 1949 г.р. поступил в Республиканский специализированный центр кардиологии с жалобами на периодические боли за грудиной давящего характера с иррадиацией в левую руку в покое, которые усиливаются после незначительной физической нагрузке и проходят после приема 1–2 таб. нитроглицерина под язык (в сутки до 20 раз приема таблеток нитроглицерина), слабость в левой руке и ноге, головокружение и общую слабость. **Из анамнеза:** считает себя больным в течение 10 лет, страдает гипертонической болезнью. Максимальные цифры артериального давления достигают 200/100 мм рт. ст. Артериальное давление регулярно не контролирует. В 2010 г. перенес острое нарушение мозгового кровообращения с левосторонним гемипарезом. Боли за грудиной при физической нагрузке беспокоят около 4 года. Ухудшение состояние отмечает за последний месяц, когда участились вышеуказанные жалобы. Больной с 15.05.2013 г. по 25.05.2013 г. получал стационарное лечение по месту жительства без особого клинического эффекта, в связи с чем был госпитализирован по тяжести состояния для дообследования и выбора оптимальной тактики лечения. **Объективно** (при поступлении): Общее состояние больного средней тяжести. Сознание ясное, на вопросы отвечает по существу. Кожные покровы обычной окраски. Рост–160 см. Вес–63 кг. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без видимых деформаций. Дыхание через нос, свободное, ЧДД–18 раз в мин. Грудная клетка: нормостеническая, симметрично участвует в акте дыхания; пальпаторно–б/б, голосовое дрожание не изменено; перкуторно–легочный звук; аускультативно–в легких ослабленное везикулярное дыхание, единичные влажные хрипы, больше слева. Область сердца без видимых изменений. Верхушечный толчок не визуализируется, пальпаторно в V м/р по I. medioclavicularis sinistra. Границы относительной тупости сердца: справа–в IV м/р по I. parasternalis dextra, сверху–в III м/р по левому краю грудины, слева–по I. medioclavicularis sinister в V м/р. Тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке и над аортой. ЧСС–74 уд. в мин., ритмичный. АД–160/100 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, б/б. Печень +0,5 см увеличена, средней плотности, по Курлову–9×8×7,5 см. Селезенка не пальпируется. Стул склонен к запорам. Симптом поколачивания отрицательный с двух сторон. Диурез адекватен выпитой жидкости. Периферических отеков нет.

**Лабораторно-инструментальные данные:**  
**ОАК** 21.06–26.06.2013 г.: Нв–115–102(N–120–140) г/л; Эрит.–3,79–3,53(N–3,9–4,7)×10<sup>12</sup>/л; Ht–33,0–29,5(N–33–44)%; Лейк.–4,5–6,9(N–4,0–9,0)×10<sup>9</sup>/л; Лимф.–1,2–1,2(N–0,8–4,0)×10<sup>9</sup>/л; п/я–3–2(N–1–5)%; с/я–62–73(N–47–72)%; Эоз.–11–3(N–1–6)%; Баз.–abs. (N–0,5–1); Мон.–3–6(N–3–11)%; Тромбоциты–200–261(N–180–320)×10<sup>9</sup>/л; СОЭ–2–33 (N–0–15) мм./час. **Группа крови:** А (II)Rh+ положительный. **ОАМ:** цвет–желтый, прозрачный, уд. вес–1010, рН–5,0, белок-abs, глюкоза-abs, эпит–1–2/1, лейкоц–2–3/1, эрит–abs, соли–оксалат. **Биохимия:** АлАТ–12(N<40)U/L; АсАТ–14(N<37)U/L; Креатинин–77,0 (N–53–97) мкмоль/л; Мочевина–6,8 (N–1,7–8,3) ммоль/л. **Липидный спектр крови:** Общ. ХС –149(N<200) мг/дл; ТГ–113 (N<200) мг/дл; ХС ЛПВП–29(N>40) мг/дл; ЛПОНП–23 мг/дл, ЛПНП–97 мг/дл. КАХС–4,1, тип ДЛП–гипо а. **Коагулограмма:** ПТВ–15,0(N–13–18)сек.; ПТИ–85,0(N–70–110)%; ПТО–1,11(N–0,9–1,3); МНО–1,13(N–0,85–1,15), АЧТВ–29,1 сек, фибриноген–2,8 г/л. **Гликемический профиль** (N–3,90–5,80): От 21.06.2013 г. Сахар крови натощак–11,0, через 2 часа после еды–24,1 ммоль/л; От 25.06.2013 г. Сахар крови натощак из пальца–7,3–11,0 ммоль/л. **Гликированный гемоглобин:** 15,4%. **Маркеры гепатита:** HBS Ag–отр. (–); anti-HCV–отр. (–); **ВИЧ**–отр. (–); **RW**–отр. (–). **СРБ**–1,95 мг/л.

**ЭхоКГ: КДР–40 мм, КСР–25 мм, МЖП–12 мм, ЗСЛЖ–12 мм, ММ–160 гр, КДО–69 мл, КСО–23 мл, МОС–3,8л, ФВ–65,8%, ЛП–25 мм, Ао–30 мм, Е–0,55 м/с, А–0,55 м/с.** Симметричная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ с нормокинезией всех стенок. Клапанный аппарат сердца интактен, кинетика хорошая. Магистральные сосуды расположен типично. Аортальный клапан уплотнен с ограничением раскрытием (15мм). **СДЭхоКГ:** Турбулентный аортальный потоки с PG 25 мм.рт. ст.

**ЭКГ:** RR–0,72; PQ–0,12; QRS–0,10; QT–0,38». Ритм синусовый с ЧСС 84 уд/мин. ЭОС нормальный. Признаки нарушение процессов реполяризации на боковой стенке ЛЖ.

**УЗИ БЦА. Вывод:** Брахиоцефальные артерии экстракраниального уровня не деформированы. Толщина интимо-медиаляного слоя превышает показатели нормы, структура комплекса интима-медиа однородная, с неровными контурами. В зоне перехода ОСА в устье ВСА справа определяется гетерогенная бляшка составляющая 35–40% стеноза ВСА. Слева в устье ВСА стеноз гомогенной АСБ до 40–45%.

**ЭГДФС** от 24.05.2013 г.: Поверхностный гастрит пилорического отдела.

**Рентгенограммы грудной клетки** от 20.06.2013 г.: На рентгенограмме легочной рисунок усилен в прикорневых зонах. Корни легких расширены, уплотнена. Справа определяется линейная тень междолевая плевры. Синусы свободные. Сердца границы не расширены. Аорта без особенностей.

**Холтеровское мониторирование ЭКГ:** фон. Терапия: Конкор 5 мг/с, лориста 25 мг/с, тенокс 5 мг/с. Базовый ритм синусовый. Средняя ЧСС 78 уд/мин. Максимальная ЧСС 109 уд/мин. Минимальная ЧСС 60 уд/мин. Циркадный индекс: 1.09. Зарегистрировано всего одиночных ЖЭ 2. Изменений ST-T ишемического характера за время ХМЭКГ не обнаружено.

**Консультация невролога:** Последствия ОНМК (2010 г.) по ишемическому типу в правом каротидном бассейне с левосторонним гемипарезом. Распространенный остеохондроз позвоночника с рефлекторно-болевым синдромом. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст.

**Консультация эндокринолога:** Сахарный диабет – 2 тип, вновь выявленный.

На основе жалоб больного, анамнеза болезни и жизни, проведенных клинико-инструментальных методов диагностики больному выставлен диагноз:

**Основной:** ИБС. Прогрессирующая стенокардия напряжения. СОПУТСТВУЮЩИЙ: Гипертоническая болезнь III ст, степень АГ–2, Риск–IV (очень высокий). Последствия ОНМК (2010 г.) по ишемическому типу в правом каротидном бассейне с левосторонним гемипарезом. Сахарный диабет – 2 тип, вновь выявленный. Распространенный остеохондроз позвоночника с рефлекторно-болевым синдромом. Осл: ХСН II «А» ст, ФК III по NYHA. Единичная желудочковая экстрасистолия. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст.

**КАГ** (от 25.06.2013 г.). На КАГ: Ствол–кальциноз в Д/3, стеноз в С/3 – 50%. ПМЖВ–выраженный кальциноз в П/3, пролонгированный стеноз в П/3 с переходом в С/3 80–85%, далее без признаков сужений. ДВ–артерия малого диаметра, диффузно изменена со стенозами 80–90%. ОВ–стеноз в С/3 55%, далее без признаков сужений. ВТК–стеноз в устье 60%, далее без признаков сужений. ПКА–неровности контуров, стеноз в С/3 45%, далее без выраженных сужений. ЗМЖВ ПКА–диффузно изменена, со стенозами 85–95%. ЗБВ ПКА–диффузно изменена, со стенозами 85–95%. **Тип кровоснабжения миокарда:** Правый. **Заключение:** Правый тип кровоснабжения миокарда. Многососудистое поражение коронарного русла.

После анализа проведенной коронарографии с учетом клинических данных больному было рекомендовано проведение операции аортокоронарного шунтирования, однако больной и его родственники в письменной форме отказались от АКШ.

В связи с этим было принято решение первым этапом провести ЧКВ ПМЖВ.

**Чрескожное коронарное вмешательство:** ТЛБАП и стентирование п/3 и с/3 ПМЖВ с применением техники «Show Deep Soft hydrophilic wire technic» от 25.06.2013 г. Введено через боковой порт интродьюсера 10 000 Ед гепарина; 200 мкгр раствора перлинганита. При помощи диагностического проводника диаметром 0,035 дюйма, длиной 260 см (J 3,0) выполнена селективная

катетеризация коронарным проводниковым катетером **Vista Brite Tip XB-3,5 6F** устья ЛКА. Коронарный проводник **«WHISPER»** проведен в д/3 ПМЖВ. Выполнена ТЛБАП п/3 и с/3 ПМЖВ коронарным баллоном **«Fryderik» 2,25×25,0** (12 атм). Многочисленные попытки провести стент в зону имплантации по стандартной методике (при проведении коронарного проводника в верхушечный сегмент ПМЖВ) завершились безуспешно. В связи с невозможностью проведения стента в область имплантации коронарный проводник **«WHISPER»** проведен через левый желудочек в восходящую аорту и из нее в левую подключичную артерию (техника «Show Deep Soft hydrophilic wire technic»). Далее выполнена имплантация стента **«Biomatrix» 2,75×33,0 (6 атм) в с/3 ПМЖВ**. Контрольная КГ – остаточный стеноз 40%. Выполнена постдилатация стента коронарным баллоном 2,75×11,0 (20 атм). **Контрольная КГ** – хороший ангиографический результат (остаточный стеноз 9%, DV–3,0, DS–2,3, LS–0,6, AS–17%, SFR–4,97, TIM I III). Гемостаз. Асептическая повязка. Операция завершена, без осложнений. Больной переведен в отделение для динамического наблюдения.

Больной осмотрен кардиологом, невропатологом и эндокринологом, диагноз и лечение согласованы. Полученное лечение: **Перорально:** конкор–5,0 мг/сут, Зилт–75 мг/с, ладнил–20 мг/сут, ацекард–100 мг/с, налоксен–50/12,5 мг/сут, лориста–50 мг/с, моносан–30 мг/с, ланторол–30 мг/сут, тенокс–5,0 мг/с, кораксан–5 мг/с, диаформин–850 мг/сут, диаглизид MR–30 мг/с, ризопрол–2,5 мг/с, сенадексин–2 таб/с.

**Парентерально:** перлинганит–10,0 мл/сут, Аспаркам–10,0 мл/сут, торсид–2,0 мл, рипронат–5,0 мл/с, пирасетам–10 мл/с, клексан–0,8 мл/с, церебролизин–5 мл/с, ревмоксикам–1,5 мл/с, кокарбоксилаза–100 мг/с, Генсулин Р–8 ЕД/с.

**В динамике** после проведенной терапии и чрескожного коронарного вмешательства общее состояние больного улучшилось. Гемодинамика стабильная, держится в пределах 120/80 мм рт. ст. В легких ослабленное дыхание, исчезли хрипы. Сочтоны приглушены, ЧСС 76 уд/мин., ритмичные.

Живот мягкий и б/б. Печень и селезенка не увеличены. Стул и мочеиспускание свободное. Больной выписан домой под наблюдением участкового кардиолога, эндокринолога по месту жительства.

**Диагноз при выписке:**

**Осн:** ИБС. Стенокардия напряжения ФК III. СП ЧКВ со стентированием ПМЖВ (от 25.06.2013 г.).

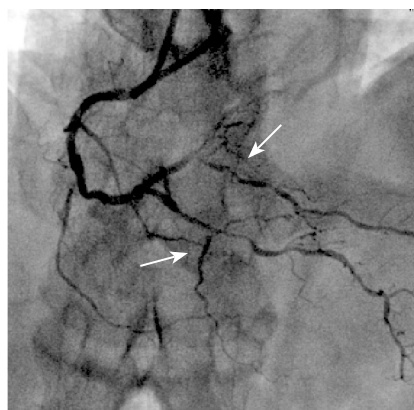
**Соп:** Гипертоническая болезнь III ст., Степень АГ–2, Риск–IV (очень высокий). Последствия ОНМК

(2010 г.) по ишемическому типу в правом каротидном бассейне с левосторонним гемипарезом. Сахарный диабет – 2 тип, вновь выявленный. Распространенный остеохондроз позвоночника с рефлекторно-болевым синдромом.

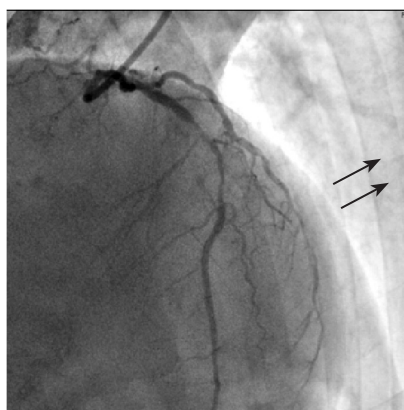
**Осл:** ХСН II «А» ст, ФК II по NYHA . Единичная желудочковая экстрасистолия. Дисциркуляторная энцефалопатия II ст.

Больному рекомендовано соблюдение диеты, с ограничением легкоусвояемых углеводов, тугоплавких жиров, соли (до 3-х граммов в сутки), с увеличением в рационе зеленых и красных овощей и фруктов. Режим физической активности до 30 мин. в день в виде пешей прогулки, при хорошей субъективной переносимости с постепенным увеличением физической активности. Контроль АД, ЧСС ежедневно. Контроль специалистов–кардиолога и эндокринолога каждые 3–6 мес. **Больному назначено для приема: Зилт или Плавикс 75 мг, по 1 таб. 1 раз в сутки, вечером после еды, длительно (1 год).** Кардиомагнил 75 мг по 1 таб. Вечером после еды, пожизненно. Роксера или Розукард – 10 мг, по 1 табл. 1 раз в сутки, вечером, во время еды, длительно, под контролем уровня липидов в крови, КФК ферментов печени ежемесячно, Конкор – 5 мг, по 1/4 табл. утром и вечером, длительно, под контролем ЧСС Лориста 50 мг 1/2 т.×1 раз в сутки, 14:00 , длительно, под контролем АД. Моносан – 20 мг по 1/2×3 раза в сутки, 09:00, 15:00 и 21:00 (месяц). Кораксан – 5 мг по 1 т.×1 раз в сутки, утром (месяц). Диаглизид – 30 мг по 1 т.×1 раз в сутки, утром, длительно, под контролем уровня сахара в крови. Генсулин Р–4 ЕД перед обедом и 4 ЕД перед ужином (месяц).

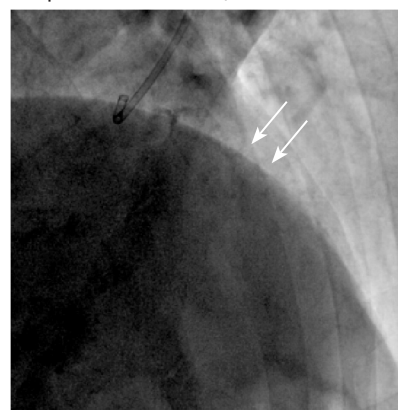
КГ ПКА



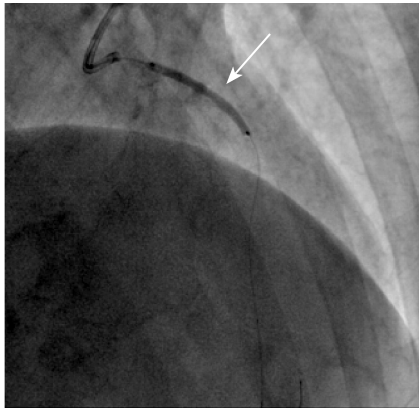
КГ ЛКА



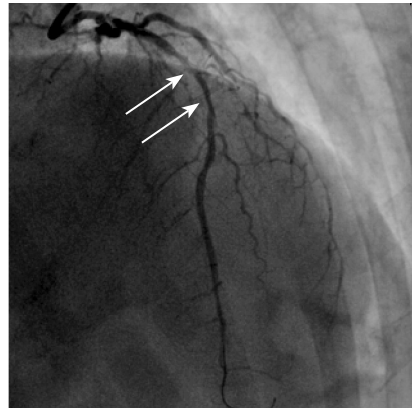
Выраженный кальциноз п/3 ПМЖВ



ТЛБАП ПМЖВ



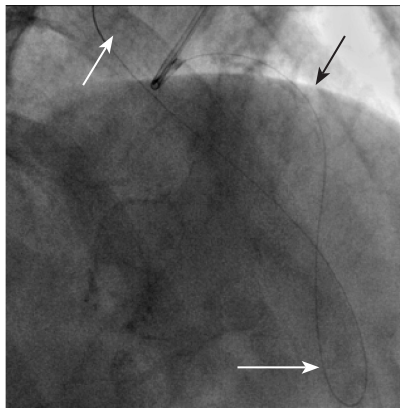
После ТЛБАП ПМЖВ



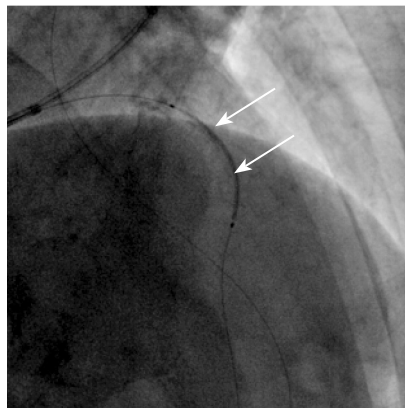
Техника «Show Deep Soft hydrophilic wire technic». Проведение коронарного проводника из левой коронарной артерии в восходящую аорту

через левый желудочек для создания устойчивой конструкции и дальнейшего беспрепятственного проведения стента.

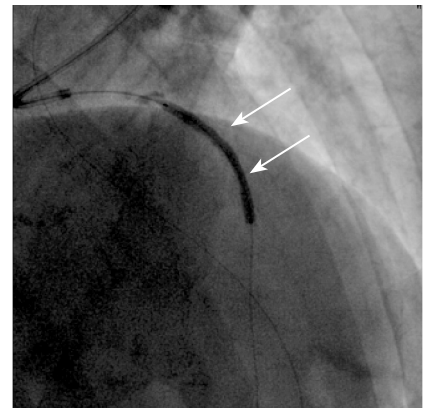
Стент проведен в зону имплантации



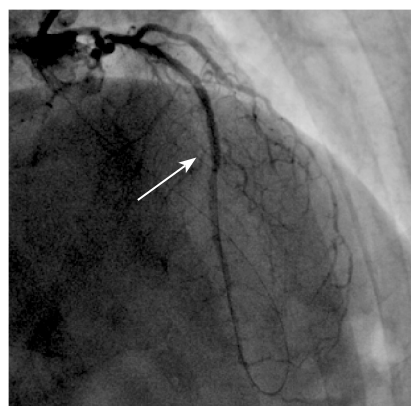
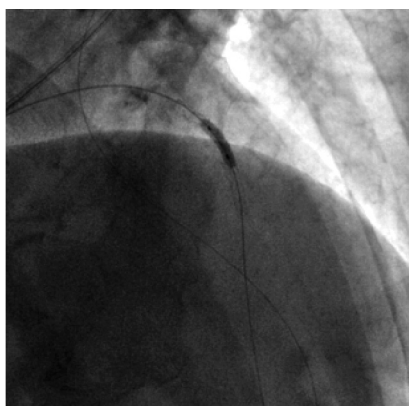
Стентирование с/3 ПМЖВ «Biomatrix» 2,75×33,0 (6 атм)



Постдилатация баллоном «DuraStar» 2,75×11 (20 атм)



Окончательный результат



Таким образом, применение техники «Show Deep Soft hydrophilic wire technic» с проведением коронарного проводника из левой коронарной артерии в восходящую аорту через левый желудочек позволяет создать устойчивую конструкцию коронарного проводникового катетера и коронар-

ного проводника и беспрепятственно провести коронарный баллон и стент в зону вмешательства. Применение данной техники в практике интервенционного кардиолога позволит повысить частоту успешных процедур ЧКВ при морфологически неблагоприятных формах поражения коронарного





русла (кальцинированные стенозы и хронические окклюзии). Однако данную технику вмешательства следует применять строго по показаниям, опытно-

ми специалистами и только тогда, когда все другие стандартные методики вмешательства не позволяют достичь успеха процедуры.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Williams M., Shaw L.J., Raggi P. et al. Prognostic value of number and site of calcified coronary lesions compared with the total score. *J Am Coll Cardiol Img.* 2008; 1:61–9.
2. Ellis S.G., Vandormael M.G., Cowley M.J. et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation.* 1990; 82:1193–202.
3. Fitzgerald P.J., Ports T.A., Yock P.G. Contribution of localized calcium deposits to dissection after angioplasty. An observational study using intravascular ultrasound. *Circulation.* 1992; 86:64–70. 754.
4. Tanigawa J., Barlis P., Di Mario C. Heavily calcified coronary lesions preclude strut apposition despite high pressure balloon dilatation and rotational atherectomy: in-vivo demonstration with optical coherence tomography. *Circ J.* 2008; 72:157–60. 755.
5. Reimers B., von Birgelen C., van der Giessen W.J. et al. A word of caution on optimizing stent deployment in calcified lesions: acute coronary rupture with cardiac tamponade. *Am Heart J.* 1996; 131:192–4. 756.
6. Алебян Б.Г., Фозилов Х.Г. Виды осложнений чрескожных коронарных вмешательств у больных ишемической болезнью сердца. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* Москва, №6, 2010 г., с. 27–32.

## НАШИ ПОЗДРАВЛЕНИЯ

### ПРИСУЖДЕНИЕ ЗОЛОТОЙ МЕДАЛИ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ АКАДЕМИКУ РАМН ЧАЗОВУ Е.И. И ПРОФ. ДУГЛАСУ ЗИПЕСУ (PROF. DOUGLAS ZIPES)

Европейское общество кардиологов провело свой очередной конгресс. В этот раз встреча кардиологов Европы состоялась в Амстердаме (31 августа–4 сентября 2013 г.).

В этом году Конгресс торжественно открылся присуждением Золотой Медали Европейского Общества Кардиологов двум мировым светилам кардиологии: Академику РАМН Чазову Е.И. и профессору Дугласу Зипесу (Prof. Douglas Zipes).

Высокая награда выдающемуся деятелю российской кардиологии добавила блеска его коллекции, наиболее значимым представителем которой является Нобелевская премия мира, которую великий ученый получил в 1985 году за обеспечение деятельности врачей по предотвращению ядерной войны.

При награждении Евгения Ивановича был отмечен и его исключительный вклад в национальное и мировое здравоохранение. Огромным достижением явилось создание в Москве крупного, хорошо оснащенного научного и лечебного кардиологического центра, открытого в 1982 году. Создание этого центра (в него вошли также Институт экспериментальной кардиологии и Институт профилактической кардиологии) для Евгения Ивановича стало главным делом его жизни.

С 1987 по 1990 год Е.И. Чазов работал в качестве Министра здравоохранения СССР. При его непосредственном участии была создана система диагностических центров, служба экстремальной медицины.

Е.И. Чазов внес большой вклад в изучение роли тромбоза в патогенезе инфаркта миокарда и способов тромболитической терапии. Прежде чем начинать лечение больных только что созданным фибринолизинном, Евгений Иванович решил ввести этот препарат себе внутривенно для проверки безопасности и переносимости. В дальнейшем тромболитическая терапия была широка внедрена в медицинскую практику.

В 1974 году Евгений Иванович и его сотрудники первыми в мире провели больному внутрикоронарный тромболитизис, что получило большой общественный резонанс среди кардиологов мира. Велика заслуга Е.И. Чазова в создании стройной системы медицинской помощи кардиологическим больным: кардиологические отделения в област-

ных центрах и других крупных городах, специализированные кардиологические бригады «скорой помощи», кардиологические кабинеты в поликлиниках, кардиологические диспансеры, кардиологические реабилитационные отделения в санаториях.

Научно-организационная деятельность Евгения Ивановича проходила и на международном уровне. Он был Президентом IX Всемирного конгресса кардиологов (1982) и Президентом I Международного конгресса по профилактической кардиологии (1984), проходивших в Москве. Является создателем ассоциации кардиологов стран СНГ. С 1972 года – координатор научного сотрудничества с кардиологами США, Франции, Германии. Е.И. Чазов – вице-президент Всемирной академии медицинских наук им. А. Швейцера, эксперт ВОЗ, Почетный президент ассоциации кардиологов стран СНГ.

Е.И. Чазов постоянно вел огромную лечебную работу, в том числе среди первых лиц государства страны и зарубежных лидеров. По его инициативе при IV Главном управлении была создана Центральная научно-исследовательская лаборатория, сегодня это Учебно-научный медицинский центр, который и теперь осуществляет подготовку и совершенствование врачей и научных кадров.

Признанием научных и клинических заслуг Е.И. Чазова является избрание его действительным членом Академии медицинских наук СССР (1971); академиком Академии наук СССР (1979); членом академий и кардиологических обществ многих зарубежных стран. Е.И. Чазов удостоен звания Героя Социалистического Труда, он – лауреат Ленинской премии, лауреат Государственной премии СССР (трижды), лауреат Государственной премии Российской Федерации; награжден многими орденами и медалями. Евгений Иванович также ведет активную общественную деятельность. В 1970-х – 1980-х годах он был одним из организаторов (а в течение ряда лет сопредседателем) международного движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». В 1995 году этому движению была присуждена Нобелевская премия мира.

В настоящее время Евгений Иванович – член совета по науке и высоким технологиям при Президенте РФ, член Бюро отделения биологических



наук Российской академии наук, главный кардиолог и член экспертного совета Минздравсоцразвития РФ.

Е.И. Чазов – создатель высококлассной школы кардиологов. Его ученики стали академиками, профессорами. Они работают не только в Москве, но и в других городах России, а также в Украине, Белоруссии, Казахстане, Киргизии и в дальнем зарубежье.

Евгений Иванович – автор более 500 научных публикаций в отечественных и зарубежных книгах и журналах, автор 15 монографий, некоторые из них переведены на иностранные языки. Под его редакцией издано более 40 книг, в том числе два четырехтомных руководства «Болезни сердца и сосудов», ряд томов «Руководства по внутренним болезням», а также руководства по атеросклерозу и ишемической болезни, по артериальной гипертензии, по нарушениям ритма сердца, руководство для врачей по рациональной фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний.

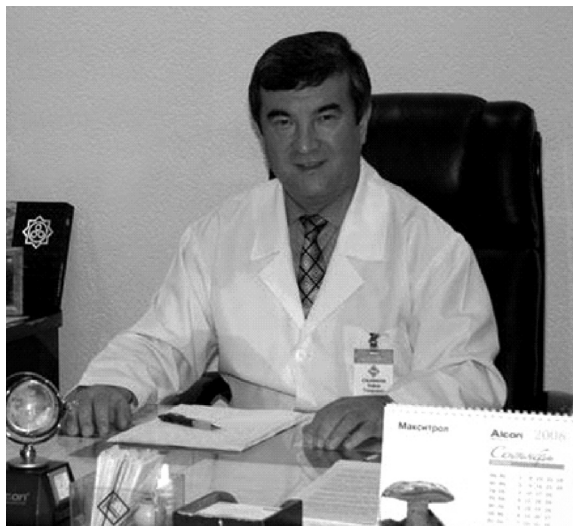
С 1972 года и по настоящее время Евгений Иванович Чазов является главным редактором журнала «Терапевтический архив», а также членом редсоветов и редколлегий многих журналов.

Золотой медалью ESC был также награжден профессор Дуглас Зипес (США) – один из гигантов электрофизиологии. Основные моменты его

биографии включают председательство American College of Cardiology, должность главного редактора HeartRhythm и изобретение первого имплантируемого трансвенозного кардиовертера. Профессор Дуглас Зипес закончил с отличием Гарвардскую медицинскую школу в 1964 году. Первоначально профессор Дуглас Зипес выбрал нефрологию как основную специальность, но передумал после того, как начал работу в одном из первых отделений коронарной терапии в Университете Медицинского центра Дьюка (Duke University Medical Centre). Профессор Зипес глубоко интересовался такими разделами кардиологии, как синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта, был первым, кто продемонстрировал скрытый WPW. Кроме того, занимаясь аритмиями, проф. Дуглас Зипес впервые предложил методы абляции алкоголем при катетеризации. Ученый разработал первый имплантируемый трансвенозный кардиовертер. Дуглас Зипес стал профессором медицины в 1976 году, заслуженным профессором медицины, фармакологии и токсикологии в 1994 году, после чего решил уйти в отставку.

Профессор Зипес всегда занимался написанием и рецензированием медицинской литературы и периодических изданий. В 1989 году он основал Journal of Cardiovascular Electrophysiology.

**60 ЛЕТ ДИРЕКТОРУ РЕСПУБЛИКАНСКОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО  
ЦЕНТРА МИКРОХИРУРГИИ ГЛАЗА,  
ПРОФЕССОРУ СИДИКОВУ ЗАФАРУ УМАРОВИЧУ**



*Глубокоуважаемый Зафар Умарович!*

*От имени Ассоциации кардиологов Республики Узбекистан, коллектива Республиканского специализированного центра кардиологии поздравляю Вас с 60-летием! Сегодня с юбилеем Вас поздравляют не только врачи-кардиологи, но и прежде всего тысячи пациентов, которым Ваша твердая рука и зоркий глаз вернули здоровье, счастье видеть мир и радоваться его красоте!*

*Ваши силы и талант позволили организовать Республиканский специализированный Центр микрохирургии глаза, который сегодня по праву считается флагманом этой почетной отрасли. Вами создана школа, состоящая из единомышленников, высокопрофессиональных хирургов и ученых. Ваш Центр стал кузницей высокопрофессиональных кадров для всей Республики.*

*Вы не искали легких путей в науке и в жизни: осуществили реконструкцию новой базы своего Центра, внедрили новые, передовые методы лечения катаракты ультразвуковым методом с имплантацией искусственного хрусталика, что является золотым стандартом хирургии катаракты во всем мире, освоили лечение глаукомы лазерными методами, отслойки сетчатки с применением витреальной хирургии.*

*Ваш Центр одним из первых в стране сделал шаг в открытое акционерное общество «Республиканский специализированный центр микрохирургии глаза»: Генеральный директор—Сидиков Зафар Умарович.*

*И сегодня, в свои 60 лет Вы продолжаете свое восхождение, стремитесь к новому, к будущим вершинам и своим талантом заряжаете всех, кто вокруг Вас. От имени Ассоциации кардиологов Узбекистана, коллектива Центра кардиологии искренне желаю Вам крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов и благополучия.*

*Председатель Ассоциации кардиологов Республики Узбекистан,  
директор Республиканского специализированного  
центра кардиологии, д.м.н., профессор **КУРБАНОВ Р.Д.***



ЛАУРЕАТЫ ПРЕМИИ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

*Объявлены лауреаты премии Российского кардиологического общества. 25 сентября 2013 года на церемонии открытия Российского национального конгресса кардиологов в Таврическом дворце города Санкт-Петербурга состоялось вручение премий РКО. В 2013 году лауреатами премии стали:*

- АРОНОВ ДАВИД МЕЕРОВИЧ** – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор (руководитель лаборатории кардиологической реабилитации ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» МЗ РФ)  
*Номинация: За вклад в организацию выполнения профилактических программ*
- КАРПОВ РОСТИСЛАВ СЕРГЕЕВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН (директор ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН)  
*Номинация: За фундаментальные исследования в области кардиологии*
- ПОКРОВСКИЙ СЕРГЕЙ НИКОЛАЕВИЧ** – доктор биологических наук, профессор (руководитель лаборатории проблем атеросклероза Института Экспериментальной Кардиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ)  
*Номинация: Премия имени А.Н. Климova*
- ШЕВЧЕНКО ОЛЕГ ПЕТРОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор (заведующий кафедрой кардиологии ФУВ ГБОУ ВПО РНИМУ имени Н.И. Пирогова)  
*Номинация: За выдающийся вклад в образовательную деятельность в области кардиологии*
- ШЕВЧЕНКО ИВАН АКИМОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и образования РФ, ведущий научный сотрудник отдела образования ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова
- КАЛЕВ ОЛЕГ ФЕДОРОВИЧ** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой госпитальной терапии Чел-ГМА.



## ИТОГИ КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ. 2013

### ИТОГИ КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ АМСТЕРДАМ, 2013 г.

Конгресс Европейского общества кардиологов, проходивший в Амстердаме с 31 августа по 4 сентября 2013 года, собрал более 29 тысяч участников практически из всех стран Европы, треть участников прибыла из других стран мира.

На Конгрессе были представлены 4 новые «карманные» версии Рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных стабильной ИБС, диабетом (совместно с Европейской ассоциацией по изучению диабета), артериальной гипертонией (совместно с Европейским обществом по артериальной гипертонии), по стимуляции сердца и проведению ресинхронизационной терапии у больных с сердечной недостаточностью.

В новом Руководстве European Society of Hypertension (ESH) и European Society of Cardiology (ESC) по ведению больных артериальной гипертензией (АГ) акцент сделан на том, что врачи должны назначать лечение таким образом, чтобы достичь уровня систолического АД, не превышающего 140 мм рт. ст., практически у всех категорий больных, страдающих АГ. Исключения сделаны для больных в возрасте старше 65 лет (пожилые больные) и пациентов с АГ в комбинации с сахарным диабетом (СД). В отношении больных СД рекомендуемой целью антигипертензивной терапии должен стать уровень диастолического АД ниже 85 мм рт. ст. В популяции пожилых больных АГ моложе 80 лет рекомендуемым уровнем систолического АД является диапазон 140–150 мм рт. ст. с возможностью снижения показателя ниже 140 мм рт. ст. в случаях, когда это позволяет состояние пациента. У пациентов старше 80 лет должны преследоваться аналогичные цели с обязательной оценкой психического и физического статуса в случае, если целевой показатель АД выбран на уровне ниже 140 мм рт. ст.

Особое внимание в Руководстве уделяется вопросам модификации образа жизни, ведущей к снижению (нормализации) уровня АД, включая рекомендацию по уменьшению потребления поваренной соли (с ранее рекомендованных 9–12 г/сут до 5–6 г/сут), что позволяет снизить уровень АД на 4–5 мм рт. ст. В фокус внимания также попали проблемы ожирения (рекомендация по снижению индекса массы тела до показателя ниже 25 кг/м<sup>2</sup> и окружности талии до менее 102 см у мужчин и менее 88 см у женщин) и гиподинамии (рекомендация по аэробным тренировкам на выносливость).

Важную информацию предоставил раздел документа, посвященный резистентной АГ и применению почечной денервации для ее лечения.

Этот метод терапии получил оценку как перспективный, но нуждающийся в дальнейшем изучении в рамках долгосрочных исследований с целью определения безопасности и эффективности в сравнении с лучшими возможными режимами медикаментозной терапии, а также для поиска ответа на вопрос о том, повлияет ли снижение АД, достигнутое посредством почечной денервации, на уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных с резистентной АГ.

Обновленные Рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), а также по тактике ведения пациентов с сахарным диабетом или предиабетом и сопутствующей кардиоваскулярной патологией были представлены 1 сентября 2013 года в ходе заседания Европейского кардиологического общества и включали следующую информацию для европейских кардиологов:

- у пациентов со стабильной ИБС функциональная составляющая поражения коронарных сосудов играет более значимую, чем ранее, роль для проведения стентирования по сравнению с выраженностью ангиографических данных;

- оценка предтестовой вероятности (ПТВ) диагностики ИБС обновлена с включением более современных показателей по сравнению с расчетной шкалой 34-летней давности Даймонда и Форрестера (Diamond and Forrester Chest Pain Prediction Rule);

- для пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом и кардиоваскулярной патологией критерии гликемического контроля несколько ослаблены в пользу качества жизни больных;

- у пациентов с сахарным диабетом и ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов терапией выбора является проведение коронарного шунтирования, однако в случае предпочтения пациентом процедуры стентирования следует устанавливать элутинг-стенты.

Патриарх современной кардиологии Е. Браунвальд, говоря о ключевых событиях в истории кардиологии, назвал 10 выдающихся достижений, которые привели к сегодняшним разительным успехам в этой области знаний. Наряду с такими выдающимися достижениями, как внедрение электрокардиографии (В. Эйнтховен), катетеризации сердца (В. Форсман, А. Курнан), коронарной ангиографии (М. Сонес) и кардиохирургии (Р. Гросс и Дж. Гиббон), создание палат интенсивной терапии для больных с инфарктом миокарда (Д. Джулиан), было названо открытие в 1913 году холестериновой теории русским ученым Н.Н. Аничковым.



На Конгрессе значительная часть заседаний была посвящена проблемам оптимальной коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики атеросклероза. Повышение уровня защитного ХС ЛПВП, как одного из наиболее реальных вариантов снижения резидуального риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, рассматривалось на симпозиуме под названием «История о липопротеидах высокой плотности: ожидание счастливого конца». Симпозиум проходил под председательством известных ученых-липидологов-профессоров Д. Чапмана (Франция) и Л. Токгозоглу (Турция). Квинтэссенция ситуации с повышением ХС ЛПВП в клинической практике была представлена в докладе профессора Д. Эрмитаж из отдела клинических испытаний Оксфордского Университета (Великобритания).

Неудачи с двумя исследованиями препаратов ингибиторов белка, переносящего эфиры ХС-торсетрапиба и дальсетрапиба, а также двух исследований, в которых применяли никотиновую кислоту в комбинации со статинами с целью повысить уровень защитного ХС (ХС ЛПВП), поставили под сомнение гипотезу о хорошем холестерине ЛПВП. Неудача с торсетрапибом объяснялась наличием побочных эффектов в виде повышения АД, повышения уровня кортизола, ухудшения функции эндотелия, электролитных нарушений, которые привели к более высокой частоте тяжелых ССО в группе принимавшей препарат, по сравнению с группой плацебо. Дальсетрапиб не обладал достаточной эффективностью в отношении повышения ХС ЛПВП, поэтому результаты исследования оказались нейтральными, то есть ни ожидаемой пользы, ни серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Также еще одна неудача в копилку ХС ЛПВП добавилась после представления результатов ASSURE, в котором изучалась возможность обратного развития атеросклеротической бляшки на фоне терапии Апо А-I миметиком. Его применение не сопровождалось сколь-нибудь значимым изменением в объеме атеросклеротической бляшки по сравнению с плацебо. Однако, несмотря на эти неудачи, остается неоспоримым факт, неоднократно подтвержденный в эпидемиологических исследованиях, что у лиц с высоким содержанием ХС ЛВП сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются гораздо реже по сравнению с теми, у кого уровень ХС ЛВП низкий. Поэтому идея повышения уровня защитного ХС ЛВП не оставлена, и в настоящее время проводятся два крупных клинических исследования III фазы с препаратами ингибиторами белка-переносчика эфиров холестерина, которые существенно повышают уровень ХС ЛВП и вместе с тем лишены побочных свойств торсетрапиба.

Ряд докладов (G. Lambert, E. Stein, H. Ginsberg) был посвящен препаратам-ингибиторам пропротеин-конвертазы/субтилизин-кексин 9 (PCSK9). Это сравнительно новая цель для гиполипидемической терапии. Препарат представляет собой моноклональные антитела к PCSK9-ферменту, контролирующему уровень ЛНП рецепторов на поверхности гепатоцитов. Пока он существует только в инъекционной форме и предназначен для лиц, у которых, несмотря на максимальную

терапию статинами, не удается достичь целевого уровня ХС ЛНП. К таким больным относятся, прежде всего, лица с тяжелой формой семейной гиперхолестеринемии, полигенной гиперхолестеринемией.

Первое заседание из разряда HOT LINE было посвящено завершившимся клиническим исследованиям по тромбозам и тромбозамболиям. В докладе профессора Бюллера (H. Buller, Голландия) были представлены сравнительные результаты лечения венозной тромбозии препаратами эдоксабаном и варфарином. Эдоксабан-низкомолекулярный гепарин, прямой ингибитор Ха фактора, назначаемый перорально. Эдоксабан оказался эффективнее варфарина в предупреждении венозных тромбозомболий при длительной терапии. Однако варфарин в некоторых ситуациях не утратил своего значения. В частности, по результатам исследования RE-ALIGN, доложенным на конгрессе известным бельгийским кардиологом Франсом Ван де Вёрфом (Van De Werf), варфарин превзошел по результатам дабигатран в предупреждении тромбозов у больных с имплантированными механическими клапанами сердца. Ряд клинических исследований не показал преимущества изучаемых препаратов перед плацебо.

Гипогликемический препарат саксаглиптин в исследовании SAVOR-TIMI 450 не снижал и не повышал частоту кардиоваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом. Правда, пациенты, получавшие саксаглиптин, реже госпитализировались по случаю сердечной недостаточности. Докладывая результаты этого исследования Д. Батт (США) отметил, что стратегия, направленная на снижение микроциркуляторных осложнений у больных с СД с помощью препаратов селективных ингибиторов дипептидил пептидазы 4(DPP-4), к которым относится и саксаглиптин, остается весьма неопределенной. По мнению экспертов, необходимо провести более длительные исследования и с большим числом наблюдений, чтобы получить достаточную для окончательного суждения статистическую мощность исследований.

Целью исследования TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation Myocardial Infarction in Scandinavia) было оценить влияние аспирации тромбов (АТ) из коронарной артерии на частоту развития неблагоприятных клинических исходов у больных с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST). В целом в исследование были включены 7244 больных с ОИМпST. По данным анализа, выполненного в зависимости от реально применявшегося лечения, смертность в течение 30 дней в группе АТ-ЧТКА и ЧТКА достигала 2,6 и 2,9% соответственно (отношение риска 0,88 при 95% ДИ от 0,66 до 1,17;  $p=0,38$ ), то есть не было выявлено статистически значимого снижения смертности больных с ОИМпST в течение 30 дней наблюдения.

В заключение следует отметить, что одной из главных особенностей работы Конгресса стало то, что организаторы стремились сделать большинство симпозиумов интерактивными. Одним из вариантов повышения интерактивности был формат Rapid fire poster (интерактивные постерные сессии), в нем были представлены 26 быстрых постерных сессий.

O‘zbekiston Respublikasi kardiologlar Assotsiatsiyasi  
Ассоциация кардиологов Республики Узбекистан



# O‘ZBEKISTON KARDIOLOGIYASI

Ilmiy-amaliy jurnal  
2006-yilda tashkil etilgan

№4/2013  
(30)

# КАРДИОЛОГИЯ УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

Основан в 2006 г.

№4/2013  
(30)





## ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА НА ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ АНТИТРОМБИНА III У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

**АБДУЛЛАЕВА С.Я., НИКИШИН А.Г., ПИРНАЗАРОВ М.М., ЯКУББЕКОВ Н.Т.,  
НУРБАЕВ Т.А., ХАСАНОВ М.С.**

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

### РЕЗЮМЕ

Мақолада ўткир миокард инфаркти бор, 2-тип қандли диабетли беморларда 48 соат давомида юқори дозадаги фракцияланмаган гепарин инфузиясини вена орқали қўллаш фониди антитромбин III концентрациясининг динамикада камайиши таҳлил қилинмоқда. Текширувга кардиореанимация бўлимига ўткир коронар синдроми ўткир миокард инфарктига трансформация бўлган, қандли диабетли бор ва иккала жинсга мансуб 60 бемор киритилган. Авторлар аниқлашди, вазнга боғлиқ фракцияланмаган гепарин инфузияси ўткир миокард инфаркти ва 2-тип қандли диабетли бор беморларда АҚТВ мақсадли кўрсаткичларга эришиш имконини беради, шу қаторда гепарин-боғловчи ва гепарин-ингибиторловчи антитромбин III доменларини мувозанатини бузмайди.

### РЕЗЮМЕ

В статье анализируется динамика снижения концентрации антитромбина III у больных острым инфарктом миокарда с сахарным диабетом на фоне внутривенной 48-часовой инфузии высоких доз нефракционированного гепарина. В исследование включены 60 больных сахарным диабетом обоего пола, поступивших в отделение кардиореанимации с острым коронарным синдромом с трансформацией в острый инфаркт миокарда.

Авторами установлено, что вес-зависимая инфузия нефракционированного гепарина позволяет достигать целевых значений АЧТВ у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом, при этом она не нарушает баланса гепарин-связывающего и гепарин-ингибирующего доменов антитромбина III.

### SUMMARY

The article analyzes the dynamics of reduction of the concentration of antithrombin III in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus against the background of intravenous 48-hour infusion of high doses of unfractionated heparin. The study included 60 patients with diabetes mellitus of both sexes admitted to the cardiac resuscitation unit with acute coronary syndrome with the transformation of the acute myocardial infarction. The authors found that weight-dependent infusion of unfractionated heparin allows to reach the target APTT values in patients with acute myocardial infarction and diabetes, it does not disturb the balance of heparin-binding and heparin-inhibitory domains antithrombin III.

**П**роблема лечения больных ОИМ остается до настоящего времени актуальной и, несмотря на предпринимаемые усилия по лечению данной патологии, летальность и число осложнений достаточно высокие.

С введением в комплексную терапию ОИМ агрессивных технологий: тромболитика, чрескожных коронарных вмешательств возрастает значи-

мость антитромботической терапии [3]. Для оценки адекватности применения данных технологий, во избежание таких опасных осложнений, как кровотечения и рецидивирующие тромбозы, необходим контроль над системой гемостаза [1, 2].

**Цель исследования.** Изучение динамики снижения концентрации антитромбина III у больных острым инфарктом миокарда с сахарным

диабетом на фоне внутривенной 48-часовой инфузии высоких доз нефракционированного гепарина

**Материал и методы.** В исследование включены 60 больных сахарным диабетом обоего пола, поступивших в отделение кардиореанимации с острым коронарным синдромом с трансформацией в острый инфаркт миокарда. Всем больным проводилась стандартная терапия ОИМ–ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут, клопидогрел (плавикс) в дозе: в 1-е сутки 300 мг, а далее по 75 мг/сут, в/в инфузия гепарина с переходом на подкожное введение НФГ в дозе 30 тыс ЕД/сут, симвастатин (зокор) – 20 мг/сут, бисопролол – 5–10 мг/сут, амлодипин – 5–10 мг/сут, нитраты и анальгетики по необходимости, а также у больных с СД 2 типа проводилась гипогликемическая терапия под контролем уровня глюкозы в крови. Больные были разделены на 2 группы по 30 пациентов в каждой. В обеих группах исследован уровень антитромбина III до и после (на 1-е и 7-е сутки) 48-часовой вес-зависимой инфузии нефракционированного гепарина, с последующим переводом на подкожное введение в дозе 30 тыс. ЕД/сут. Больным основной группы инфузия гепарина проводилась с начальной дозы 1200–1500 ЕД/час, а у больных контрольной группы инфузия начиналась с дозы 1000 ЕД/час.

Методика введения нефракционированного гепарина: болюс не более 5000 МЕ с последующей инфузией 15 МЕ/кг/ч., в контрольной группе начальная доза составляла не более 1000 МЕ/ч. Для

в/в дозирования гепарина использовалась стандартная номограмма [6].

*Критериями исключения больных из исследования были:*

1. наличие тяжелой соматической патологии, способной вызвать нарушения свертываемости крови (онкозаболевания, цирроз печени, гемофилия);
2. наличие острой сердечной недостаточности 3–4 класса по Киллип, хронической сердечной недостаточности III–IV ФК NYHA;
3. противопоказания к проведению гепаринотерапии.

Оценивались госпитальные исходы: развитие и сохранение РПС в госпитальном периоде, рецидивы и отдаленные исходы: сохранение стенокардии в течение 6 месяцев после выписки. Клиническая картина оценивалась по следующим критериям: смерть, сохранение симптоматики, реинфаркт, госпитализация в связи с сердечно-сосудистыми событиями, кровотечение (оценивалось по схеме GUSTO для больных ОКС), сохранение стенокардии.

**Результаты и их обсуждение.** Две группы были сопоставимы по основным демографическим и клиническим показателям. Средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп составил  $63,6 \pm 8,18$  и  $64,1 \pm 7,9$  лет, соответственно. Мужчины – 66,7 и 70% ( $p=0,9$ ), ОИМ был диагностирован у 80 и 93,3% ( $p=0,68$ ) больных, соответственно (табл. 1). По частоте сопутствующих заболеваний группы не различались.

Таблица 1

Исходные характеристики

Исходные характеристики	1 группа	2 группа	P
Количество	30	30	
Возраст (в среднем)	67	63,8	0,8
Мужчины	20 (66,7%)	21 (70%)	0,9
Женщины	10 (33,3%)	9 (30%)	0,84
ОКС с элевацией ST	12 (40%)	16 (53,3%)	0,53
ОКС без элевации ST	18 (60%)	14 (46,7%)	0,56
ОИМ при выписке	24 (80%)	28 (93,3%)	0,68
Сахарный диабет	30 (100%)	30 (100%)	1
Хроническая сердечная недостаточность II ФК при выписке	27 (90%)	28 (93,3%)	0,92
Гипертоническая болезнь	25 (83,3%)	22 (73,3%)	0,74
Начальная доза нефракционированного гепарина при инфузии	1200–1500 МЕ/час	1000 МЕ/час	
Масса тела (в среднем)	74,39	86,53	0,61

В связи с тем, что первый забор крови проводился на фоне инфузии гепарина, в обеих группах наблюдался уровень антитромбина III, приближенный к нижней границе нормы (99,3 в основной и 102,4% в контрольной, при норме 80–120%). Однако при 48-часовой вес-зависимой инфузии нефракционированного гепарина в основной группе

уровень антитромбина III значительно повышается на 12,94% ( $p=0,033$ ), а в контрольной на 0,98% ( $p=0,002$ ), что сглаживает различия между группами: 112,15 в основной и 112,53 в контрольной ( $p=0,96$ ) (табл. 2). Среди изученных больных не наблюдалось ни одного случая сердечно-сосудистых происшествий в течение 30 суток.

**Изменение уровня антитромбина III на фоне введения НФГ**

Параметр	Группа 1 n=30			Исход	Группа 2 n=30			Дин
	Исход	Динамика	P (в гр.)	P	Исход	Динамика	P (в гр.)	P
АТ III	99,3±12	112,5±16,53	0,03	0,64	102,45±9,83	112,53±10,09	0,001	0,96

Необходимость применения антикоагулянтов, в частности гепарина, связана с тем, что в процессе тромбообразования одним из ключевых моментов является накопление критической массы тромбина, с участием которого фибриноген превращается в фибрин. Основным естественным ингибитором тромбина является антитромбин III – на него приходится до 75% общей антитромбиновой активности [5]. Но необходимо отметить, что антитромбин III обладает мощным антикоагулянтным действием только в связке с гепарином. Этот комплекс надежно блокирует коагуляционные факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa и калликреин. Кроме влияния на гемокоагуляцию, гепарин оказывает противовоспалительное, антипролиферативное и анальгезирующее действие.

Исследования HEAR, HAPI и CHEAPER продемонстрировали 17% снижение летальности и 22% снижение риска повторного ИМ при лечении гепарином. Тогда же было высказано предположение, что «свежий» тромб имеет более рыхлую структуру и более податлив действию гепарина, чем более старый тромб.

Но С. Marciniak и I. Gockerman наблюдали у 26 больных, получавших гепарин внутривенно, снижение уровня циркулирующего антитромбина III. У всех больных терапия гепарином сопровождалась прогрессирующим снижением и антитромбин

III-связывающей способности и уровня антигенного белка. Концентрация антитромбина III в плазме нормализовалась через несколько дней после прекращения введения гепарина. Эти наблюдения, которые авторы никак не объясняли, не касались больных, получавших низкие дозы гепарина.

Однако, при протяженной во времени, а именно 48-часовой инфузии гепарина, с последующим переходом на подкожное введение, несмотря на наблюдавшееся в первые сутки некоторое снижение уровня антитромбина III (99,3 в основной и 102,4% в контрольной группах, при норме 80–120%), на 7-е сутки регистрируется значимое повышение уровня антитромбина III. Необходимо отметить, что повышение уровня антитромбина III наблюдается на фоне подкожного введения нефракционированного гепарина, в дозе 30 тыс. ЕД/сут.

#### ВЫВОДЫ

Вес-зависимая инфузия нефракционированного гепарина позволяет достигать целевых значений АЧТВ у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом, при этом она не нарушает баланса гепарин-связывающего и гепарин-ингибирующего доменов антитромбина III, поэтому, вес-зависимый подход к дозированию НФГ, без учета пороговой дозировки в 1000 МЕ/ч, является оптимальным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Балуда М.В., Деянов И.И., Тлепшуков И.К. Физиология системы гемостаза. – М., 1995.
2. Баркаган З.С. Патология системы гемостаза. Геморрагические диатезы и синдромы. Тромбофилии. /Патологическая физиология (под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольберга). Руководство для врачей и студентов. 2001.
3. Гаврилов А.О., Гаврилов О. К. Общая гемоагрегатология. Ч. 1; Система агрегатного состояния крови. – М., 2000.
4. Козинец Г.И. Практическая трансфузиология. 2005 г.
5. Abildgaard U. Purification of two progressive antithrombins of human plasma. J Clin Lab Invest. 19. 1967.
6. Hirsh J., Anand S.S., Halperin J.L., Fuster V. Guide to Anticoagulant Therapy: Heparin. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001; 21: e9-e33.



## ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА, ОСЛОЖНИВШИМИ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ИЛИ ХРОНИЧЕСКОГО МИОКАРДИТА

ИРИСОВ Д.Б., ЗАКИРОВ Н.У., КУРБАНОВ Р.Д., КЕВОРКОВА Ю.Г.

Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан

### РЕЗЮМЕ

#### ОЦЕНКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА, ОСЛОЖНИВШИМИ ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА ИЛИ ХРОНИЧЕСКОГО МИОКАРДИТА

Ирисов Д.Б., Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Кеворкова Ю.Г.

Цель настоящего исследования – изучение взаимосвязи выраженности болевого синдрома, оцененного по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у больных с различными нарушениями ритма сердца, осложнившими течение ишемической болезни сердца (ИБС) или хронического миокардита, с некоторыми антропометрическими данными.

В исследование включены 38 пациентов обоих полов (55,3% мужчин): 24 пациента (63,2%) с ИБС. Стенокардией напряжения ФК I–II и 14 пациентов (36,8%) с хроническим миокардитом, средний возраст которых составил  $46,11 \pm 14,9$  лет, рост –  $168,84 \pm 8,96$  см, вес –  $79,05 \pm 14,82$  кг.

В результате анализа выявлено, что у обследованных больных, находящихся на фоне базисной терапии основного заболевания, выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ составила 32% от возможного максимума. Субъективная оценка интенсивности болевых ощущений была выше у пациентов женского пола ( $3,9 \pm 1,8$  vs  $2,7 \pm 1,4$  баллов,  $p < 0,05$ ) и не зависела от основного заболевания, веса и возраста больного.

### SUMMARY

#### ASSESSMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH DIFFERENT CARDIAC RHYTHM DISORDERS, COMPLICATING CORONARY HEART DISEASE OR CHRONIC MYOCARDITIS

Irisov D.B., Zakirov N.U., Kurbanov R.D., Kevorkova J.G.

The aim of this study was to examine the relationship between some anthropometric data and pain syndrome, evaluated by visual analog scale (VAS) in patients with various heart rhythm disorders, complicating coronary heart disease (CHD) or chronic myocarditis.

The study included 38 patients (55,3% male), 24 patients (63,2%) with CHD Angina pectoris I–II FC and 14 patients (36,8%) with chronic myocarditis, whose mean age was  $46,11 \pm 14,9$  years, height –  $168,84 \pm 8,96$  cm, weight –  $79,05 \pm 14,82$  kg.

The analysis revealed that the examined patients on basic therapy of the underlying disease, the severity of pain was 32% of the maximum according to VAS scale. Subjective pain intensity was higher in female patients ( $3,9 \pm 1,8$  vs  $2,7 \pm 1,4$  points  $p < 0,05$ ) and does not depend on the underlying disease, the weight and age of the patient.

### РЕЗЮМЕ

#### ТУРЛИ ХИЛ ЮРАК РИТМИ БУЗИЛИШЛАРИ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН, ЮИК ЁКИ СУРУНКАЛИ МИОКАРДИТ БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА, ОҒРИҚ СИНДРОМИНИ БАҲОЛАШ

Ирисов Д.Б., Закиров Н.У., Курбанов Р.Д., Кеворкова Ю.Г.

Мақсуд тадқиқотнинг мақсади қилиб, турли хил юрак ритми бузилишлари билан асоратланган, юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ёки сурункали миокардит билан ҳасталанган беморларда визуал аналогик шкала ёрдамида, оғриқ синдромини даражасини айрим антропометрик кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини ўрганишга қаратилди.

Текширувда 38 нафар беморлар иштирок этишди (55,3% эркаклар): шулардан 24 (63,2%) нафар бемор ЮИК. Зўриқиш стенокардияси I–II ФС ни ва 14 нафар (36,8%) бемор сурункали миокардитни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши  $46,11 \pm 14,9$  йил, бўйи –  $168,84 \pm 8,96$  см ва оғирлиги –  $79,05 \pm 14,82$  кг ни ташкил этди.

Кузатув давомида шу нарса маълум бўлдики, асосий касалликнинг базис терапиясида бўлган беморларда оғриқ синдромининг даражаси ВАШ шкаласи бўйича ҳисобланганда бўлиши мумкин бўлган максимум кўрсаткичининг 32% ни ташкил этди. Оғриқ синдроми даражаси аёлларда эркакларникига нисбатан кўпроқ эканлиги аниқланди ( $3,9 \pm 1,8$  vs  $2,7 \pm 1,4$  балл,  $p < 0,05$ ) ва бу ҳолат беморларнинг асосий касаллигига, уларнинг тана вазнига ёки ёшига боғлиқ эмаслиги аниқланди.

**Б**оль по определению Международной Ассоциации по изучению боли (The International Association for the Study of Pain – IASP) – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или предполагаемым повреждением тканей, и одновременно реакция ор-

ганизма, мобилизующая различные функциональные системы для его защиты от воздействия патогенного фактора [1].

Болевой синдром входит в клиническую картину огромного числа нозологических единиц. В проблеме изучения боли очень многие вопро-

сы далеки от разрешения, несмотря на солидное количество работ, посвященных исследованиям этого феномена. Существующие в современной практической медицине представления о болевом синдроме базируются, прежде всего, на знаниях о его чисто физиологических механизмах, что, в общем-то, не может объяснить некоторых вопросов [2, 3].

Для количественной оценки выраженности болевого синдрома широко используются различные формы опросников, визуально-аналоговые шкалы и другие методы, основанные на самооценке больным своего состояния. В общей клинической практике эти данные в целом соотносятся с результатами оценки болевой чувствительности пациентов [4].

Данное сообщение является фрагментом совместной научно-исследовательской работы, проводимой сотрудниками Республиканского специализированного центра кардиологии и Института химии растительных веществ по изучению дополнительных, плейотропных эффектов отечественных препаратов, в том числе Аксаритмина: «Экспериментально-клиническая разработка плейотропных свойств оригинальных отечественных импортозамещающих препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний», ГКНТ № И–2012–33.

**Цель настоящего исследования.** Изучение взаимосвязи выраженности болевого синдрома, оцененного по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у больных с различными нарушениями ритма сердца, осложнившими течение ишемической болезни сердца (ИБС) или хронического миокардита, с некоторыми антропометрическими данными.

**Материал и методы.** В исследование включены 38 пациентов обоих полов (21 (55,3%) мужчины) в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст  $46,11 \pm 14,9$  лет). Основным заболеванием у 24

пациентов (63,2%) являлась ИБС. Стенокардия напряжения ФК I–II, у 14 обследуемых (36,8%) диагностирован хронический миокардит. Рост больных колебался от 154 до 190 см (в среднем  $168,84 \pm 8,96$  см), масса тела – от 53 до 130 кг (в среднем  $79,05 \pm 14,82$  кг) (табл. 1).

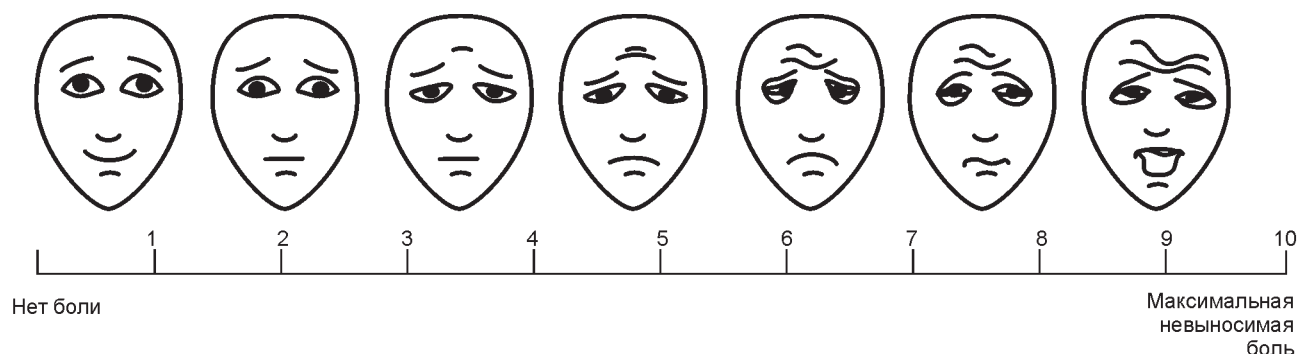
Таблица 1

**Клиническая характеристика больных**

Параметры	Значения
Возраст (лет)	$46,11 \pm 14,9$
Мужчины	21 (55,3%)
Женщины	17 (44,3%)
Рост (см)	$168,84 \pm 8,96$
Вес (кг)	$79,05 \pm 14,82$
ИБС. Стенокардия напряжения ФК I–II	24 (63,2%)
Хронический миокардит	14 (36,8%)
<b>Принимаемые препараты:</b>	
β-блокаторы	12 (37,5%)
Нестероидные противовоспалительные препараты	9 (28,1%)
Триметазидин	3 (9,4%)

**Основные критерии включения в исследование:** наличие различных нарушений ритма сердца и болевого синдрома. **Критерии исключения:** возраст больных до 18 и старше 70 лет, острый инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз, нестабильная стенокардия, стабильная стенокардия напряжения III–IV ФК, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 50%, гипертрофия миокарда ЛЖ, ХСН III–IV ФК по NYHA, синдром слабости синусового узла, АВ-блокада II–III ст., печеночная и почечная недостаточность, сопутствующие болезни в стадии обострения, беременность и лактация, а также прием других антиаритмических препаратов. Оценка болевого синдрома проводилась с помощью субъективной оценки боли по шкале ВАШ на фоне подобранной базисной терапии основного заболевания.

**Шкала ВАШ (Визуально-Аналоговая Шкала)**



Как известно, ВАШ представляет собой прямую линию длиной 10 см, начало которой соответствует отсутствию боли – «боли нет». Конечная точка на шкале отражает мучительную, невыносимую

боль – «нестерпимая боль». Каждый сантиметр на визуальной аналоговой шкале соответствует 1 баллу. Линия может быть как горизонтальной, так и вертикальной. Пациенту предлагается сде-

лать на этой линии отметку, соответствующую интенсивности испытываемой им в данный момент боли. Расстояние между началом линии («нет боли») и сделанной больным отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого [5].

Для оценки характера имеющихся нарушений ритма сердца больным проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру (ХМЭКГ) с помощью системы «CardioSens+» (ХАИ-МЕДИКА, Украина). Характеристика желудочковых НРС (ЖНРС) осуществлялась по классификации Lown-Wolf (1971 г.).

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

#### Результаты исследования и их обсуждение.

На настоящий момент ВАШ—это простая и легко применимая технология, которая является фактически основой для исследования уровня болевых ощущений, поскольку до сих пор не найдены точные физиологические корреляты боли. После тестирования всех больных по шкале ВАШ было установлено, что индивидуальные значения болевой чувствительности колебались в пределах от 1 до 8 баллов, в среднем  $3,2 \pm 1,7$  балла.

Умеренная выраженность болевого синдрома (в среднем  $3,2 \pm 1,7$  балла—32% от возможно-

го максимума в 10 баллов по шкале ВАШ) в группе обследованных больных объясняется тем, что стандартная терапия заболеваний (ИБС. Стенокардия напряжения ФК I–II и хронический миокардит) включала назначение  $\beta$ -блокаторов (37,5%) и НПВС (28,1%). В то же время больные с более выраженным болевым синдромом, характерным для острого миокардита, а также нестабильных состояний не могли быть включены в исследование в связи с тем, что эти состояния являются формальным противопоказанием для назначения антиаритмических препаратов IC класса.

В ходе исследования первоначально оценивалась взаимосвязь интенсивности болевых ощущений и топики НРС. При проведении сравнительного анализа взаимосвязи болевой чувствительности с локализацией эктопического очага на исходном этапе выявлено, что у больных с ЖЭ ( $n=24$ ) и НЖЭ ( $n=14$ ) достоверных различий по уровню болевого синдрома не наблюдалось ( $3,04 \pm 1,85$  vs  $3,36 \pm 2,01$ ,  $p=0,65$ ).

Принимая во внимание широкий диапазон эмоциональной окраски боли представляло интерес изучение половых особенностей болевых ощущений у обследуемых больных. Так, было выявлено, что интенсивность болевого синдрома у женщин была достоверно больше, чем у мужчин ( $3,9 \pm 1,8$  vs  $2,7 \pm 1,4$  баллов,  $p < 0,05$ ). При этом женщины от отличались от мужчин по возрасту, весу, основному диагнозу ( $p > 0,05$ ), в то время как средний рост женщин достоверно уступал росту мужчин ( $162,6 \pm 6,0$  vs  $168,8 \pm 21,8$  см,  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных в зависимости от пола

Параметры	Общая группа	Мужчины (n=21)	Женщины (n=17)	p
Балл по шкале ВАШ	$3,2 \pm 1,7$	$3,9 \pm 1,8$	$2,7 \pm 1,4$	$p < 0,05$
Рост (см)	$166,1 \pm 17,0$	$168,8 \pm 21,8$	$162,6 \pm 6,0$	$p < 0,05$
Возраст (лет)	$46,1 \pm 14,9$	$43,6 \pm 16,1$	$49,2 \pm 13,1$	$p > 0,05$
Вес (кг)	$81,8 \pm 22,3$	$85,5 \pm 25,3$	$76,8 \pm 16,9$	$p > 0,05$
<b>Основной диагноз:</b>				
1. ИБС. Стенокардия напряжения ФК I–II	24 (63,2%)	11	12	$\chi^2=0,653$ $p=0,419$
2. Хронический миокардит	14 (36,8%)	10	5	

Учитывая достоверную разницу в росте и уровне болевой чувствительности у мужчин и женщин, для изучения взаимосвязи индивидуальной болевой чувствительности с величиной роста больные были разделены на квартили. При этом выявлено, что выраженность болевого синдрома у пациентов с ростом более 174 см (верхняя квартиль) была достоверно меньше, чем у пациентов ниже 162 см (нижняя квартиль), составив в среднем  $2,64 \pm 1,12$  и  $4,00 \pm 2,12$  балла, соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Следует отметить, что верхнюю квартиль составили только пациенты мужского пола, а нижнюю—пациенты женского пола. В связи с чем для уточнения самостоятельного вклада параметра

«рост» в субъективную оценку боли пациенты мужского пола также были разделены на квартили. В целом, рост мужчин колебался от 162 до 190 см. Первую (верхнюю) квартиль образовали мужчины с ростом от 180 до 190 см, а нижнюю квартиль—пациенты с ростом от 162 до 166 см.

Установлено, что выраженность болевого синдрома у мужчин с ростом более 180 см (верхняя квартиль) была сопоставима с болевыми ощущениями пациентов ростом ниже 166 см (нижняя квартиль) ( $2,0 \pm 1,10$  vs  $2,67 \pm 1,51$  балла,  $p > 0,05$ ). Следовательно, предположение о самостоятельном вкладе роста в субъективную оценку боли не подтвердилось (табл. 4).

**Сравнительная характеристика верхнего и нижнего квартиля в общей группе**

Параметры	Верхняя квартиль n=12	Нижняя квартиль n=9	p
Балл по шкале ВАШ	2,64±1,12	4,00±2,12	p>0,05
Мужчины	12	0	
Женщины	0	9	
Рост (см)	от 174 до 190 179,4±4,77	от 154 до 160 157,4±2,87	p<0,001
Возраст (лет)	40,8±15,5	51,4±11,03	p>0,05
Вес (кг)	85,6±13,3	72,4±9,67	
<b>Основной диагноз:</b> 1. ИБС. Стенокардия напряжения ФК I–II 2. Хронический миокардит	5 7	7 2	$\chi^2=1,462$ p=0,227

Таблица 4

**Сравнительная характеристика верхнего и нижнего квартиля у мужчин**

Параметры	Верхняя квартиль n=6	Нижняя квартиль n=6	p
Балл по шкале ВАШ	2,0±1,10	2,67±1,51	p>0,05
Рост (см)	(180–190 см) 183,0±4,0	(162–166 см) 164,33±1,51	p<0,001
Возраст (лет)	31,17±15,24	48,17±15,63	p>0,05
Вес (кг)	86,0±13,67	74,67±6,65	p>0,05
<b>Основной диагноз:</b> 1. ИБС. Стенокардия напряжения ФК I–II 2. Хронический миокардит	1 5	4 2	$\chi^2=1,371$ p=0,242

Резюмируя полученные результаты, следует полагать, что болевые ощущения у пациентов с ИБС. Стенокардией напряжения I–II ФК и хроническим миокардитом сопоставимы и не зависят от топологии НРС, антропометрических данных (роста, веса), возраста пациентов, тогда как значимая, более яркая эмоциональная окраска боли присуща женщинам.

### ВЫВОДЫ

1. У больных с различными НРС, осложнившимися течением ИБС или хронического миокардита, и находящихся на фоне базисной терапии основного заболевания, выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ составила 32% от возможного максимума.
2. Выраженность болевого синдрома была выше у пациентов женского пола и не зависела от основного заболевания, веса и возраста больного.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, © 1994 г.
2. Кукушкин М.Л., Решетняк В.К. Механизмы патологической боли. Журнал «Медицина неотложных состояний» 2(21) 2009 г.
3. Кривошапкин А.Л. Физиология боли. Современные концепции и механизмы. Обзор иностранной литературы / А.Л. Кривошапкин // Боль и ее лечение. (<http://www.painstudy.ru/matls/review/fizio.litm>).
4. Современные клинические методы объективной оценки боли. А.В. Гнездилов, М.Л. Кукушкин, А.В. Сыровегин, А.М. Овечкин. Тезисы Российской научно-практической конференции. «Патологическая боль», 14–16 октября 1999 г.
5. Breivik H., Borchgrevink P.C., Allen S.M. et al. Assessment of pain. British Journal of Anaesthesia 2008; 101 (1): 17–24.



## GENETIC ANALYSIS OF THE RELATIONSHIPS BETWEEN CORONARY HEART DISEASE AND THE BLOOD LIPID LEVEL

S.Y. TURSUNOV

*Andijan State Medical Institute, Uzbekistan*

### РЕЗЮМЕ

#### АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕ- НА ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Турсунов С. Ю.

Результаты эпидемиологических и клинико-генетических исследований предполагают, что существует наследственная предрасположенность к ишемическим заболеваниям сердца, а так же его риск-факторы.

В настоящее время одной из значимых областей генетического исследования разнообразных заболеваний, среди них ИБС, является эпидемиологическое и генеалогическое исследования самих этих заболеваний, а также их генетическое взаимодействие с индивидуальными риск-факторами. Такой широкий подход делает его возможным для определения вклада индивидуальных факторов до генезиса этих заболеваний, позволяет оценить степень важности генетических и окружающих компонентов индивидуальных факторов предрасположенности к ИБС.

Цель генетического анализа количественного и качественного населения—определение вклада генетического фактора и факторов окружающей среды в общий вариант исследуемых слоев населения.

Оценка вклада генетических факторов делается подсчетом наследственного индекса ( $h^2$ ), который основан на вычислении коэффициента фенотипичной взаимосвязи между родственниками на данном уровне родства. Наследственный индекс может рассматриваться как индикатор магнитуды вклада генетического фактора к общей вариации данной количественной популяции, или в случае множественных количественных характеристик разнообразию ответственности к данному населению.  $h^2$  индекс выражен процентами или пропорцией. Вклад всех факторов (генетических, а также факторов окружающей среды) к разнообразию данного населения приравнивается к 100%, или 1,0.

Наши исследования выполнялись в 4 стадии:

1. Установление связи между ИБС и его риск-факторами у данного населения (параметры оценки общих эпидемиологических данных).
2. Установка взаимосвязи между родственниками для тех же самых характеристик или различных характеристик.
3. Оценка наследственности характеристик ( $h^2$ ) и генетическая связь между ними.
4. Анализ структуры предрасположенности к ИБС.

В данной работе мы представляем результаты широкого клинико-эпидемиологического изучения ИБС, уровней холестерина и триглицеридов в сыворотке крови среди жителей русской и узбекской национальностей, живущих постоянно в г. Андижане, в равных климатических и географических условиях.

The results of epidemiological and clinical-genealogical studies suggest that there exists a hereditary predispositions for Coronary heart disease (CHD) (7, 15, 17, 19, 20, 21) as well as for its basic risk factors (1, 4, 6, 8–12, 14, 18, 19).

At present, one the promising fields of genetic study of multifactorial diseases, among them also CHD, is comprehensive epidemiological and genealogical research into these diseases themselves as well as into their genetic relations with individual risk factors. Such a comprehensive approach makes it possible to reveal the contribution of individual factors to the genesis of these disease itself permits to assess the degree of importance of genetic and environmental components of individual factors of the predispositions for CHD.

The purpose of genetic analysis of quantitative of qualitative population traits is determination of the contribution of genetic and environmental factors

in the total variation of investigated traits in the population. Assessment of the contribution of genetic factors is made by calculating the heritability index [ $h^2$ ], which is based on calculation of the coefficient of phenotypical correlation [ $r_{pr}$ ] between relatives at a given level of relationship. The heritability index can be interpreted as an indicator of the magnitude of the contribution of genetic factors to the total variation of the given quantitative population trait, or—in case of multifactorial qualitative characteristics—to the variation on the liability to a given population. The  $h^2$  index is expressed in percentages or proportions; the contribution of all factors (genetic as well as environmental ones) to the variation of the given population trait being equal to 100% or 1,0.

Our investigations were carried out in four stages:

Establishment of the correlation ( $r_p$ ) between CHD and its risk factors in the given population (i.e. parametric evaluation of routine epidemiological data).





Establishment of the correlation between relatives for the same characteristics ('the same' correlation-rpr) or different characteristics (cross-correlation-r cr).

Assessment of heritability of characteristics ( $h^2$ ) and genetic correlations between them ( $r_A$ ).

Analysis of the structure of predisposition for IHD ( $R^2$ ). Segregation analysis of IHD in siblings was made by using the simple Weinberg's method (for single assessment).

In this paper, we present the results of comprehensive clinical-genealogical and population-epidemiological study of IHD, the cholesterol (CS) and triglycerides (TG) levels in blood-serum among inhabitants of Russian and Uzbek nationality living permanently in Andizhan in the same climatic and geographical conditions.

**MATERIAL AND METHODS.** A 10% random sample of men ( $n=593$ ), aged 40–59 years, was selected from the registers of voters including all the adult population living in the given district; 505 of them (85,2%) underwent clinical and electrocardiographic examination. Blood-serum lipid level was determined in 411 (81,4%), of whom 278 were Uzbeks and 133 were Russians. In addition, blood-lipid level was determined in 116 subjects with CHD (angina pectoris and post-Infarction atherosclerosis) (72 men and 44 women), in 106 siblings (52 brothers and 54 sisters) and in 99 marital partners of examined persons (34 men and 65 women).

Genealogical investigations were carried out in patients with IHD (men and women) aged 40–59 years, who had been admitted to the district clinical hospital in Andizhan on the basis of World Health Organization diagnostic criteria. Of all marital partners of examined subjects 87,6% reported for screening, and the respective figure for their siblings (aged 40–59 years) was 83%. 11% of the siblings were living at too distant places and could not be therefore reached, and 6% of the siblings did not report for examination.

Determination of IHD and its risk factors in the population and among members of families of examined subjects was carried out according to a uniform programme and standard methods. IHD diagnosis was in all cases based on known criteria recommended by WHO experts, using a standard questionnaire (16) and electrocardiographic findings evaluated according to Minnesota code criteria (I–1; IV–1, 2; V–1, 2; without III-1; VIII–1; VIII–3).

For determining the cholesterol level according to Abell et al. (1) and the triglyceride level according to Carlson (5), fasting blood was drawn at least 12–13 hours after the last food intake. Lipoprotein fractionation was carried out by means of polyacrylamide gel electrophoresis (13).

In the course of the study, part (at least 10%) of the blood-lipid examinations were systematically controlled at the biochemical laboratory of the All-Union Research Centre of Cardiology of the USSR Academy of Sciences, and besides this constant intralaboratory check-ups were performed.

Epidemiological study of IHD incidence among the male population of Andizhan, aged 40–59 years, showed a 11,65% prevalence of IHD.

The correlation in between relatives in IHD liability was calculated according to the known Smith (22) formula, using data on the prevalence of IHD in the population (11,65%) and among siblings aged 40–59 years (29,5%), as well as among marital partners of examined subjects (15,1%).

In order to determine standard population criteria of the «hyperlipoproteinaemia» level among Andizhan inhabitants, a regression analysis was made of data on the CS and TG level distribution in a random population sample.

Among the male population of Uzbek and Russian nationality, aged 40–59 years, in whom IHD prevalence was investigated, the 10% CS threshold level amounted in Uzbeks to 261 mg%, the 5% TG threshold level amounted in Uzbeks to 144 mg% and in Russian to 161 mg%.

Evaluation of phenotypic correlations between CS and TG levels on the one hand and IHD liability on the other hand, and evaluation of phenotypic correlations between relatives according to the same traits (cross correlations) were made using bi-serial correlation coefficients.

**RESULTS AND DISCUSSION.** Investigations have shown that coefficients of correlation between CS and TG in a random sample of the total population were highly significant and amounted to 0,33 in Uzbeks and to 0,25 in Russians. Differences between these 1 coefficients were not statistically significant ( $p>0,31$ ).

The coefficient of phenotypic correlation between the liability to IHD and CS on the one hand, and the coefficient of phenotypic correlation between the liability to IHD and TG on the other hand, calculated as standardized regression coefficients (i.e., the CS and TG level respectively in dependence on the IHD liability) were the following:  $r_p$  (IHD-CS)=0,66,  $r_p$  (IHD-TG)=0,72 in Uzbeks; in Russians, they were:  $r_P$  (IHD-CS)=0,51,  $r_p$  (IHD-TG)=0,5. The differences in correlation coefficients between the Russian and Uzbek populations were not statistically significant.

We further calculated the coefficients of phenotypic correlation between IHD liability and the CS and TG level as an inverse regression coefficients for IHD liability in dependence on the CS and TG level. We carried out this investigation by using data on normal deviations of the mean IHD liability in individual subgroups from the mean IHD liability in the population.

Our results showed that the phenotypic correlation between IHD liability on the one hand and the CS level on the other hand is  $r_p=0,61$ , between IHD and TG:  $r_P=0,64$  (Uzbek and Russian populations taken together). These results can be interpreted in the sense that about 60% of the factors (genetic as well as environmental ones) determining the IHD

liability and the variation of the CS and TG level in the population are common.

We analyzed the structure of this common component by determining the phenotypic correlations

between examined subjects and their siblings as regards the liability to IHD, the total CS and TG level, and by determining the cross correlations between siblings according to the same traits (Table 1).

Table 1

**Phenotypic correlations between ischaemic heart disease (IHD) and cholesterol (CS) and triglyceride (TG) levels in the total population, with intrafamilial direct and cross-correlations between siblings, and assessment of the genetic and environmental components of phenotypic correlations in age group 40–50 years.**

	IHD	CS	TG
IHD	rpR=0,49 ±0,036 h2=0,61±0,1	rp= +0,61 ±0,129 tcr= +0,306±0,18	rP= +0,64 ±0,2 trp= +0,232±0,18
CS	ra= +0,709±0,236 rE= +0,487 ±0,45	rpR= +0,306±0,18 H2=0,52 ±0,2	rP= +0,28 ±0,045 rCR=+0,05 ±0,093
CS	rA= +0,688 ±0,22 re=0,701 ±0,404	rA=0,168±0,315 rE=0,365±0,193	rpR=0,232 ±0,10 H2=0,224 ±0,23

From the Table, it is evident that the coefficients of direct correlation between relatives according to the same traits were the following: for IHD liability  $rpr=0,49$ , for CS:  $rpr=0,38$ , for TG:  $0,232$ . The coefficients and values of the heritability index  $h^2$ , which measure the contribution of genetic factors to the variation of the investigated variables, are in the Table located on the main diagonal from the top left rightwards down. The  $h^2$  values were calculated as the double of the correlation coefficient  $\Gamma_{pr}$  after subtracting  $rps$  (correlation coefficient between marital partners). Since husband and wife are not relatives in the genetic sense, correlation, between them can be explained by common factors of family environment. We viewed the correlation between marital partners as a contribution of intra-familial environmental factors to the total resemblance of relatives according to individual traits.

Above the main diagonal there are in the Table the phenotypical correlation coefficients between traits (IHD-CS, IHD-TG, CS-TG), found in a random sample of the total population, and coefficients of cross correlation ( $r_{cr}$ ) between relatives according to the same traits.

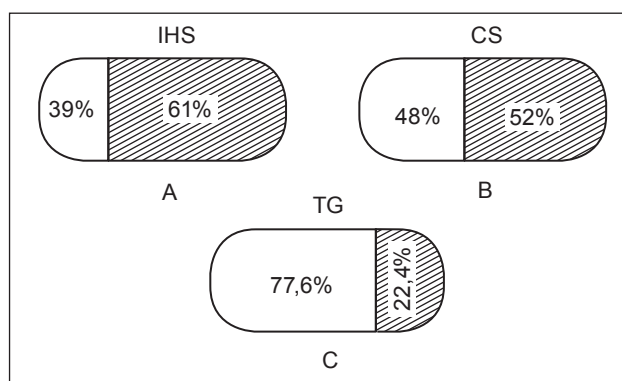
On the basis of the coefficients of «the same» ( $rpr$ ) and cross ( $r_{cr}$ ) phenotypical correlations between relatives we obtained coefficients of genetic correlation ( $r_A$ ) between IHD liability and the CS and TG variation. These coefficients are situated below the main diagonal of the Table.

A common genetic component can be regarded as proven at least for IHD-CS and IHD-TG: the coefficient of genetic correlation between IHD liability and CS amounts to  $0,709$ , the lower value being  $0,24$ , the coefficient of genetic correlation between IHD and TG amounts to  $0,688$ , its lower value being at least  $0,25$ . On the other hand, the common component of genetic factors CS-TG ( $r_a=0,168$ ) does not differ from zero.

Correlations expressing the influence of environmental factors, common to the studied traits

were the following: for IHD-CS  $r_e=0,487+0,45$ , for IHD-TG  $r_e=0,70+0,404$ , for CS-TG  $r_e=0,365+0-193$ . All the coefficients of environmental correlation were statistically not significant, which was evidently connected with a great statistical error of these data.

Fig. 1. Relative contribution of genetic and environmental factors to the determination of liability to ischaemic heart disease (A) and of cholesterol (B) and triglyceride (C) levels (Hatched parts – genetic factors, empty parts – environmental factors)



Thus, our material makes it possible not only to assess the contribution of genetic ( $h^2$ ) and environmental ( $e^2$ ) factors to the variation of the investigated traits, but to investigate, on the basis of correlations between these characteristics, also quantitatively the structure of relations existing between them.

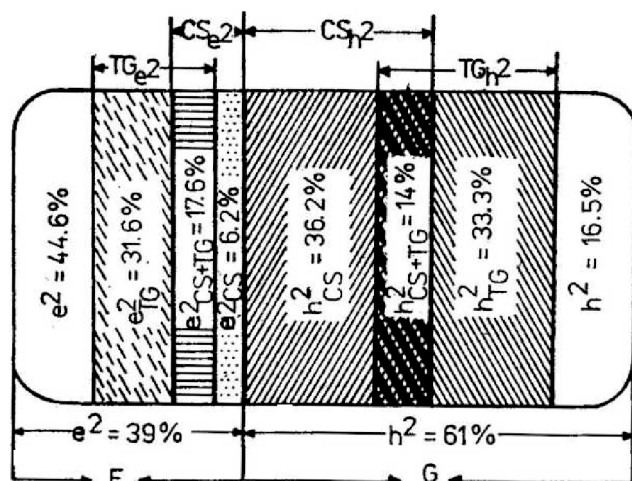
The area of individual parts in Fig. 1 expresses the number of genetic and environmental factors determining IHD, CS and TG, representing the contribution of genetic ( $h^2$ ) and environmental ( $e^2$ ) factors to the total variation of each of the given 3 traits.

The total area depicted in Fig. 2 corresponds to the total variation of IHD liability in the investigated population, and the individual sectors in this figure show by their area the contribution of individual factors

of CS and TG variability to the overall variation of IHD. As can be seen, about 36,2% of the genetic part of the IHD variation consists of genes controlling the CS level, and 33,3% are made up of genes controlling the TG level. At the same time, 14% of the variation of IHD liability is determined by genes controlling both the CS and the TG level.

As regards the contribution of environmental factors ( $e^2$ ) to the variation in IHD liability, Fig. 2 shows that 31,6% of the total IHD variation is mediated by the influence of environmental factors on the TG level, 6,2% by their influence on both CS and TG level.

Fig. 2. Relative contribution of individual factors to the determination of the variance of ischaemic heart disease liability in the examined population, in terms of environmental and genetic components of cholesterol and triglyceride levels (E – environmental, G – genetic component. See also legends to Fig. 1 and text)



The data contained in Fig. 2 can be summed up in the sense that genetic factors determine the IHD liability slightly more through their action on the CS level (36,2 + 14=50,2%) than through their action on the TG level (33,3+14=47,3%); on the other hand, environmental factors influence the IHD liability more through their action on TG than on CS.

However, it should be pointed out that the above-given evaluation is exposed to a considerable risk of errors, so that it cannot be regarded as a reliable estimate of the structure of predisposition for IHD. This applies especially to the structure of the environmental factor, since the indicators of environmental correlation ( $r_e$ ), on the basis of which the structure of environmental factors is analysed, are calculated from 4 independent indices ( $r_p$ ,  $h^2_x$ ,  $h^2_{yT}$ ,  $r_A$ ), the errors of which cumulate. That is why 95% confidence intervals for the environmental component of predisposition for IHD are considerably broad and fluctuate within a range from 0 to 100% both for CS as well as for TG. It is therefore not yet possible to present a statistically reliable evaluation of the structure of environmental factors of IHD in terms of environmental factors determining the CS and TG level.

The results of our investigation show that comprehensive genetic analysis of multifactorial diseases can help understand the mechanisms of action of hereditary predisposition and to comprehend the relationships between different pathogenetically important factors – biochemical, physiological and environmental ones.

In planning studies of this kind, researchers usually use as variables characteristics based on epidemiological data. It must be pointed out that genetic analysis of these factors, resulting in a quantitative assessment of the structure of relationships found in epidemiological studies, sometimes permits to reveal such interrelationships between variables which in the course of epidemiological investigations can remain unnoticed. In case of the absence of phenotypical correlations between investigated traits, genetic analysis can in principle reveal the presence of positive or negative cross-correlations between relatives, which signals the presence of genetic factors common to 2 traits. Thus, the existence of such hidden mutual relationships between factors can be revealed only by means of genetic analysis.

A comprehensive approach to study of the etiology and pathogenesis of multifactorial diseases, using genetic analysis of a greater number of factors including those whose epidemiological importance is as yet unclear, can be consequently very useful.

**ZUSAMMENFASSUNG:** Die Resultate klinisch-experimentellen Untersuchung Prävalenz ischämischen Herzkrankheit (IHK), des Blutcholesterolspiegels (CS) und Triglyzeriden (TG) in Zufallsauswahl männlichen Bevölkerung im Alter von 40–59 Jahren ( $n=593$ ) Stadt Andizhan in Usbekischen haben folgende Korrelationskoeffizienten zwischen den genannten Variablen gezeigt: IHK-CS:  $r_p=0,61$ , IHK-TG: 0,64, CS-TG: 0,28. Diese Befunde deuten die Existenz bestimmter genetischer und/o Umweltfaktoren an, welche den obengeführten Merkmalenpaaren gemeinsam sind. Die genetische Analyse Struktur gemeinsamen Elementen für IHK, CS und TG hat gezeigt, dass genetische Bestandteil des IHK-Risikos aus den Faktoren besteht, die CS-Spiegel zu 50,2% und die TG-Spiegel zu 47,3% determinieren, Bezüglich des Einflusses Umweltfaktoren auf das IHK-Risiko, hat die statistische Analyse bis heute keine verlässlichen Ergebnisse hervorgebracht.

**RESUME:** Les résultats d'une recherche Clinique – expérimental de la cardiopathie ischémique (CPI), du niveau de cholestérol (CS) et de celui des triglycérides (TG) dans un échantillon choisi au hasard parmi la population masculine de la ville d'Andijan dans la République socialiste soviétique ouzbéque, groupe d'âge 40–59 ans, ( $n=593$ ) ont montré les rapports de corrélation suivants entre les variables mentionnées: CPI – CS:  $r_p=0,61$ , CPI–TG: 0,64, CS–TG: 0,23. Ces résultats indiquent l'existence de certains facteurs – génétiques et/ou environnementaux – communs aux



paires d'indices mentionnes. L'analyse genetique de la structure des elements communs pour CPI, CS et TG a montre que la composante genetique du risque de CPI consiste de facteurs qui determinent le niveau

CS de 50,2 p. c., et le niveau TG de 47,3 p. c. Quant a l'influence des facteurs de l'environnement sur le risque de CPI, l'analyse statistique n'a jusqu'ici abouti a aucun resultat fiable.

## REFERENCES

1. Abell, L.L., Levy, B.B., Kendall, F.E., Brodie, B.B.: A simplified method for estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity. *J. Biol. Chem.* 195 : 351, 1952.
2. Aro, A.: Serum lipids and lipoproteins in first degree relatives of young survivors of myocardial infarction. *Acta med. scand. Suppl.* 533, 1973.
3. Boman, H., Ott, J., Hazzard, W.R., Albers, J.J., Cooper, M.N., Motulsky, A.G.: Familial hyperlipidemia in 95 randomly ascertained hyperlipidemic men. *Clin. Genet.* 13: 108, 1978.
4. Borresen, A.L., Berg, K., Hames, C., Wetterberg, I.: Genetic influence on the high density lipoprotein (HDL) level in human serum. *Clyn. Genet.* 13:109, 1978.
5. Carlson, L.A.: *J. Atheroscl. Res.* 3: 334, 1963.
6. Davidenkova, E.F., Liberman, I.S.: Genetika sakharnogo diabeta. *Vestn. Akad. med. Nauk SSSR* No. 1: 78, 1970.
7. Epstein, F.H.: Coronary heart disease epidemiology revisited. Clinical and community aspect. *Circulation* 48: 184, 1973.
8. Feinleib, M., Garrison, R.J., Fabsitz, R. et al.: The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors methodology and summary of results. *Amer. J. Epidemiol.* 106: 284, 1977.
9. Fredrickson, D.S., Lees, R.S.: A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation* 31: 321, 1965.
10. Fredicksen, D.S., Levy, K.L., Lees, H.C.: **New Engl. J. Med.** 276:148, 1967.
11. Gaertner, U.: Homozygote familiare HypercholesterinSmie. Pathophysiologie und genetische Kontrolle des Cholesterinstoffwechsels. *Med. Klin.* 73: 849, 1978.
12. Goldstein, L.L., Hazzard, W.R., Schrott, H.G. Motulsky, A.G., Biberman, E.L.: Hyperlipidemia in coronary heart disease. 2. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder—combined hyperlipidemia. *J. clin. Invest.* 52:1544, 1973.
13. Klimov, A.N.: Giperlipoproteidemiya i ee rol' v patogeneze ateroskleroza. *Pat. Fiziol. eks. Ter.* 16 (5): 3, 1972.
14. Koshechkin, V.A., Trbnnikov, V.I. et al.: **Kholesterin, triglitseridy i alfa-kholesterin plazmy krovi** kak «markery» nasledstvennogo predispozheniya k IBS. In: Tezisy XIX Mezhdunarodnogo geneticheskogo kongressa, II. Moskva 1978, 341.
15. Metelitsa, V.I., Mazur, I.A.: Epidemiologiya i profilaktika ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Medsina, Moskva* 1976.
16. Rose, G.A.: The diagnosis of ischaemic heart pain and intermittenet claudication in field surveys. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 27: 645, 1962.
17. Ryvkin, I.A., Ignatova, L.N.: Genetika gipertonicheskoi bolezni i ateroskleroza. In: *Voprosy meditsinskoi genetiki.* Meditsina, Moskva 1974, 32.
18. Salakhidinov, A.: Pokazateli lipidnogo obmena, svertyvaiushchei i protivosverty-vaiushchei sistem krovi u bliznetsov. *Cand. Thesis, Moskva* 1975.
19. Sbkhvatsabaya, I.K. et al.: Epidemiologiya serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Medsina, Moskva* 1977.
20. Sbkvatsabaya, I.K., Ryvkin, I.A.: Genetika ateroskleroza. *Ter. Arkh.* 47 (7): 8, 1975.
21. Slack, J.: The genetic contribution to coronary heart disease through lipoprotein concentrations. *Postgrad. med. J.* 51, Suppl. 8: 27, 1975.
22. Smith, C.: Concordance in twins: methods and interpretation. *Amer. J. hum. Genet.* 26: 454, 1974.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ И ЭЭГ-НАРУШЕНИЙ  
У БОЛЬНЫХ АГ С ЦВО ПОД ВЛИЯНИЕМ САРТАНОВ И БЕТА-БЛОКАТОРОВ****ХОДЖАЕВ А.И., РАХИМОВА Н.А., АБДУСАТТАРОВ У.А.***Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан***РЕЗЮМЕ****СРАВНИТЕЛЬНАЯ ДИНАМИКА КОГНИТИВНЫХ И ЭЭГ-НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ АГ С ЦВО ПОД  
ВЛИЯНИЕМ САРТАНОВ И БЕТА-БЛОКАТОРОВ***Ходжаев А.И., Рахимова Н.А., Абдусаттаров У.А.*

В статье приводятся результаты сравнительного, 3-х месячного исследования двух групп больных по 25 человек с цереброваскулярными осложнениями (ЦВО) гипертонической болезни. При этом сравниваются результаты нейропсихологического и нейрофизиологического обследования между больными, применяющими Вальсартан и карведилол в качестве основных гипотензивных средств. Показано, что по данным теста MMSE у 50% исследуемых были выявлены субъективные нейропсихологические данные. Исходя из этого, можно предположить, что симптомы деменции у больных АГ могут протекать длительно и скрытно. Поэтому рекомендуется, что каждый больной с АГ должен подвергаться детальному нейропсихологическому обследованию. Результаты лечения показали равнозначную гипотензивную эффективность испытуемых препаратов, вместе с тем Вальсартан оказывал сравнительно широкое влияние на динамику когнитивных функций, подтвержденных данными ЭЭГ.

**РЕЗЮМЕ****САРТАНЛАР ВА БЕТА БЛОКАТОРЛАРНИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР АСОРАТИ БОР АГ ЛИК БЕМОРЛАР-  
НИНГ КОГНИТИВ ВА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИК ФУНКЦИЯЛАРИГА ТАЪСИРИ ҲАҚИДА***А.И. Ходжаев, Н.А. Рахимова, У. Абдусаттаров**Республика Ихтисослаштирилган Кардиология Маркази Тошкент, Ўзбекистон.*

Мақолада турли цереброваскуляр асоратлари (ЦВА) мавжуд бўлган ҳар бири 25 нафардан иборат 2 гуруҳ ҳафақонлик беморларнинг 3 ойлик кузатув натижалари берилган. Хусусан Вальсартан ва карведилол билан даволанувчи гуруҳ орасидаги олинган натижалар акс эттирилган. Икала гуруҳ солиштирилганда MMSE тестлари бўйича ўтказилган 50% беморларда субъектив шикоятлар аниқланди, демак узоқ деменция аломатлари вақт давомида яширин ҳолда кечиши мумкин. Шунинг учун ҳар бир АГлик беморни нейропсихологик текширувлардан ўтишига алоҳида эътибор берилиши лозим. Даволаш натижалари 2-ла гуруҳда ҳам гипотензив таъсири юкори бўлганини кўрсатган, шу билан бир қаторда Вальсартан когнитив бузилишларга кенгрок таъсир қилиши кўрсатиб берилган.

**SUMMARY****COMPARATIVE DYNAMICS OF EEG AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH  
CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS INFLUENCED SARTANS AND BETA BLOCKERS***A.I. Khodjaev, N.A. Rakhimova, U.A. Abdusattarov*

The article presents the results of comparative, 3-month study, 2 groups of patients by 25 people, consisting of cerebrovascular complications (CVC) of hypertension. In this case, compares the results of neuropsychological and neurophysiological examinations between patients treated with valsartan and carvedilol as the main antihypertensive drugs. It is shown that all investigated, 50% were detected MMSI subjective data. On this basis, it can be assumed that the symptoms of dementia in patients with hypertension can occur long and secretive. It is therefore recommended that each patient with hypertension should receive a thorough neuropsychological examination. The results of treatment showed an equivalent antihypertensive efficacy of test drugs at the same time valsartan, has a relatively broad impact on the dynamics of cognitive function.

**Л**итературные сведения и наши собственные данные показывают, что у больных ГБ с ЦВО наряду с органической неврологической симптоматикой все чаще встречаются и когнитивные [1, 2, 3, 5, 6].

**Цель работы.** Весьма актуальным является оценка не только неврологической, но и нейропсихологической эффективности комплекса препаратов, применяемых с целью оптимизации лечебного процесса [8, 9].

Настоящее сообщение касается изучения динамики когнитивных и ЭЭГ-нарушений у 50 больных ГБ с ЦВО.

**Материал и методы исследования.** В исследовании приняли участие 50 пациентов с ГБ со степенью АГ 1–3, из них 58% мужчин и 42% женщин (средний возраст – 51,5 ± 8,6 года).

Неврологические расстройства оценивались согласно рекомендации Е.В. Шмидта и Г.А. Максудова (1985) (8). Диагноз ГБ выставлялся на основании критериев ВОЗ (2010). Диагностика когнитивных расстройств проводилась с использованием таких шкал, как: Краткая шкала оценки психического статуса-MMSE, тест рисование часов, проба Шульце, Запись ЭЭГ проводилась на

16-канальном компьютерном электроэнцефалографе Neurocom Standart (ХАИ-Медика, Украина). Интерпретацию полученных данных проводили согласно рекомендациям М.А. Ронкина и Л.Р. Зенкова (2004 г.) (4)

Больные по лечебному вмешательству были разделены на две группы, равнозначные по возрасту и основным показателям исходных результатов нейропсихологического и нейрофизиологического исследования, но отличались по приему ведущего гипотензивного препарата. В первой группе назначался Вальсартан в среднесуточной дозе 130 мг. Больные также получали второй гипотензивный препарат Индап без титрования, в дозе 2,5 мг/с, а также базисную терапию в виде клопидогреля, аторвостатина, церебровасоактивного препарата–нимодипина по стандартным дозировкам. Вторая группа отличалась тем, что вместо Вальсартана в качестве основного гипотензивного препарата использовался  $\beta$ -блокатор–Карведилол (Кардирем).

Пациенты АГ с ХЦВО (хронические цереброваскулярные осложнения) классифицировались следующим образом: I подгруппа – больные с

начальными проявлениями нарушения мозгового кровообращения (НПНМК) – (16%). II подгруппа–больные с диагнозом Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ 1)–21 (42%), III подгруппа ДЭ2–13 (26%), IV подгруппа–больные с диагнозом дисциркуляторная энцефалопатия II с преходящими нарушениями мозгового кровообращения–ДЭ2 с ПНМК–8 (16%)

#### Результаты исследования и их обсуждение.

Проведенные нами исследования показали, что субъективные неврологические и когнитивные расстройства проявлялись в виде следующих жалоб: головные боли (86%), нарушение сна (64%), эмоциональная лабильность (70%), головокружение (25%), снижение памяти и внимания (50%).

При сравнении двух групп можно отметить, что наиболее чаще выявлялась патология по данным теста MMSE. Так, в первой группе (вальсартан) по сравнению со второй (карведилол) показатели УКР достоверно выросли на 2 балла, тогда как в группе карведилола на 1 балл. В то же время в обеих подгруппах у больных с ДЭ2 показатели легкой деменции регрессировали, либо остались без существенной динамики (табл. 1, 2).

Таблица 1

Динамика показателей нейропсихологического тестирования MMSE в баллах у больных I группы

	Норма		УКР		Деменция легкой степени	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НПНМК	28,8 ± 0,98	29,1 ± 0,83	26,5 ± 0,5	–	–	–
ДЭ 1	28,8 ± 0,83	29,2 ± 0,72	26,0 ± 0,63	26,7 ± 0,47	23,0 ± 0	–
ДЭ 2	28,5 ± 0,5	28,9 ± 0,64	25,7 ± 0,89	26,5 ± 0,5	22,6 ± 0,49	23,0 ± 0
ДЭ с ПНМК	–	–	25,3 ± 0,83	26,4 ± 0,8	–	–

Таблица 2

Динамика показателей нейропсихологического тестирования MMSE в баллах у больных II группы

	Норма		УКР		Деменция легкой степени	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
НПНМК	28 ± 1,0	–	–	27,0 ± 1,7	–	–
ДЭ 1	26,5 ± 1,8	–	–	27,1 ± 2,5	–	–
ДЭ 2	28,5 ± 0,5	28,9 ± 0,64	24,7 ± 0,89	26,5 ± 0,5	23,0 ± 0	23,0 ± 0
ДЭ с ПНМК	–	–	25,6 ± 0,83	27,2 ± 0,8	–	–

Как видно из приведенных таблиц, из 50 больных у 23 (46%) были выявлены умеренные когнитивные расстройства, нарушения памяти и внимания, носящие функциональный характер, а у 3 (6%) больных–признаки когнитивных нарушений в виде легкой деменции.

Что касается данных пробы Шульте, то при сравнении двух групп можно отметить, что у больных в группе карведилол показатели времени, затраченного на отыскание чисел, были менее 40 секунд у 24%, тогда как у больных из группы Вальсартан эти показатели составили 32%. Нарушения выполнения пробы по типу повышенной истощаемости в группе Вальсартана–60%, а в группе карведилола составили 48%. Что касается запоздалой вработываемости, то они были выявлены в I группе – у 8%, а во II – у 28% пациентов.

По динамике показателей Теста рисования часов в обеих группах у больных в подгруппе с ДЭ1 норма выросла до 5 больных, а с когнитивными нарушениями уменьшилась с 3 до 1. Также в первой группе у больных с ДЭ2 норма возросла с 1 больного до 7. Таким образом, у больных в группе вальсартан 44% составили лица, набравшие 8 баллов и ниже. В то же время у больных в группе карведилол этот показатель составил всего лишь 16% пациентов, набравших 8 баллов и ниже.

Данные нейропсихологических исследований верифицировались результатами ЭЭГ. Прежде всего необходимо отметить, что согласно литературным данным, патологическая биоэлектрическая активность головного мозга разделяется на две группы: диффузные (общемозговые) и оча-



говые ЭЭГ-изменения. Выделяются три степени диффузной общемозговой ЭЭГ-патологии: легкие, умеренные, выраженные. Интерпретируя показатели ЭЭГ в целом, надо отметить, что у всех на-

блюдаемых нами больных были патологические изменения. Причем у 20% больных были выявлены очаговые изменения. Это были больные с ДЭ с ПНМК (табл. 3, 4).

Таблица 3

Динамика показателей ЭЭГ в I группе

Показатели:	Норма		Диффузные ЭЭГ-изменения						Очаговые изменения	
			Легкие		Умеренные		Выраженные			
Этап исследования	число больных	%	число больных	%	число больных	%	число больных	%	число больных	%
Исходный	–	–	2	8	11	44	10	40	2	8
Динамика	3	12	10	40	8	32	4	16	–	–

Таблица 4

Динамика показателей ЭЭГ во II группе

Показатели:	Норма		Диффузные ЭЭГ-изменения						Очаговые изменения	
			Легкие		Умеренные		Выраженные			
Этап исследования	число больных	%	число больных	%	число больных	%	число больных	%	число больных	%
Исходный	–	–	8	32	12	48	2	8	3	12
Динамика	3	12	14	56	8	32	–	–	–	–

Как видно из табл. 3, 4, в обеих группах по истечении 3-х месячного курса лечения показатели ЭЭГ улучшились. Вместе с тем, в группе карведилола полностью регрессировали выраженные ЭЭГ-изменения, в группе Вальсартана этот вид патологии сохранился у 16% больных. Относительно динамики других показателей межгрупповая достоверность не достигнута.

Что касается связи ЭЭГ-изменений с когнитивными нарушениями, то можно отметить следующее: у большей части больных с умеренными интеллектуально-мнестическими нарушениями выявлялись умеренные и выраженные степени нарушения биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга ( $p < 0,3$ ) (1,2).

### ВЫВОДЫ

Таким образом, можно заключить, что у больных АГ ЦВО проявляются нейропсихологическими расстройствами различной степени выраженности, подтверждаемые электроэнцефалографически.

Касаясь динамики когнитивных нарушений, нужно отметить, что в первой группе по сравнению со второй группой результаты данных MMSE и Т. Шульте были достоверно выше, чем в группе получавших в качестве гипотензивного препарата, кардирем, что подтверждается данными и других авторов (5). Скорее всего такой эффект лечения

связан не только с гипотензивными свойствами препарата Вальсартан, но и с прямым нейропротекторным воздействием на нейроны и эндотелий мозговых сосудов. В то же время необходимо отметить, что у больных во второй группе данные Теста на рисование часов были лучше по сравнению с первой группой.

Касаясь ЭЭГ-данных, необходимо отметить, что до лечения нормальная электроэнцефалография не была зафиксирована ни у одного больного. В динамике нормальная ЭЭГ появилась в обеих группах у 12% пролеченных. Частота выявления выраженных признаков нарушения БЭА головного мозга снизилась с 40 до 16% в первой группе, а во второй группе регрессировали полностью. Очаговые изменения регрессировали полностью в обеих группах. По-видимому, в положительную динамику функциональной и интеллектуально-мнестической активности свою лепту вносит нимодипин–антагонист кальция, обладающий не только вазодилатирующим, но и нейропротекторным эффектом. Кроме того, клопидогрел обладает свойствами улучшать микроциркуляцию головного мозга.

Однако, необходимо иметь в виду, что названные препараты использовались в обеих группах. Поэтому сартаны и бета-блокаторы должны назначаться дифференцированно, о чем было сказано выше.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гуревич М.А. Проблема когнитивных расстройств и мозгового инсульта в кардиологической практике. *Consilium medicum* 2006; 5 (8): 42–46.
2. Захаров В.В. Возрастные когнитивные нарушения. М. – 2004., стр. 168–175.
3. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: методическое пособие. Москва, 2005., стр. 3.
4. М.А. Ронкина и Л.П. Зенкова (2004 г.) Электроэнцефалография.

5. Киселев А.Р., Гриднев В.И., Караваев А.С., Посенкова О.М., Шварц В.А., Пономаренко В.И., Прохоров М.Д., Безручко Б.П. Влияние карведилола и метопролола на функциональные взаимодействия механизмов вегетативной регуляции сердца и микроциркуляции крови у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2009; №3.
6. Конради А.О. Антигипертензивная терапия в профилактике и коррекции когнитивных расстройств // Артер. Гипер. 2005. Т. 11. № 3. С. 160–163.
7. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. – М.: Academia, 2003 г. Стр. 168–175.
8. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. 1985, с. 1281–1288.
9. Ancelin M.L., de Roquefeuil G. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning, and depressive symptomatology in the elderly // Br.J. Psychiatry, 2001, Vol. 178, P. 102–111.

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

*ХОШИМОВ Ш.У., АХМЕДОВА Ш.С., БЕКМЕТОВА Ф.М., ТРИГУЛОВА Р.Х., ШЕК А.Б., КУРБАНОВ Р.Д.*

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

### РЕЗЮМЕ

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

*Хошимов Ш.У., Ахмедова Ш.С., Бекметова Ф.М., Тригулова Р.Х., Шек А.Б., Курбанов Р.Д.*

Проведено сравнительное изучение эффективности препарата Курцетин при раздельном и комбинированном применении со статинами у 136 больных стабильной стенокардией напряжения с помощью оценки параметров липидного, углеводного обмена, маркера воспаления – вчСРБ, систолической и диастолической функции ЛЖ с дуплексным сканированием сонных артерий. Больные были распределены на 3 группы, в зависимости от принимаемого препарата, т.е. монотерапия Курцетином, Курцетин в комбинации с Симвастатином и Симвастатин на фоне базисной терапии ИБС. Больные первой группы (n=31) принимали Курцетин, во вторую группу вошли 60 пациентов, принимавших Курцетин со Симвастатином, и третью группу составили 45 больных, принимавших Симвастатин. Снижение ОХС, ХС ЛПНП в равной степени зарегистрировано в подгруппах моно- и комбинированного назначения Симвастатина. Снижение уровня ТГ наблюдалось во всех подгруппах моно- и комбинированного применения Курцетина. Снижение показателя вч-СРБ отмечено у пациентов всех подгрупп, но более значимое снижение отмечено в подгруппе моно- и комбинированного применения с Симвастатином.

### SUMMARY

#### COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY OF KURCETINE AND SIMVASTATINE AT STABLE ANGINA PATIENTS

*Hashimov Sh.U., Ahmedova Sh.S., Bekmetova F.M., Trigulova R.H., Shek A.B., Kurbanov R.D.*

Comparative study of efficacy of kurcetine was performed at the separate and combined therapy with simvastatine at 136 stable angina patients, by means of an estimation of parameters lipid, carbohydrate status and an inflammation marker high sensitivity C-reactive protein, evaluation of systolic and diastolic function, duplex scanning of carotids. Patients have been distributed on 3 groups, depending on an accepted preparation: monotherapy with kurcetine (I groupe, n=31), kurcetine in a combination with simvastatine (II, n=60), and simvastatine alone (III, n=45). Decrease of total and LDL cholesterol level was equally registered in subgroups mono- and the combined therapy with simvastatine. Decrease of triglycerides level was observed in all subgroups mono- and combined therapy with kurcetine. Decrease of inflammation marker high sensitivity C-reactive protein was observed at patients of all subgroups, but more significant decrease was noted in a subgroup of mono- and and combined therapy with simvastatine.

Несмотря на современные стандарты терапии – достижение целевых уровней артериального давления, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и глюкозы крови, у

большинства больных ишемической болезнью сердца (ИБС) сохраняется значимый остаточный риск развития макрососудистых осложнений. Для снижения остаточного риска осложнений в США и





странах Западной Европы предпринимаются программы создания новых суперстатинов–многоцелевых модуляторов нарушений липидного обмена, к числу которых относятся розувастатин и питавастатин. Но, к сожалению, обратной стороной их расширенного использования является увеличение побочных эффектов, связанных с токсическим влиянием на печень и мышцы. Проблема снижения остаточного риска сосудистых осложнений является целью многих научных исследований. В решении этих вопросов определенное внимание уделяется возможностям усиления плеiotропных эффектов статинов, в частности воздействию на маркеры воспаления для снижения ранимости атеросклеротической бляшки [1].

Разработка модуляторов липидного обмена из растительной флоры представляется наиболее безопасной альтернативой. Наиболее интенсивно в последние годы разрабатывались флавоноиды, обладающие многоцелевым антиоксидантным, противовоспалительным и сосудистым действием, с незначительным гиполлипидемическим эффектом, т.е. способными влиять на активность естественных защитных механизмов. В Уз КФИТИ им. акад. Султанова АН РУз создан принципиально новый липидмодифицирующий препарат Курцетин, представляющий смесь флавоноида кверцетина из софоры японской и куркуминоидов.

**Цель исследования.** Сравнительное изучение эффективности нового отечественного препарата Курцетин при раздельном и комбинированном применении с Симвастатином у больных стабильной стенокардией напряжения.

**Материал и методы.** Обследованы 136 пациентов с диагнозом ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III функционального класса (ФК) по классификации Канадского общества кардиологов [2].

**Критерии исключения:** острый инфаркт миокарда (ИМ), перенесенный менее чем 3 месяца назад, сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа) в стадии декомпенсации; больные с тяжелыми формами сердечной недостаточности (СН) III–IV ФК; сложными нарушениями ритма сердца; тяжелыми нарушениями функции печени, почек; отказ больного участвовать в исследовании.

Средний возраст больных составил  $58,6 \pm 8,3$  лет, из них у 21 (15,4%) зарегистрирован ИМ в анамнезе, длительность течения ИБС  $4,0 \pm 2,7$  года, количество больных СД 2 типа – 22 (16,2%). Больные были распределены на 3 группы в зависимости от принимаемого препарата. Больные первой группы ( $n=31$ ) принимали Курцетин (К), во вторую группу вошли 60 пациентов, принимавших Курцетин в комбинации с Симвастатином (К+С), средняя суточная доза Симвастатина в этой группе составила  $12,7 \pm 4,7$  мг и третью группу составили 45 больных, принимавших Симвастатин–(И), средняя суточная доза составила  $17,4 \pm 7,0$  мг.

**Исследование включало:** стационарный этап (9–10 дней) и этапы амбулаторного наблюдения после выписки больного из стационара (2–4 ме-

сяца). На стационарном этапе у больного в день поступления регистрировали данные анамнеза (факторы риска, динамика болевого синдрома за неделю), клинико-гемодинамические показатели (частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление), ЭКГ покоя в 12 отведениях, клинические анализы. На второй день оценивались: биохимические анализы (параметры липидного, углеводного обмена, апо-липопротеины А и В, маркеры воспаления), эхокардиографическое исследование с оценкой параметров систолической и диастолической функции ЛЖ и дуплексным сканированием сонных артерий.

**Содержание липидов, аполипопротеинов А–I, В** определяли на биохимическом анализаторе «Daytona» (RANDOX, Великобритания) с помощью метода иммунотурбидиметрии, с использованием моноспецифических антител к человеческому апо-В. Рассчитывали соотношение апо-В/апо-АI. Значение коэффициента считали нормальным при величине соотношения  $< 1,0$ .

**Концентрация вЧС-реактивного белка** определялась высокочувствительным методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на аппарате «Daytona» (RANDOX, Великобритания).

**Электрокардиографическое исследование** в 12 стандартных отведениях проводилось стандартным методом на 6-канальном ЭКГ-комплексе «CardioLab» (Украина).

**Ультразвуковое исследование сердца** проводили на ультразвуковом аппарате «АЛОКА–Multi View» (Япония).

С помощью **ультразвукового исследования сонных артерий** определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии (ОСА) путем сканирования в В-режиме цветным доплеровским картированием потока на ультразвуковой системе «АЛОКА–Multi View» (Япония) линейным датчиком с частотой 7 МГц. Для измерения КИМ (мм) использовали изображение ОСА в продольном сечении в дистальной трети.

Все пациенты принимали базисную терапию, включающую антиагреганты, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, при необходимости антагонисты кальция (31,6% больных) и нитраты (53%).

При проведении статистического анализа полученных данных использованы возможности электронных таблиц Microsoft Excel и пакета статистического анализа Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $P$ ) при проверке нормальности распределения стандартными методами. Если распределение изучаемых переменных отличалось от нормального, применяли непараметрические методы анализа: критерий Вилькоксона для последовательных измерений и критерий Т Манна – Уитни для двух выборок. Для нахождения различий меж-

ду качественными показателями использовали метод  $\chi^2$ .

**Результаты и обсуждение.** Как видно из табл. 1, больные в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, не различались по тяжести клинического течения стенокардии (ЧПС, КТН), величине исходных показателей системной (ЧСС, САД, ДАД), внутрисердечной гемодинамики и толщины КИМ сонных артерий.

При анализе составленных подгрупп для наблюдения выявлены следующие особенности со

стороны параметров липидного обмена. Обращают на себя внимание высокие средние величины уровня ХС, ТГ, ХС ЛПНП, с некоторым снижением ХС ЛПВП у наблюдаемых пациентов. В подгруппе, принимавшей монотерапию Симвастатином (на фоне базисных гемодинамических препаратов), содержание уровня апо-А было достоверно выше, чем в группе ИК+S. Уровень Апо-В в подгруппе I К был достоверно выше, чем в подгруппе IIIS (т.е. исходные параметры изучаемых апо-белков в составленных подгруппах были различны) (табл. 2).

Таблица 1

Сравнительная оценка исходных клинических показателей в исследуемых группах (M±SD)

Показатели	I К (n=31)	ИК+S (n=60)	IIIS (n=45)
Возраст, годы	58,1±9,6	60,0±8,4	57,1±6,9
Пол (муж/жен), n (%)	9/22 (29%/71 %)	23/37 (38,3%/61,7 %)	17/28 (37,8%/62,2 %)
ИМ в анамнезе, n (%)	4 (13 %)	7 (11,7 %)	10 (22,2 %)
Длительность ИБС, годы	4,1±3,5	4,0±2,2	4,0±2,8
СД 2, n (%)	5 (16 %)	7 (11,7 %)	10 (22,2 %)
ЧПС за 1 день	4,3±2,5	5,2±2,9	5,0±2,6
КПН за 1 день	2,6±2,3	3,3±2,0	3,5±2,6
ЧСС уд/мин.	68,1±9,7	69,5±9,5	69,3±8,2
САД мм рт. ст.	126,5±15,3	129,9±17,0	131,3±13,9
ДАД мм рт. ст.	80,0±9,4	82,3±11,7	84,4±8,4
Аорта, см	32,6±3,0	33,1±3,5	33,6±2,9
ЛП, см	33,1±5,7	33,1±4,8	35,8±5,0
ТМЖП, мм	10,7±1,7	11,3±1,7	11,6±1,6
ТЗСЛЖ, мм	10,7±1,6	11,1±1,4	11,1±1,2
КДО ЛЖ, мл	127,5±32,2	133,9±30,3	139,2±28,4
КСО ЛЖ, мл	44,4±21,3	48,8±22,3	52,0±19,0
ФВ, %	65,6±7,4	64,8±7,7	63,5±6,5
КИМ ОСА	1,10±0,38	1,03±0,21	1,11±0,32

*Примечание:* ЧПС—частота приступов стенокардии; КТН—количество таблеток нитроглицерина; САД—систолическое артериальное давление; ДАД—диастолическое артериальное давление; ЛП—левое предсердие; ТМЖП—толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ—толщина задней стенки левого желудочка; КДО ЛЖ—конечно диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ—конечно систолический объем левого желудочка; ФВ—фракция выброса.

Таблица 2

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

Показатели	I К (n=31)	ИК+S (n=60)	IIIS (n=45)
Общий ХС, мг/дл	228,0±35,0	223,9±44,2	228,3±34,7
ТГ, мг/дл	192,7±118,2	178,4±83,3	177,0±79,2
ХС ЛПНП, мг/дл	141,7±34,7	141,1±33,7	145,9±29,0
ХС ЛПВП, мг/дл	47,8±11,9	47,1±10,5	47,6±9,7
ХС ЛПОНП, мг/дл	38,5±23,7	35,7±16,7	35,9±16,2
КА, отн.ед.	4,0±1,2	3,9±1,2	4,1±1,3
Апо-А, мг/дл	172,0±35,1	161,6±31,9	174,6±30,1♦
Апо-В, мг/л	111,8±22,3	106,5±30,3	100,3±23,7*
Апо-В/АпоА, ед	0,7±0,1	0,7±0,2	0,6±0,2
вЧСРБ, мг/л	3,4±4,5	4,7±4,2	5,0±6,5

*Примечание:* \* P<0,05—достоверность различия относительно группы Курцетин; ♦ P<0,05—достоверность различия относительно группы комбинации Симвастатина с Курцетином.



Результаты анализа средних величин анализируемых параметров системной гемодинамики проведенного у больных в изучаемых подгруппах (табл. 3) не выявили значимых изменений на этапах наблюдения. Прослеживается некоторая тенденция к стабилизации величин КДО и КСО с соответствующим реагированием ФВ ЛЖ в группе IIIS.

Анализ средних величин толщины внутреннего слоя каротидной артерии на этапах терапии в анализируемых подгруппах не выявил статистически достоверных межгрупповых различий, кроме некоторой тенденции к уменьшению в группе симва-статина.

Различия в средних величинах ОХС, ХС ЛПНП, КА, уровней Апо-А и Апо-В в группе I К были статистически недостоверными в ходе проводимой терапии (табл. 4). В динамике лечения препаратом Курцетин отмечено достоверное снижение уровня ТГ на 17,3% ( $P < 0,05$ ) и вЧС-РБ с  $3,4 \pm 4,5$  до  $2,8 \pm 2,8$  мг/л ( $P < 0,05$ ), что свидетельствует о воз-

можном наличии плейотропных противовоспалительных эффектов (см. табл. 4).

В подгруппе больных, принимающих Симва-статин, зарегистрировано достоверное снижение параметров липидного спектра: ОХС ( $P < 0,001$ ), ТГ ( $P < 0,05$ ), ХС ЛПНП ( $P < 0,001$ ) и КА ( $P < 0,001$ ) (см. табл. 4). Наблюдалась некоторая тенденция к снижению концентрации Апо-В. Симва-статин оказывал выраженное положительное влияние на уровень вЧС-РБ проявившийся в снижении вЧС-РБ в среднем на 62% ( $P < 0,001$ ) (см. табл. 4).

По результатам динамики липидного спектра подгруппы IIK+S прослеживается картина, аналогичная результатам подгруппы IIIS со значимым снижением ОХС, ХС ЛПНП ( $P < 0,001$ ), ТГ ( $P < 0,001$ ), уменьшением КА ( $P < 0,01$ ) и снижением концентрации вЧС-РБ ( $P < 0,001$ ) (см. табл. 4). В динамике лечения в данной подгруппе уровни Апо-А и Апо-В не изменилась.

Таблица 3

Результаты эхокардиографического обследования сердца и ультразвукового исследования сонных артерий после терапии ( $M \pm SD$ )

Показатели	I К (n=31)		IIK+S (n=60)		IIIS (n=45)	
	Исход	после лечения	исход	После лечения	исход	после лечения
Аорта, см	$32,6 \pm 3,0$	$32,4 \pm 2,9$	$33,1 \pm 3,5$	$33,1 \pm 3,5$	$33,6 \pm 2,9$	$33,5 \pm 3,0$
ЛП, см	$33,1 \pm 5,7$	$33,4 \pm 7,7$	$33,1 \pm 4,8$	$32,9 \pm 4,4$	$35,8 \pm 5,0$	$35,0 \pm 4,8$
ТМЖП, мм	$10,7 \pm 1,7$	$10,9 \pm 1,5$	$11,3 \pm 1,7$	$11,2 \pm 1,7$	$11,6 \pm 1,6$	$11,5 \pm 1,7$
ТЗСЛЖ, мм	$10,7 \pm 1,6$	$10,8 \pm 1,5$	$11,1 \pm 1,4$	$11,0 \pm 1,3$	$11,1 \pm 1,2$	$11,2 \pm 1,2$
КДО ЛЖ, мл	$127,5 \pm 32,2$	$127,0 \pm 32,6$	$133,9 \pm 30,3$	$132,0 \pm 29,5$	$139,2 \pm 28,4$	$134,8 \pm 28,4$
КСО ЛЖ, мл	$44,4 \pm 21,3$	$43,4 \pm 20,2$	$48,8 \pm 22,3$	$47,9 \pm 20,8$	$52,0 \pm 19,0$	$48,0 \pm 18,4$
ФВ, %	$65,6 \pm 7,4$	$66,3 \pm 6,2$	$64,8 \pm 7,7$	$64,8 \pm 7,2$	$63,5 \pm 6,5$	$65,4 \pm 6,2$
КИМ ОСА	$1,10 \pm 0,38$	$1,26 \pm 0,76$	$1,03 \pm 0,21$	$1,12 \pm 0,52$	$1,11 \pm 0,32$	$1,07 \pm 0,3$

Таблица 4

Динамика уровня липидов крови, биомаркеров липидного обмена и воспаления в исследуемых группах ( $M \pm SD$ )

Показатели	I К (n=31)		IIK+S (n=60)		IIIS (n=45)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
Общий ХС, мг/дл	$228,0 \pm 35,0$	$223,9 \pm 34,0$	$223,9 \pm 44,2$	$195,2 \pm 37,8^\circ$ (°)	$228,3 \pm 34,7$	$182,2 \pm 37,4^\circ$
ТГ, мг/дл	$192,7 \pm 118,2$	$159,4 \pm 84,3^*$	$178,4 \pm 83,3$	$158,0 \pm 76,9^*$	$177,0 \pm 79,2$	$145,7 \pm 72,8^*$
ХС ЛПНП, мг/дл	$141,7 \pm 34,7$	$144,7 \pm 31,7$	$141,1 \pm 33,7$	$117,7 \pm 32,5^\circ$ (°)	$145,9 \pm 29,0$	$107,6 \pm 28,9^\circ$ (°)
ХС ЛПВП, мг/дл	$47,8 \pm 11,9$	$47,4 \pm 11,0$	$47,1 \pm 10,5$	$45,5 \pm 8,5$	$47,6 \pm 9,7$	$45,5 \pm 8,0$
ХС ЛПОНП, мг/дл	$38,5 \pm 23,7$	$31,8 \pm 16,9$	$35,7 \pm 16,7$	$30,8 \pm 15,5$	$35,9 \pm 16,2$	$28,9 \pm 14,8^*$
КА, отн.ед.	$4,0 \pm 1,2$	$3,9 \pm 1,0$	$3,9 \pm 1,2$	$3,4 \pm 1,0^\wedge$ (^)	$4,1 \pm 1,3$	$3,2 \pm 1,0^\wedge$ (^)
Апо-А, мг/дл	$172,0 \pm 35,1$	$175,7 \pm 35,1$	$161,6 \pm 31,9$	$162,8 \pm 29,3$	$174,6 \pm 30,1(\spadesuit)$	$179,3 \pm 28,4(\spadesuit)$
Апо-В, мг/дл	$111,8 \pm 22,3$	$113,9 \pm 25,5$	$106,5 \pm 30,3$	$106,1 \pm 31,1$	$100,3 \pm 23,7^*$	$97,7 \pm 26,3^*$
Апо-В/Апо-А, ед	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2^*(\spadesuit)$
вЧСРБ, г/л	$3,4 \pm 4,5$	$2,8 \pm 2,8^*$	$4,7 \pm 4,2$	$2,6 \pm 1,7^\circ$	$5,0 \pm 6,5$	$1,9 \pm 1,1^\circ$

Примечание: \*  $P < 0,05$ , ^  $P < 0,01$ , °  $P < 0,001$  – достоверность различия относительно исходного значения (в случае непараметрического распределения – критерий Вилькоксона); (\*)  $P < 0,05$ , (^)  $P < 0,01$  – достоверность относительно группы принимающих курцетин; (♠)  $P < 0,05$  – достоверность относительно группы комбинированной терапии курцетина с симвастатином.

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. 5).

Динамика уровня АлТ, АсТ, общего билирубина и КФК в изучаемых группах (M±SD)

Показатели	I K (n=31)		IIK+S (n=60)		IIIS (n=45)	
	исход	после лечения	исход	после лечения	исход	после лечения
АлТ, U/L	25,6±11,7	25,8±16,4	28,9±17,1	32,5±18,1	25,6±14,5	27,7±15,5
АсТ, U/L	24,1±8,0	24,9±9,1	25,0±8,5	28,2±11,1	24,3±10,9	23,5±7,8
ОБ, мкм/л	12,6±5,8	14,3±6,9	14,3±5,7	12,2±3,7	16,3±18,4	13,2±5,3
КФК, U/l	104,2±58,2	100,4±42,5	88,9±40,3	106,0±53,9	105,6±56,2	110,9±108,2

Примечание: ОБ—общий билирубин.

Таким образом, снижение ОХС, ХС ЛПНП в равной степени зарегистрировано в подгруппах моно- и комбинированном назначении Симвастатина. Снижение уровня ТГ наблюдается во всех трех подгруппах. Снижение показателя вч-СРБ отмечено у пациентов всех подгрупп, но более значимое снижение отмечено в подгруппе моно- и комбинации с Симвастатином.

**Обсуждение.** В основе современных представлений патофизиологии ишемии миокарда лежит несоответствие между потребностью его в кислороде и возможностями коронарного кровотока обеспечить эти потребности [3]. С другой стороны, нарушение коронарного кровотока обусловлено инфильтрацией коронарных артерий атерогенными протеидами, с последующим формированием атеросклеротической бляшки с периодами обострения и ремиссии, сопровождающимися воспалительными процессами [4, 5]. Также немаловажную роль в развитии ишемии миокарда играет коронареспазм, зависящий от различных внешних и внутренних стимулирующих факторов.

В связи с этим определенная международными руководствами патогенетическая стратегия лечения ИБС заключается в назначении гемодинамически активных лекарственных средств, препаратов предупреждающих развитие тромбоза, а также стабилизирующих атеросклеротическую бляшку за счет уменьшения неспецифического воспаления сосудистой стенки с защитой функции эндотелия [1, 2]. В последнее время большее внимание уделяется препаратам, которые обладают свойствами антиоксидантов и мембранопротекторов, к которым относятся флавоноиды. К их числу принадлежит Кверцетин – ингибитор ряда оксидазных ферментов, особенно липоксигеназ [6], являющийся мощным антиоксидантом, способствующий увеличению содержания оксида азота в ишемизированном миокарде [7, 8].

Учеными Boston University Medical Center было получено подтверждение наличия у Кверцетина способности к подавлению воспалительной реакции и снижению резистентности тканей к инсулину. Имеются экспериментальные данные, по воздействию Кверцетина на культуру человеческих адипоцитов, которые были затем обработаны фактором некроза опухоли $\alpha$ , с последующим опреде-

лением уровня генных и белковых маркеров воспаления и инсулинорезистентности. Кверцетин ослаблял индуцированную фактором некроза опухоли экспрессию воспалительных генов, которые кодируются интерлейкинами. По мнению авторов исследования было показано, что Кверцетин оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие и может быть использован в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета. [9]. В 90-х годах XX века появились теоретические обоснования кардиопротекторной активности блокатора 5-липоксигеназы Кверцетина (Корвитина) за счет уменьшения накопления свободных жирных кислот в ишемизированном миокарде и торможения азадеградации мембранных фосфолипидов с получением антиоксидантного эффекта [10, 11]. Полученные данные нашли свое обоснование в клинической практике при назначении Кверцетина больным с острым инфарктом миокарда, когда введение его в остром периоде способствовало снижению степени активации провоспалительных процессов, содержанию в крови маркера фактора Виллебранда (фактор эндотелиальной дисфункции) [12].

Полученное нами снижение уровня триглицеридов в подгруппе терапии (I K) Курцетином возможно связано с доказанным эффектом Кверцетина по снижению концентрации свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови и уменьшения их востребованности для синтеза триглицеридов в печени. Если же периферический кровоток не только не уменьшается, но даже увеличивается в силу активации синтеза NO в эндотелии сосудов (при комбинации его со статинами), то вполне правомерным является значимое снижение уровня триглицеридов. В меньшей степени нами было получено доказательство провоспалительного эффекта Курцетина, которое выражалось в снижении уровня вч-СРБ, но в подгруппе комбинации с Симвастатином.

Вторым компонентом Курцетина являются куркуминоиды—биофлавоноиды, получаемые из корневищ куркумы Лонга.

Куркумин является природным соединением низкомолекулярных полифенолов, который уже был использован клинически и одобрен FDA как безопасная пищевая добавка и при сердечно-сосудистых заболеваниях.



Куркумин может блокировать регуляцию глутатион трансферазы путем ингибирования ферментов цитохрома P450 и инактивировать сигнальные пути онкогенов и факторов роста. Возможно с этим и связаны его механизмы, объясняющие ингибирование опухолевого роста, ангиогенеза с последующим уменьшением окислительного стресса и воспаления [13].

Кроме того, есть исследования, показывающие, что Куркумин предотвращает развитие сердечной гипертрофии, будучи известным как супрессор ацетилирования гистонов ацетилтрансфераз, которые являются ключевыми в управлении регуляции генов гипертрофированного миокарда [14]. Это исследование имеет отношение к рассмотрению гипотезы, что производные Куркумина могут быть использованы в профилактике и лечении сердечной гипертрофии.

В соответствии с современной теорией ишемизированного миокарда препараты, содержащие фенольные антиоксиданты, могут оказывать свое воздействие на основные факторы риска развития

атеросклероза и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний. Наблюдения над здоровыми субъектами [15] показали, что употребление 200 мг водно-спиртового экстракта корневищ куркумы в течение года способствует снижению ХС-ЛПНП, ПОЛ в крови, а также нормализации плазменных уровней фибриногена и соотношения Апо-В/Апо-А, которое в свою очередь может рассматриваться как снижение сердечно-сосудистого риска развития ИБС у лиц, относящихся к группе среднего риска. В полученных нами результатах не наблюдался ожидаемый липидснижающий эффект в подгруппе ИК, возможно объясняемый тем, что пациенты, включенные в исследование, уже имели не только факторы риска, а относились к группе больных с высоким кардиоваскулярным риском, и принимали короткий промежуток времени (2–4 месяца). В то же время антиоксидант Курцетин может рассматриваться как второстепенный препарат для усиления плейотропных противовоспалительных эффектов статинов при длительном и регулярном их приеме.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Reiner S., Catapano A., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. *European Heart Journal* (2011) 32, 1769–1818.
2. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Москва, 2009. С. 331–382.
3. Shaw L.J., Berman D.S. Functional versus anatomic imaging in patients with suspected coronary artery disease. *Cardiol Clin.* 2009; V. 27. PP. 597–604.
4. Viswanathan K., Kilcullen N., Morrell C. et al. Hearttype fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-Infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol.* 2010. V. 55. PP. 2590–2598.
5. Van Belle E., Dallongeville J., Vicaut E., Degrandart A., Baulac C., Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J.* 2010. V. 159. PP. 570–576.
6. Yochimoto T., Furukawa M., Yomamoto S. Flavonoids: potent inhibitors of arachidonate 5-lipoxygenase. // *Biochem. Biophysiol. Res. Comm.* – 1983. – Vol. 116, Jsfe 2. – P. 612–614.
7. Chi Y.S., Jong H.G., Son K.H. et al. Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: cyclooxygenases and lipoxygenases. *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – № 62. – P. 1185–1191.
8. Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. Bioflavonoids quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemic-reperfusion injury: an experimental study. *Br. J. Surg.* 1998. Vol. 85. P. 1080–1085.
9. Study On Effects Of Resveratrol And Quercetin On Inflammation And Insulin Resistance. <http://www.medicalnewstoday.com/releases/212457.php>.
10. Пархоменко А.Н. Новые подходы к метаболической терапии у больных ишемической болезнью сердца/ Тез. докл. конф. «Новые подходы к диагностике и лечению атеросклероза, ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии». – Харьков, 1998. – С. 14–15. [17]
11. Moibenko A.A., Maxyutina N.P., Parchomenko A.N. Lipoxygenase and NO-sintase activities following acute myocardial infarction, new aspects of treatment// III International Congress of pathophysiology (Lahti, June 15–16, 1998). – Lahti, Finland, 1998. – P. 9–10.
12. Kozhukhov S., Parkhomenko A. Myocardial protection by intravenous 5\_lipoxygenase inhibitor Quercetin administration before primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction: short\_term results an open blind randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49(9), suppl. A. – P. 226A.



13. Hyunsung Choi, Yang-Sook Chun, Seung-Won Kim, Myung-Suk Kim, and Jong-Wan Park. Curcumin inhibits hypoxia–Inducible factor–1 by degrading Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator: a Mechanism of tumor growth inhibition. *Molecular pharmacology*. 2006. Vol. 70, No. 5. PP. 1664–1671.
14. Hong-Liang Li<sup>1</sup>, Chen Liu<sup>1</sup>, Geoffrey de Couto<sup>1</sup>, Maral Ouzounian<sup>1</sup> et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*. 2008. Volume 118, Issue 3:879–89.
15. Miquel J., Bernd A., Sempere J.M., Díaz-Alperi J., Ramírez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arch Gerontol Geriatr*. 2002 Feb; 34(1): 37–46.

## ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИОКАРДА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

ТАЛИПОВА Ю.Ш.

*Ташкентский институт усовершенствования врачей.  
Кафедра кардиологии и геронтологии. г. Ташкент, Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

В данной работе выявлены особенности функционирования эндотелия сосудов, а также взаимосвязь проявлений ММС и показателей эндотелиальной дисфункции в различные периоды климактерия. Показано, что у женщин в ПреМПП с умеренным риском сердечно-сосудистых заболеваний стабилизация функции эндотелия селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов – препаратом климадинон в суточной дозе 40 мг в течение 12-ти недель позволяет достичь восстановления функции эндотелия и стабилизировать уровень АД. Показана эффективность 12-ти недельной терапии моксонидином и климадиноном в отношении достижения целевого уровня АД, улучшения показателей эндотелиальной функции, регресса ремоделирования сердца и сосудов у женщин в климактерии с АГ I и II степени на фоне ММС.

### SUMMARY

In present work the correlation between parameters of endothelium dysfunction within various climacterium stages features functioning of remodeling heart vessels were discovered. It is proved that correction hormonal disorders of women in perimenopause with moderate risk of cardiovascular complications, stabilization of endothelium function by selective modulators of estrogen receptors – of Klimadinon for 12 weeks in doze of 40 mg allows to reach restoration of endothelium function and to stabilize the level of blood pressure. Efficiency of 12 weeks combined therapy klimadinon and hypotensive therapies (moxonidin) is proved, concerning achievement of target level of blood pressure, improvements of parameters recourse of remodeling hearts and vessels at women in climacterium with arterial hypertension I and II degrees.

### РЕЗЮМЕ

Ушбу тадқиқотда климактерийдаги аёлларда турли даврларида юрак қон томирлар фаолиятининг ўзига хос хусусиятлари, шунингдек юрак ремоделингининг кўрсаткичлари ўртасидаги ўзаро боғлиқликлар аниқланди. Перименопауза даврда юрак-қон томир асоратларининг ўрта-миёна хавфи бўлган аёлларда 12 ҳафта давомида эстроген рецепторлар селектив модулятори Климадинон препарати билан 40 мг суткалик дозада гормонал бузилишларни коррекция қилиш ва эндотелий функциясини стабиллаштириш эндотелий функциясини тиклаш ва артериал босимни даражасини муқимлаштириш имконини беради. Моксодинон ва Климадинон билан 12 ҳафтали терапиянинг климактериядаги I ва II даражали АГ билан ҳастанган аёлларда артериал босимнинг мақсад қилинган қийматларига эришиш, юрак ва қон томирлар ремоделланишининг қайта ривожланиши тенденцияси муносабатидаги самарадорлиги кўрсатилган.

Структурно-функциональные изменения миокарда левого желудочка (ЛЖ) и их стадийность у пациентов с АГ изучены достаточно полно в общей популяции [1, 2, 5], но особенности поражения сердца у женщин с метаболическим менопаузальным синдромом (ММС) и роль отдельных его факторов, влияющих на выраженность и ха-

рактер ремоделирования миокарда, остаются малоизученными.

Сердце является одним из главных органов-мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Характер ремоделирования миокарда не однотипен и зависит от многих факторов, ведущими из которых являются гемодинамические и ней-



рогуморальные (Gardin, 1999, Конради А.О. 2002). Помимо анатомо-функциональных, такие особенности, как изменения миокарда, в частности, нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ, также являются отражением процесса его ремоделирования и в настоящее время рассматриваются как одна из важнейших причин сердечной недостаточности [5].

В основе патогенеза АГ у женщин зачастую лежит гипозэстрогения, которая приводит к нарушениям гемодинамики, опосредовано через повышение активности СНС, изменениям центральных механизмов регуляции кровообращения, чувствительности барорецепторов, нарушения обратного захвата норадреналина из синаптической щели. Повышение активности СНС проявляется увеличением сердечного индекса (СИ) вследствие роста ЧСС и усиления сократительной активности миокарда [2], изменением тонуса гладкомышечных клеток артерий и вен, изменением скорости реабсорбции натрия в почках, а это, в свою очередь, увеличивает венозный возврат крови к сердцу (повышение тонуса вен) и сопротивление кровотоку (повышение тонуса мелких артерий и артериол). При этом отмечаются изменения скорости синтеза и высвобождения прессорных аминов [2, 6]. Считается, что повышение АД у женщин в постменопаузе (ПостМП) обусловлено значительным повышением сосудистого сопротивления, о чем свидетельствует наличие тесной положительной корреляционной связи между этими показателями и существование обратной связи между уровнем прогестерона и общим периферическим сопротивлением сосудов [5, 6].

Учитывая то, что в развитии ММС основную роль играют активация симпатической нервной системы, а также наличие выраженных метаболических нарушений, основным требованием к антигипертензивной терапии должна быть его метаболическая нейтральность. Этим требованиям отвечает препарат центрального типа действия агонист имидазолиновых рецепторов – Моксонидин, воздействующий на центральные и периферические имидазолиновые рецепторы. Моксонидин снижает избыточную активность симпатического звена вегетативной нервной системы, уменьшает высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников и норадреналина из окончаний симпатических нервов, тем самым оказывая антигипертензивное действие, благодаря этому повышает чувствительность к инсулину, нивелирует большинство вегетососудистых и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома, что позволяет считать его средством патогенетической терапии ММС. В ряде исследований установлена способность Моксонидина вызывать регресс гипертрофии ЛЖ, не уступающая антиремоделирующему действию других основных классов антигипертензивных препаратов, а также

изучено его положительное влияние на систолическую и диастолическую функции желудочков сердца [10].

В последние годы получены данные, касающиеся влияния эстрогенов на функцию и структуру сосудов, открыты специфические эстрогеновые рецепторы в клетках сосудистой стенки и сердечной мышце [2, 5]. Эстрогены обладают прямым сосудорасширяющим, так называемым эндотелийзависимым свойством. Установлено, что применение эстрогенов или других альтернативных методов лечения, назначение альтернативы гормонзаместительной терапии, например, селективного модулятора эстрогеновых рецепторов растительного происхождения Климадинона (Бионорика, Германия) у женщин с АГ в климактерии позволяет нивелировать проявления эстрогендефицита.

**Цель исследования.** Изучение структурно-функционального состояния левого желудочка сердца у женщин с АГ на фоне ММС, оценка влияния сочетанной терапии селективного модулятора эстрогеновых рецепторов – Климадинона и агониста имидазолиновых рецепторов Моксонидина.

**Материал и методы.** Обследована 101 женщина в возрасте от 40 до 65 лет, ср. возраст  $51,7 \pm 0,6$  лет, из них 45 (44,6%) ср. возраст  $46,5 \pm 1,3$  года в пременопаузе (ПреМП), 56 (55,1%) ср. возраст  $56,5 \pm 2,6$  лет в постменопаузе (ПостМП) в соответствии с «Протоколом исследования женщин старше 40 лет». Основным критерий включения в исследование – наличие АГ.

Результаты исследования показали, что из общего числа обследованных женщин 45 (38,1%), ср. возраст  $46,5 \pm 1,6$  лет были в пременопаузе и 56 (55,4%), ср. возраст  $56,6 \pm 1,5$  лет в постменопаузе. Показатели артериального давления определялись в пределах систолического (САД) 140–179 мм рт. ст. и диастолического (ДАД) 90–109 мм рт. ст., что соответствует АГ I и II степени (по классификации ВОЗ/МОГ 2010 г.).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось по стандартной методике, в соответствии с рекомендациями Penn Convention Method. Изучали следующие параметры внутрисердечной гемодинамики: конечный диастолический и систолический размеры (КДР, КСР мм), конечно-диастолический и конечно-систолический и ударный объемы ЛЖ (КДО, КСО, УО мл). Для оценки систолической функции ЛЖ определяли их соотношения к площади поверхности тела (КДИ, КСИ, УИ), а также определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Определялась масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, гр.), которая рассчитывалась по формуле R.V. Devereux et al. Для коррекции эффекта избыточной массы тела определялся индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) по формуле de Simone G. et al.

Критерием гипертрофии левого желудочка в нашем исследовании был иММЛЖ  $\geq 110$  г/м<sup>2</sup> (для женщин), соотношение КДО/ММЛЖ, мл/гр.

По данным показателям были выделены следующие критерии эхогеометрии ЛЖ:

при иММЛЖ менее  $110 \text{ г/м}^2$  и  $\text{ОТСлж} < 0,45$  геометрическая модель считалась нормальной (НГ);

при иММЛЖ  $\geq 110 \text{ г/м}^2$ ,  $\text{ОТСлж} < 0,45$  геометрия оценивалась как эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГ);

при иММЛЖ  $\geq 110 \text{ г/м}^2$ ,  $\text{ОТСлж} > 0,45$  определяли концентрическую гипертрофию ЛЖ (КГ);

при иММЛЖ  $< 110 \text{ г/м}^2$ ,  $\text{ОТСлж} > 0,45$  диагностировалось концентрическое ремоделирование (А. Gupa).

Состояние внутрисердечной гемодинамики оценивали по параметрам потоков крови на клапанах – митральном, аорты, трехстворчатом и клапане легочного ствола по общепринятой методике [3, 5]. Для оценки диастолической функции ЛЖ измеряли максимальные скорости кровотока в фазу быстрого наполнения желудочков (PVE) и предсердной систолы (PVA), их соотношение (E/A), процентный вклад систолы ЛП в наполнение ЛЖ (AFF), продолжительность фазы быстрого наполнения (PE), время ускорения (AT) и замедления (DT) кровотока в фазу быстрого наполнения, продолжительность фазы систолы предсердия (PA). В непрерывном режиме доплер-эхокардиографии определяли время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT).

Все исследования проводились в динамике. Регистрировались показатели в 3 точках наблюдения: исходно, 1 мес. и 3 мес. после лечения.

При описании результатов, полученных на фоне лечения, мы использовали разделение больных по принципу проводимого лечения:

**I–группа:** 52 пациентки с АГ I и II степени, относящиеся к группе низкого риска, из них в ПреМП ( $n=25$ ) и в ПостМП ( $n=27$ ), получавшие в качестве монотерапии Климадинон («Бионорика АГ», Германия), по 20 мг два раза в сутки в течение 12 недель.

**II–группа:** 49 пациенток с АГ I и II степени, относящиеся к группе среднего риска, из них в ПреМП ( $n=20$ ) и в ПостМП ( $n=29$ ), принимавшие комбинированную терапию – Климадинон по 20 мг два раза в сутки и в качестве гипотензивного препарата Физиотенз («Solvay Pharma», Германия) по 0,2–0,4 мг 1 раз в сутки в течение 12 недель.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов вариационной статистики. Достоверность различий при сравнении средних арифметических величин определяли с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ), с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6 for WINDOWS».

**Результаты и обсуждение.** У всех женщин основной группы наблюдались умеренно выраженные проявления КС. По степени тяжести КС в ПреМП различались: пациентки с легкой степенью – 15 (14,9%), со средней степенью – 16 (15,8%), тяжелой – 14 (13,9%). Аналогично в ПостМП: лег-

кая степень встречалась у 15 (14,9%), средняя – у 16 (15,8%), тяжелая – у 25 (24,8%). У 20 (19,8%) женщин в пременопаузе ср. возраст  $49,1 \pm 1,2$  года определялась АГ I степени, при следующих значениях основных параметров АД: ср САД  $147,6 \pm 3,6$  мм рт. ст.; ср ДАД  $92,2 \pm 4,1$  мм рт. ст.; у 22 (21,8%) ср. возраст  $48,2 \pm 1,9$  года АГ II степени, при ср. САД  $167,2 \pm 1,96$  мм рт. ст., у 4 (3,96%) уровень САД в среднем  $135,8 \pm 0,7$  и  $132 \pm 0,5$  мм рт. ст., что соответствует уровню высокого нормального АД.

Среди женщин в постменопаузе у 21 (20,8%) ср. возраст  $56,3 \pm 1,7$  лет определялось АГ I степени, ср. САД  $147,5 \pm 2,3$  мм рт. ст., ср. ДАД  $98,1 \pm 1,6$  мм рт. ст.; у 30 (29,7%) ср. возраст  $57,3 \pm 1,1$  года, АГ II степени, ср. САД  $169,5 \pm 1,4$  мм рт. ст., ср. ДАД  $-101,3 \pm 1,7$  мм рт. ст.; 3 (2,97%) уровень САД в среднем  $135,8 \pm 0,7$ . Таким образом, в пременопаузе АГ I и II степени встречались примерно в равном количестве, а в постменопаузе АГ II степени в 1,9 раза встречалась чаще, чем АГ I степени.

В процессе лечения в течение 12 недель, наряду с улучшением общего состояния, АД достоверно достигло значений целевого уровня: во II группе САД снизилось до  $131,50 \pm 2,49$  мм рт. ст. ( $p=0,001$ ), ДАД –  $85,22 \pm 1,64$  мм рт. ст. ( $p=0,02$ ); в I группе: САД достигло уровня  $119,8 \pm 1,8$  мм рт. ст. ( $p=0,0001$ ), ДАД –  $80,9 \pm 1,2$  мм рт. ст. ( $p=0,0001$ ).

Оценка типов эхогеометрии левого желудочка на контрольном этапе исследования показала, что в исследуемых группах показатели гипертрофии стенок ЛЖ определялись по параметрам индекса массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ), относительной толщины стенок (ОТС), толщины МЖП и ЗСЛЖ. Средняя величина МЖП у пациентов этой группы была  $0,9 \pm 0,6$ , а иММЛЖ –  $125 \pm 5,3 \text{ г/м}^2$  ( $P < 0,05$ ). При оценке типов геометрии ЛЖ исходные значения распределились следующим образом: нормальная геометрия отмечалась у 37 (36,6%); эксцентрическая гипертрофия – у 56 (55,4%); концентрическое ремоделирование – у 5 (4,2%); концентрическая гипертрофия – у 3 (2,5%). Как указывают литературные источники, данная особенность может быть следствием более значимой активации факторов роста при андронидном ожирении, что сопровождается более выраженным гипертрофическим ответом. При гиноидном ожирении, по-видимому, преобладают гемодинамические механизмы гипертрофии в виде перегрузки объемом, что создает предпосылки для развития эксцентрической гипертрофии [10, 11, 12].

Анализ систолической функции ЛЖ выявил, что средние значения систолической функции ЛЖ, оцениваемые по значениям ФВ, были распределены следующим образом: ФВ  $> 55-60\%$  – у 58 (57,4%) женщин; ФВ  $< 55\%$  – у 34 (33,7%); ФВ  $> 60\%$  – у 9 (8,9%) обследованных женщин. ОТС  $< 0,45$  – у 85 (84,2%) женщин, ОТС  $> 0,45$  – у 16 (15,8%) обследованных.



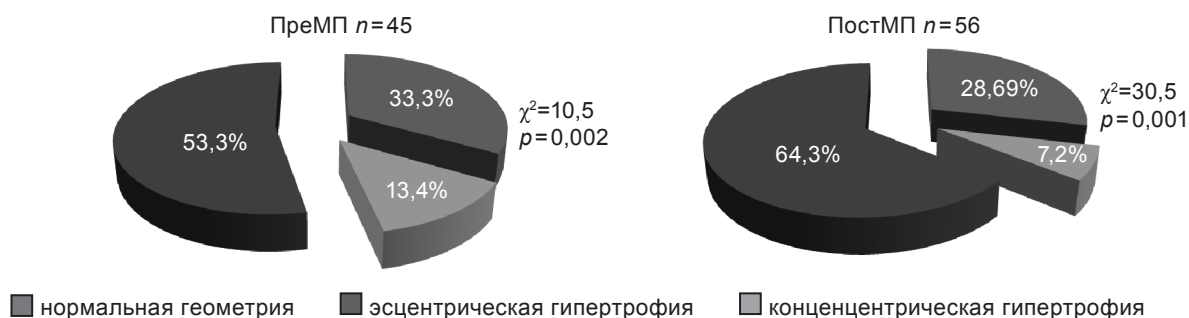
У больных в ПостМП выявлена асимметрическая гипертрофия ЛЖ с увеличением по сравнению с нормой относительной толщины его стенки при относительной толщине стенок (ОТС)  $0,45 \pm 0,01$  и  $0,46 \pm 0,01$  см ( $P < 0,05$ ) за счет утолщения МЖП –  $1,2 \pm 0,02$  и  $1,10 \pm 0,06$  см ( $P < 0,001$ ), а также увеличение индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ –  $130,5 \pm 7,3$  и  $129,1 \pm 5,6$  г/м<sup>2</sup> ( $P < 0,01$ ) соответственно.

При исследовании трансмитрального кровотока – нарушение глобальной диастолической функции ЛЖ у женщин с АГ проявлялось замедлением релаксации и нарушением спектра диастолического наполнения ЛЖ по «гипертрофическому» типу по R. Nishimura и A. Tajik [3], которые были более выражены у больных II группы. Они проявлялись удлинением по сравнению с нормой IVRT в ср.  $95 \pm 5,9$  мс ( $P < 0,01$ ), уменьшением соотношения E/A –  $1,3 \pm 0,08$  ( $P < 0,1$ ), увеличением DT – на 30,8% ( $P < 0,001$ ). Отмечены также существенные нарушения временной структуры диастолы ЛЖ: TE было увеличено

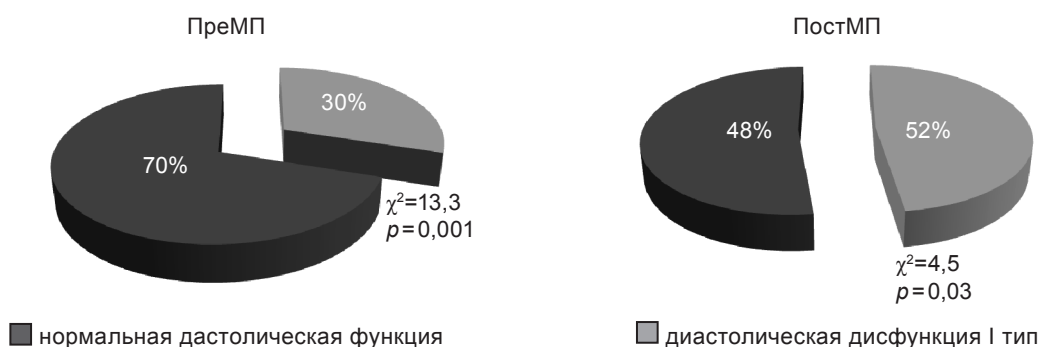
на 8,3% ( $P < 0,01$ ) при достоверном укорочении AT и удлинении DT (соответственно на 12,7 и 30,8%,  $P < 0,001$ ), TA было увеличено на 15,4% ( $P < 0,001$ ). Результаты наших исследований совпадают с аналогичными исследованиями других авторов [3].

У больных в ПостМП изменения параметров диастолической функции ЛЖ были в основном аналогичны таким у больных в ПреМП, однако нарушения временной структуры диастолы были более выражены. Так, длительность TE и TA у больных в ПостМП по сравнению с этими показателями у больных в ПреМП была больше на 11,5 и 20% – соответственно ( $0,29 \pm 0,01$ ) и ( $0,260 \pm 0,007$ ) с ( $P < 0,01$ ). При этом AT у больных ПреМП не отличалось от такового в норме ( $P > 0,05$ ), а DT – было увеличено на 38,5% ( $P < 0,001$ ), не отличаясь от его величины у больных ПостМП и составляло соответственно ( $0,180 \pm 0,009$ ) и ( $0,170 \pm 0,006$ ) с ( $P > 0,05$ ). Параметры структурно-функциональных изменений миокарда у обследованных пациенток отображены на рисунке.

#### Типы эхогеометрии левого желудочка у обследуемых пациенток



#### Типы диастолической функции левого желудочка у обследуемых пациенток



При оценке влияния терапии Климадиноном на гемодинамические показатели выявлено, что систолическая функция миокарда статистически значимо улучшается как в группе пременопаузы, так и постменопаузы, причем повышение ФВ ЛЖ обусловлено не только увеличением ударного объема ЛЖ, но и уменьшением его объемов в систолу и

диастолу. Степень гипертрофии миокарда ЛЖ достоверно уменьшается за счет (ММЛЖ) у пациенток и ПреМП и ПостМП, однако показатели ОТС, обуславливающие диастолические нарушения, не имеют динамических изменений, что проявляется в сохранении соотношения E/A на уровне исходных значений. Было выявлено, что в процес-

се 12-недельной терапии Климадином оказывает статистически значимое влияние на показатели гипертрофии миокарда, не влияя при этом на показатели диастолической функции.

На фоне комбинированной терапии Климадином и Физиотензом отмечается уменьшение степени гипертрофии статистически значимого характера, отмечается редукция ММЛЖ, ее индексированного показателя (иММЛЖ) (на 11,1 и 13,7%; 9,8 и 11,4% соответственно для Пре- и ПостМП), что сопровождается улучшением систолических и диастолических показателей ЛЖ. Причем в группе ПостМП характер изменений всех показателей сердечной гемодинамики носил высокодостоверный характер, за исключением соотношения Е/А.

Из литературы известно, что у лиц с избытком массы тела и ожирением может наблюдаться не только увеличение массы миокарда, но и нарушение диастолической функции [3, 9, 13]. Данное обстоятельство связывается с избыточным развитием фиброза у больных с инсулинорезистентностью [13].

Нарушения диастолической функции появляются достаточно рано и не зависят от сопутствующих изменений сократимости миокарда, в том числе не нарушенных. При их прогрессировании предсердие уже полностью не опорожняется, давление в его полости становится повышенным, что клинически проявляется декомпенсацией кровообращения. Варианты диастолического наполнения ЛЖ не являются чем-то застывшим, свойственным данному больному или виду поражения миокарда. Диастолическое наполнение ЛЖ может изменяться по мере прогрессирования заболевания или под влиянием лечения. Таков предполагаемый механизм развития сердечной недостаточности по диастолическому типу, характеризующемуся неизменными параметрами систолической функции (нормальные значения ФВ), с нарушением процессов релаксации вследствие ригидности миокарда. В связи с этим можно предположить, что диастолическая дисфункция на доклиническом этапе является ранним маркером необратимого ремоделирования миокарда и структурных изменений геометрии сердца.

Методом линейной регрессии была выявлена положительная взаимосвязь показателей

метаболических сдвигов и морфофункционального состояния миокарда: ТГ с ММЛЖ ( $p < 0,05$ ) и отрицательная взаимосвязь фракции выброса (ФВ) и СИ с уровнем ХС ЛПНП ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ).

## ВЫВОДЫ

Структурно-функциональные изменения миокарда у пациенток с АГ в пременопаузе были представлены асимметричной гипертрофией ЛЖ (преимущественно в области МЖП) с увеличением массы миокарда и ее индекса при отсутствии дилатации полости ЛЖ, что сопровождалось повышением конечно-диастолического напряжения стенки ЛЖ и создавало условия для его диастолической дисфункции, без достоверных нарушений систолической функции.

У пациенток с АГ в постменопаузе, с метаболическими нарушениями, выявлены однонаправленные изменения кровотока в выносящем тракте ЛЖ, которые включали сохранение объемного аортального кровотока на нормальном уровне при снижении его пиковой скорости за счет увеличения его времени. Такие изменения кровотока в аорте могут отражать наличие скрытой систолической дисфункции ЛЖ при неизмененных показателях глобальной сократимости.

Изменения диастолической функции ЛЖ у наблюдаемых больных обеих групп соответствовали гипертрофическому типу диастолической дисфункции. Они были обусловлены нарушением активного расслабления миокарда. При этом если нарушения объемных и скоростных параметров диастолического наполнения ЛЖ в обеих группах были выражены в одинаковой степени, то нарушения временной структуры диастолы и более выраженную диастолическую дисфункцию ЛЖ наблюдали у пациенток в ПостМП.

Включение Моксанидина и Климадинона в комплекс терапии пациентов с АГ на фоне ММС способствовало достижению уровня АД до целевых значений и оптимизации показателей диастолического наполнения ЛЖ. Нормализующее влияние такой терапии на параметры внутрисердечной гемодинамики у обследованных больных с ММС, вероятно, обусловлено как уменьшением жесткости камеры ЛЖ, так и удлинением диастолы за счет снижения ЧСС.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Копытова А.А. Артериальная гипертензия у женщин с метаболическим синдромом: роль общего и абдоминального ожирения. // Клиницист №4, 2006. С. 21–25.
2. Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Беневская В.Ф. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях. Российский кардиологический журнал, 2001 г. №5, с. 69–70.
3. Конради А.О., Жукова А.В., Винник Т.А. Структурно-функциональные параметры миокарда у больных гипертонической болезнью в зависи-



- мости от массы тела, типа ожирения и состояния углеводного обмена. 2002.
4. Некрутенко Л.А., Агафонов А.В., Лыкова Д.А. Дисфункция эндотелия–фактор риска при артериальной гипертензии у пожилых. Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов «Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения» октябрь 2001.
  5. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Терапевтический архив* 1999 г. 71. №10, с. 61–65.
  6. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия–причина или следствие метаболического синдрома? *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (2).
  7. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannattasio C. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005 Jan; 23 (1): 7–17.
  8. Celermajer D.S. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (3): 325–33.
  9. Canau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1992; 19: 1550–1558.
  10. Nishimura R.A., Tajik A.J. Quantitative hemodynamics by Doppler echocardiography: A noninvasive alternative to cardiac catheterization // *Prog. Cardiovasc. Dis.*–1994.–Vol. 36.–P. 309–342.
  11. Spring A., Haczynski J., Przewlocka-Kosmala M. et al. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // *J. Clin. Basic Cardiology.*–2001.–№ 4.–P. 1–5.
  12. Sundstrum J., Lind L., Nystrum N. et al.: Left ventricular concentric remodeling other than left ventricular hypertrophy is related to insulin resistance syndrome in the elderly. *Circulation* 2000; 101: 2595–600.
  13. Thakur V., Richards R., Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *Am J Med Sci* 2001; 321 (4): 242–8.

**ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКГ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ****САРМАНОВ Ф.А., ХОДЖАЕВ А.И., ИСАКОВА М.А., МАХКАМОВА Н.У.***Республиканский специализированный центр кардиологии. г. Ташкент, Узбекистан***РЕЗЮМЕ****Показатели ЭхоКГ у больных гипертонической энцефалопатией****Сарманов Ф.А., Ходжаев А.И., Исакова М.А.**

В статье приводятся результаты эхокардиографии (ЭхоКГ), проведенной у 40 больных с ГБ III стадии, осложненной гипертонической энцефалопатией (ГЭ). Среднее офисное измерение систолического артериального давления (САД) составило  $157,9 \pm 22,2$  мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД) –  $93,5 \pm 11,0$  мм рт. ст. Показано, что клинически значимые структурные изменения сердца, в частности размеры стенок и полости ЛЖ, ГЛЖ и нарушение диастолической функции ЛЖ становились более выраженными по мере прогрессирования гипертонической энцефалопатии. При этом систолическая функция ЛЖ оставалась относительно сохранной (фракция выброса  $>50\%$ ). Таким образом, проведение ЭхоКГ у больных гипертонической болезнью, осложненной гипертонической энцефалопатией, должно быть обязательным инструментальным обследованием. Полученные результаты позволяют усилить мероприятия для повышения эффективности существующих методов лечения и профилактики прогрессирования гипертонической энцефалопатии и тем самым мозговых инсультов.

**РЕЗЮМЕ****Гипертоник энцефалопатияси бор беморларда ЭхоКГ кўрсаткичлари****Сарманов Ф.А., Ходжаев А.И., Исакова М.А.**

Ушбу мақолада гипертония касаллигининг III босқичи билан оғриган ва гипертоник энцефалопатия (ГЭ) билан асоратланган 40 нафар беморнинг эхокардиография текшируви натижалари ақс этдирилган. Беморларнинг ўртача систолик қон босими  $157,9 \pm 22,2$ , диастолик қон босими эса  $93,5 \pm 11,0$  мм сим.уст. тенг бўлган. Олинган натижалар шуни кўрсатганки ГЭлик беморларнинг кўпчилигида маълум даражадаги эхокардиографик ўзгаришлар юзага келар экан. Шу нарса ҳам таъкидланганки ушбу ўзгаришлар ГЭнинг клиник босқичларига боғлиқ экан. Хусусан, чап қоринча деворларининг ва бўшлигининг ўзгаришлари, ҳамда гипертрофиянинг ривожланиши ГЭнинг II босқичида кўпроқ намоён бўлар экан. Шунинг билан бир қаторда юракнинг қисқариш функцияси деярли ўзгармас экан (қисқариш фракцияси  $>50\%$ ). Муаллифлар фикрича ГЭлик беморларга ЭхоКГ ўтказиб туриш, уларнинг ривожланиб кетишини ҳамда мия инсультлари келиб чиқилиши олдини олиш чораларини ўз вақтида ишлаб чиқишга даъват этади.

**SUMMARY****Results of echocardiography in patients with hypertonic encephalopathy****Sarmanov F.A., Hodjaev A.I., Isakowa M.A.**

The article presents the results of echocardiography in 40 patients with essential hypertension complicated hypertonic encephalopathy. Mean office measurement of systolic blood pressure was  $157,9 \pm 22,2$  mm hg. diastolic blood pressure was  $93,5 \pm 11,0$  mm hg. Particularly degree of hypertrophy and dimension of the cavity of left ventricle became more expressed with the progress of hypertonic encephalopathy. At the same time left ventricle ejection fraction remain preserved. So echocardiography should be imperative instrumental method in patients with essential hypertension complicated hypertonic encephalopathy. This results improve the treatment and prevention of progress hypertonic encephalopathy and cerebral stroke.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – одно из наиболее широко распространенных среди заболеваний сердечно-сосудистой системы. В связи с чем актуальным является не только своевременное выявление ГБ, но и ее различных осложнений, т.е. поражение органов-мишеней [1, 2, 9].

По данным литературы наиболее изученными являются показатели ЭКГ, указывающие на гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и другие сопутствующие изменения [5, 8].

Отмечено, что если у больного на фоне ГБ развивается гипертрофия левого желудочка, то

риск цереброваскулярных осложнений (ЦВО) увеличивается в 3–5 раз [3]. В отдельных сообщениях проводятся параллели между ГЛЖ и формами ЦВО [4]. В то же время в литературе недостаточно сведений об эхокардиографических показателях у больных ГБ с ХЦВО.

На наш взгляд, именно ЭхоКГ дает более полную картину о гипертрофии миокарда, ее типе, а также о состоянии внутрисердечной гемодинамики.

Кроме того, интересным является выявление наличия связи между выраженностью изменений



показателей ЭхоКГ и выраженностью ХЦВО при ГБ.

Исходя из вышеизложенного мы поставили перед собой цель – внести ясность в данный вопрос.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 40 больных ГБ II–III стадии и степенью АГ 1–3, в возрасте от 23 до 69 лет. Средний возраст составил  $59,9 \pm 11,3$  года. Мужчин было 18, женщин 22. Диагноз ГБ ставился на основании критериев ВОЗ (2010 г.). У этих же больных изучался неврологический статус и проводились нейрофизиологические исследования. В отдельных случаях проводилось МРТ (КТ) головного мозга на предмет уточнения диагноза ЦВО. Таким образом из 40 больных у 12 (30%) диагностировалась гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) I стадии, у 21 (52,5%) больных ГЭ II стадии и у 7 (17,5%) больных ГЭ с эпизодами преходящих нарушений мозгового кровообращения (ПНМК).

ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате PhilipsVISOR (Япония, 2005 г.). Оценивали состояние левого желудочка (ЛЖ): в М-режиме определяли толщину межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), толщину задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), конечный диастолический размер, конечный систолический размер, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по Pennconventionmethod, в соответствии с которой величина ММЛЖ рассчитывалась по формуле (Devereux R.B. et al., 1986), модифицированной Американской ассоциацией эхокардиографистов (ASE). Согласно современным исследованиям для корректной оценки наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) рассчитывали индексированную ММЛЖ относительно площади поверхности тела по формуле  $iMMЛЖ = ММЛЖ / ППТ$ . За уровень гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) был принят критерий  $iMMЛЖ$ , превышающий  $115 \text{ г/м}^2$  – для мужчин,  $95 \text{ г/м}^2$  – для женщин.

Для изучения систолической функции сердца оценивали фракцию выброса (ФВ) ЛЖ.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как показали полученные нами данные, среднее офисное измерение систолического артериального давления (САД) составило  $157,9 \pm 22,2$  мм рт. ст., диастолического артериального давления (ДАД)  $93,5 \pm 11,0$  мм рт. ст.

Обследованные больные жаловались на головные боли – 33 (82,5%), головокружение – 27 (67,5%), боли в области сердца – 23 (57,5%), сердцебиение – 19 (47,5%), шум в ушах – 18 (45%), снижение памяти – 12 (30%) и одышку – 8 (20%) больных.

В неврологическом статусе доминирующей была пирамидная симптоматика. Так, у 15 (37,5%) больных был выявлен легкий центральный парез VII пары ЧМН. Парезов в конечностях как правило не было. Чаще всего (62,5%) выявлялось повышение сухожильных рефлексов по гемитипу у 13 (32,5%), у 5 только с рук (12,5%) и у 7 (17,5%) больных только с ног на одной стороне.

Из патологических рефлексов чаще всего регистрировались симптомы: Якобсона-Ласка – у 22 (55%) больных, Маринеско-Радовичи – у 19 (47,5%) больных. У сравнительно небольшого числа больных (12,5%) были и дискоординаторные расстройства.

Как видно из табл. 1 и 2, полученные данные при проведении ЭхоКГ, указывают на более выраженные изменения структурного состояния миокарда, в частности, размеров стенок и полости ЛЖ, ГЛЖ и нарушения диастолической функции по мере прогрессирования гипертонической энцефалопатии. В большей степени эти изменения выражены у больных с ГЭ II стадии и ГЭ с ПНМК.

В связи с ведущей ролью систолической функции сердца в обеспечении кровоснабжения органов был проведен ее анализ у больных гипертонической энцефалопатией.

Таблица 1

Усредненные данные показателей ЭхоКГ и их взаимосвязь с ХЦВО

Стадия ХЦВО	ТЗСЛЖ, см	ТМЖП, см	КДР, см	иКДР, см/м <sup>2</sup>	КСР, см	ММЛЖ, гр	iММЛЖ, гр/м <sup>2</sup>	ФВ, %
ГЭ I ст.	$0,82 \pm 0,10$	$0,97 \pm 0,11$	$5,34 \pm 0,40$	$2,71 \pm 0,24$	$3,32 \pm 0,33$	$177,6 \pm 38,4$	$89,9 \pm 18,8$	$67,6 \pm 3,62$
ГЭ II ст.	$0,91 \pm 0,13$	$1,12 \pm 0,17$	$5,40 \pm 0,34$	$2,78 \pm 0,19$	$3,38 \pm 0,31$	$211,4 \pm 37,6$	$108,6 \pm 19,2$	$67,3 \pm 2,97$
ГЭ с ПНМК	$0,84 \pm 0,04$	$1,03 \pm 0,13$	$5,43 \pm 0,73$	$2,80 \pm 0,24$	$3,370,41$	$196,1 \pm 52,5$	$100,1 \pm 22,1$	$64,9 \pm 1,30$

Согласно рекомендациям ВНОК (2008), в качестве показателя, с высокой вероятностью свидетельствующего о сохранности систолической функции, рекомендуется уровень ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ . По нашим данным, ФВ ЛЖ у больных гипертонической энцефалопатией составляла  $67,0 (\pm 3,08)\%$ , что свидетельствует о сохраненной систолической функции ЛЖ. Таким образом, в нашем исследовании отсутствовали пациенты с нарушенной систолической функцией сердца. Вместе с тем, у

больных ГЭ, перенесших ПНМК, отмечаются самые низкие показатели ФВ (64,9%) по группе. Не исключается, что в острый момент ПНМК ФВ была еще ниже. Локальное нарушение сократимости миокарда было выявлено в группах с более высокой стадией ХЦВО, так в группе ГЭ II ст. оно выявлено у 16,7% больных и в группе ГЭ с ПНМК у 40% больных.

ДДЛЖ как раннее проявление поражения миокарда при АГ выявлена у 30 (75%) обследованных

больных. Обращает на себя внимание тот факт, что у пациентов с ГЭ с ПНМК диастолическая дисфункция ЛЖ диагностирована в 100% случаев, тогда как в группе ГЭ II ст. у 90% и в группе ГЭ I ст. – у 33,3% больных.

Таблица 2

**Частота встречаемости ГЛЖ, ДДЛЖ и снижения сократительной способности миокарда в зависимости от стадии ХЦВО**

Стадия ХЦВО	ГЛЖ, %	ДДЛЖ, %	Снижение сократимости, %
ГЭ I ст.	8,3	33,3	0,0
ГЭ II ст.	57,1	90,5	16,7
ГЭ с ПНМК	71,4	100,0	40,0

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у больных гипертонической энцефалопатией наряду с утяжелением неврологической клинической

картины заболевания отмечается нарастание структурных и функциональных изменений сердца, что наглядно свидетельствует о системности поражения основных органов-мишеней АГ – головного мозга и сердца. Однако выраженность данных изменений у больных с различной стадией ЦВО была различной. Функциональные изменения сердца в большей степени были выражены в группе с ГЭ II и ПНМК в анамнезе, что подтверждается и данными литературы [6, 7, 8].

Таким образом, при диагностике гипертонической энцефалопатии дальнейшее клиническое и инструментальное обследование больных необходимо проводить с учетом ее патогенетической гетерогенности. Применение трансторакальной ЭхоКГ структурных показателей сердца, его систолической и диастолической функций имеет диагностическое и прогностическое значение, а также является необходимым условием для повышения эффективности существующих методов лечения и профилактики при различных стадиях гипертонической энцефалопатии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гипертоническая энцефалопатия: клинко-патогенетические подтипы, классификация, диагностика. Л.А. Белова, В.В. Машин, Ю.М. Никитин, В.Г. Белов. Ульяновск: УлГУ, 2010. 210 с.
2. Машин В.В., Пинкова Е.А., Винокуров Л.Н. и др. Факторы риска при гипертонической энцефалопатии и возможные пути их фармакологической коррекции // Мед. альманах. 2011. № 14. С. 195–197.
3. Суслина З.А., Фоякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. 304 с.
4. Виберс Д.О., Фейгин В., Браун Р.Д. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. – М.: Бино, 1999.
5. Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Суслина З.А. Концепция и принципы кардионеврологии. В кн.: Очерки ангионеврологии. Под ред. Суслиной З.А. М.: Атмосфера, 2005. С. 108–121.
6. 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.
7. Четкин А.О., Варакин Ю.Я., Горностаева Г.В., Реброва О.Ю. Особенности кровоснабжения мозга у больных артериальной гипертонией. Инсульт, 2002; 5:32–6.
8. Hammond I.W., Devereux R.B., Alderman M.H. et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension // J. Am. Coll. Cardiology. 1986. V. 7. P. 639–650.
9. Fagan S.C. Management of Hypertension in Stroke. In.: Primer on Cerebrovascular Diseases, ed. by K.Welch et al., Academic Press, 1997; P. 687–9.



## РАЗВИТИЕ И ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

### НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ СТЕНТИРОВАНИЯ «НЕЗАЩИЩЕННОГО» СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Юлдашев Н.П., Ганиев А.А., Гафурова А.Ф., Зуфаров Т.М.*

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

#### РЕЗЮМЕ

#### НАШ ПЕРВЫЙ ОПЫТ СТЕНТИРОВАНИЯ «НЕЗАЩИЩЕННОГО» СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

*Юлдашев Н.П., Ганиев А.А., Гафурова А.Ф., Зуфаров Т.М.*

В отделение рентгенэндоваскулярной хирургии РСЦК поступил больной М., 1938 г.р. с диагнозом ИБС. Острый инфаркт миокарда переднераспространенной локализации ЛЖ (Q-позитивный) от 27.03.2013 г. РПС. Гипертоническая болезнь III ст., степень АГ–2, Риск IV (о/в). ХСН–IIA ст., ФК–III по NYHA. Пациенту выполнена диагностическая коронарография, выявлено стволое поражение коронарного русла. Показания к реваскуляризации–ИБС. Острый инфаркт миокарда переднераспространенной локализации ЛЖ (Q-позитивный) от 27.03.2013 г. РПС. Гипертоническая болезнь III ст., степень АГ–2, Риск IV (о/в). ХСН–IIA ст., ФК–III (по NYHA). Характер поражения коронарного русла (класс рекомендаций I, уровень доказательности A (в течение 72 часов) по рекомендации ESC 2010 г). Учитывая диагноз и отказ пациента от проведения операции аортокоронарного шунтирования выполнено стентирование ствола левой коронарной артерии. Вмешательство прошло без осложнений, пациент выписан на третьи сутки после стентирования.

#### РЕЗЮМЕ

#### БИЗНИНГ АМАЛИЁТИМИЗДАГИ БИРИНЧИ ЎТКИР МИОКАРД ИНФАРКТИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРДА «ҲИМОЯЛАНМАГАН» ЧАП АСОСИЙ ТОЖ ТОМИРНИ СТЕНТЛАШ МУОЛАЖАСИ

*Юлдашев Н.П., Ганиев А.А., Гафурова А.Ф., Зуфаров Т.М.*

Республика ихтисослаштирилган кардиология марказининг Эндоваскуляр жарроҳлик бўлимига бемор М., қуйидаги таъхис билан ётқизилган: Юрак чап қоринчасининг ўткир миокард инфаркти (Q-тишчали) 27.03.2013 й. Гипертония касаллиги 3д., АГ–2., Хавф IV. СЮЕ 2А б., ФС–3 (NYHA буйича). Беморга диагностик коронарография текширувида юрак чап асосий тож томирининг зарарланиши аниқланган. Миокард реваскуляризациясига кўрсатмалар–ЮИК. УМИ (Q-тишчали). Гипертония касаллиги 3д., АГ–2., Хавф IV. СЮЕ 2А б., ФС–3 (NYHA буйича). Тож томирларнинг атеросклеротик зарарланиши (Class of recommendation I, level of evidence A (for 72 hours)). Беморни аортокоронар шунтлаш операциясидан бош тортганлигини ва таъхисини эътиборга олган холда стентлаш муолажаси ўтказилди. Муолажа асоратларсиз ўтказилди, бемор муолажадан кейин 3-куни шифохонадан чиқарилди.

#### SUMMARY

#### OUR FIRST EXPERIENCE STENTING «UNPROTECTED» LEFT MAIN CORONARY ARTERY IN PATIENT WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

*Yuldashev N., Ganiev A., Gafurova A., Zufarov T.*

The Department of Endovascular surgery Republican Specialized Center of Cardiology was on hospitalization patient M., born in 1938 with a diagnosis of Ischemic Heart Disease (IHD): Acute myocardial infarction anterior free wall localization of left ventricular (Q-wave) from 03.27.2013. Arterial Hypertension. Class III of Heart Failure. The patient undergoing to the diagnostic coronary angiography, which showed lesion of left main coronary artery. Indications for revascularization–IHD. Acute myocardial infarction anterior free wall localization of left ventricular (Q-wave) from 03.27.2013. Arterial hypertension. Class III of Heart Failure; Character of coronary artery lesions (Class of recommendation I, level of evidence A (for 72 hours) on the recommendations of ESC 2010). Considering the diagnosis and refusal of the patient of carrying out operation of coronary bypass grafting performed PCI–stenting left main coronary artery. The PCI performed without complications, the patient was discharged on 3 day after procedure.

Говоря о достижениях эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца за последние годы, нельзя обойти вниманием область применения эндоваскулярных методов при пора-

жении левой коронарной артерии. Хирургическая реваскуляризация при стенозе ствола левой коронарной артерии–надёжный и эффективный метод лечения, и в течение длительного времени пора-

жение ствола являлось абсолютным показанием к проведению операции коронарного шунтирования. В современной научной литературе доказано достоверное увеличение продолжительности жизни после операции коронарного шунтирования у больных с поражением ствола ЛКА по сравнению с медикаментозным лечением. До появления стентов с лекарственным покрытием эндоваскулярные вмешательства на стволе ЛКА широко не применялись, что было обусловлено крайне неблагоприятными ближайшими и отдаленными результатами лечения.

В отделении рентгенэндоваскулярной хирургии РСЦК небольшой практический опыт выполнения стентирования «незащищенного» ствола ЛКА (n=18). Все вмешательства выполнялись у больных со стабильной стенокардией напряжения и совместно с коллегами из ННИИПК имени акад. Е.Н. Мешалкина (г. Новосибирск). Приводимый ниже клинический случай нами выполнен самостоятельно.

Пациент М., 75 лет поступил в РСЦК с жалобами на жгучие, сжимающие загрудинные боли, возникающие при минимальной физической нагрузке, в том числе в покое, сопровождающиеся холодным потом, чувством страха смерти, длительностью более 20 мин., купирующиеся приемом нитроглицерина, приступы удушья по ночам. В анамнезе повышение артериального давления в течении многих лет с максимальными уровнями 200/100 торг., неадекватная антигипертензивная терапия с неудовлетворительным контролем давления. В 27.03.2013 г. перенес инфаркт миокарда (передней распространенной локализации с зубцом Q). С этого момента прогрессивное ухудшение состояния, когда стали развиваться одышка и боли в области сердца при минимальной физической нагрузке, отеки. До настоящей госпитализации неоднократно стационарно обследовался по поводу дестабилизации состояния, проводилась коррекция терапии без эффекта. На момент поступления терапия включала нитропрепараты пролонгированного действия,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, петлевой диуретик, а также двухкомпонентную антиагрегантную терапию.

*При осмотре:* рост 168 см, вес 70 кг. Кожные покровы обычной окраски. Отеки голеней. При аускультации в легких ослабленное везикулярное дыхание. Область сердца визуально не изменена. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный, патологических шумов нет. Артериальное давление 130/80 торг., частота сердечных сокращений 80 в минуту.

*При обследовании* получены следующие данные: В клиническом анализе крови отмечается снижение уровня гемоглобина 110 г/л (норма 130–160), гематокрит 31 % (норма 40–48), в остальном – показатели в пределах нормы. По данным

биохимического анализа крови исследуемые показатели, в том числе электролитные – в пределах нормы. По данным гемостазиограммы констатирована нормокоагуляция.

На рентгенограмме легочные поля без свежих очаговых и инфильтративных теней. Корни легких расширены, уплотнены. Синусы свободные. Сердце – границы расширены, за счет желудочков. Аорта б/о. На ЭКГ очаговые изменения миокарда по передне распространенной локализации (глубокие отрицательные зубцы Т в отведениях I, AVL, V2-V6). По данным эхокардиографии глобальная систолическая функция в норме (фракция выброса 56,3%), выявлена умеренная дилатация левых камер сердца, в то время как правые отделы не расширены, признаков значимых клапанных пороков не выявлено. По результатам мониторинга ЭКГ по Холтеру (фон. терапия: Конкор; Амлон; Диротон; Нитросорбит; Антиагреганты; Антикоагулянты; Лднил) зарегистрировано НЖЭ:61 в т.ч. парные НЖЭ:2. На фоне исходного смещения ST-сегмента наблюдалось: 81 ST эпизодов общей продолжительностью 9 часов 31 мин., сопровождались субъективными ощущениями (жгучие, сжимающие боли за грудиной сопровождались повышением АД, холодным потом, нехваткой воздуха, купировались в/в введением раствора перлинганита). Максимальная ST депрессия – 448 мкВ, по 3 каналу в 03:33:15. ST эпизод максимальной продолжительности 40 мин. 30 сек., в 20:37:15. На Допплерографии брахиоцефальных артерий выявлены признаки атеросклероза. Толщина интимомедиального слоя превышает показатели нормы, структура комплекса интима-медиа однородная, с неровными контурами. В зоне перехода ОСА в устье ВСА справа определяется гетерогенная бляшка, составляющая 65% стеноза ВСА. Слева в устье ВСА стеноз 45–50%. С учетом наличия клинических признаков стенокардии нарастание сердечной недостаточности расценено как проявление ишемии миокарда.

Для уточнения диагноза и определения дальнейшей тактики лечения проведена КГ (рис. 1), при которой выявлены: Правый тип кровоснабжения миокарда. Стеноз (Тип В) 80% ствола ЛКА с переходом в устье передней нисходящей артерии (ПНА), стеноз (тип В) 90% в устье ПНА с переходом в П/3 (тип 1.1.0. по классификации Medina (рис. 1 а). Огибающая артерия без выраженных сужений. Стеноз (Тип А) 60% в П/3 правой коронарной артерии (рис. 1 б). Оценка риска ЧТКА по шкале *Syntax* – низкий (22 балла), риск аортокоронарного шунтирования по шкале *Euroscore II* – средний (логистический показатель 3,96).

*Консервативная терапия.* Тромбопол – 75 мг/сут, зилт – 75 мг/сут, конкор – 2,5 мг/сут, диротон – 2,5 мг/сут, амлон – 5 мг/сут, лднил – 20 мг/сут, нитросорбит – 30 мг/сут, торсид – 2 мл/сут, тиотриозолин – 4 мл/сут, НФГ – 15 тыс. ЕД/сут.



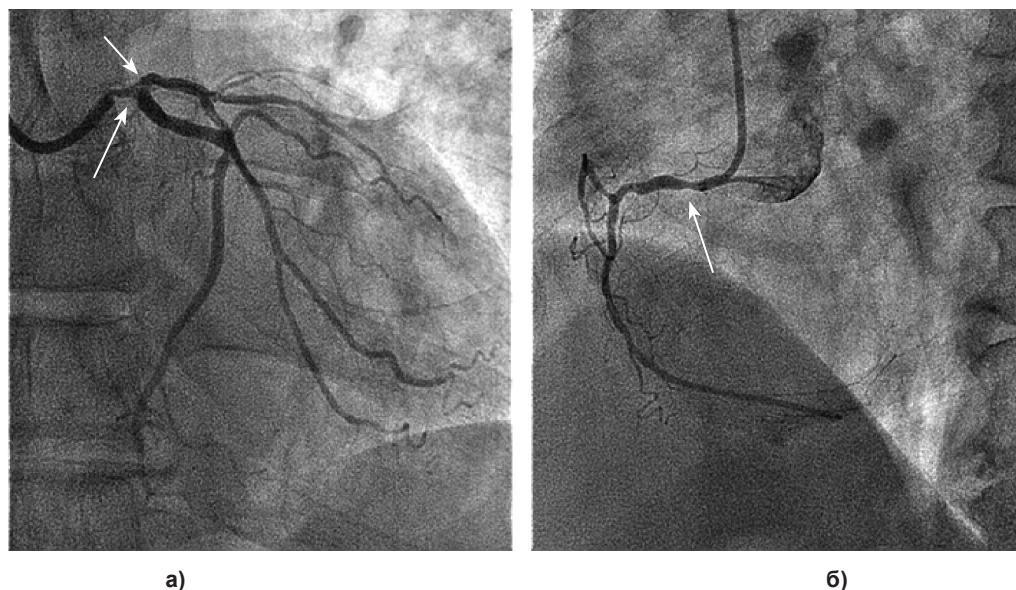


Рис 1. Коронарограммы при поступлении: а–левая коронарная артерия (ЛКА): поражение ствола ЛКА и устья ПНА (стрелки); б–правая коронарная артерия: поражение ПКА в П/3 (стрелка).

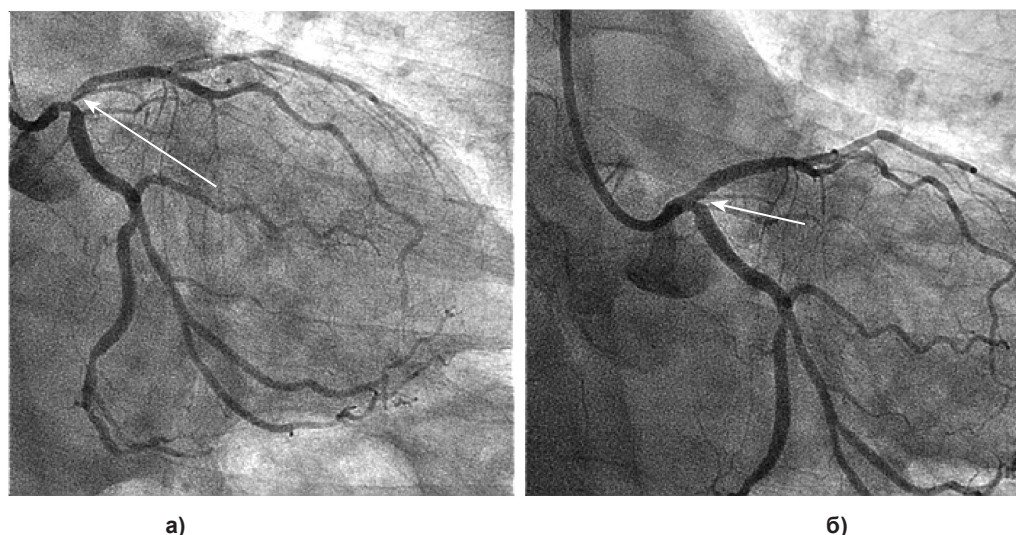


Рис 2. Коронарограммы при поступлении: а–левая коронарная артерия до стентирования (стрелка); б–левая коронарная артерия после стентирования (стрелка).

С учетом клинической картины и результатов КГ больному было рекомендовано проведение реваскуляризации миокарда. Однако от проведения аортокоронарного шунтирования он категорически отказался. Пациенту после консилиума (с участием кардиолога, кардиохирурга и интервенциониста) выполнена эндоваскулярная реваскуляризация миокарда (16.04.2013 г). Доступом через правую лучевую артерию выполнено прямое стентирование ствола ЛКА с переходом в устье ПНА. Имплантирован стент с лекарственным покрытием Biomatrix (*Biosensors international*) 3,5·18 mm. Вмешательство завершено с дилатацией ствола ЛКА, ПНА и устья ОА по методике «kissing balloon» с хорошим ангиографическим и клиническим результатом (рис. 2).

Пациент был выписан через 3 суток после операции со следующими рекомендациями: Конкор–2,5 мг/сут, кардиомагнил–75 мг/сут, зилт–75 мг/сут, лднил–20 мг/сут, диротон–2,5 мг/сут, контроль АД и ЧСС, ЭКГ в динамике, гиполипидемическая диета, физическая активность в виде пешей ходьбы (до 2–3 км в день при хорошей переносимости), контрольная коронарография через один год. Пациент отметил значительное улучшение своего состояния: отсутствие одышки в покое, рецидивов приступов стенокардии при бытовых нагрузках.

**Обсуждение.** Пациенты с поражением ствола левой коронарной артерии являются одной из наиболее тяжелых групп пациентов, имеющих неблагоприятный прогноз при естественном течении заболевания, обусловленный высокой вероятно-

стью внезапной смерти, развитием рецидивирующих и повторных инфарктов миокарда. В.С. Lewis и М.С. Gotsman [6] образно назвали ствол левой коронарной артерии «артерией внезапной смерти». По данным КГ поражение ствола ЛКА наблюдается у 4–8% пациентов ИБС [9]. С внедрением в клиническую практику коронарных стентов появились работы по стентированию ствола ЛКА. Так, впервые стентирование «незащищенного» ствола ЛКА выполнил R.J. Laham в 1996 году [5]. В последующие годы в литературе были опубликованы многочисленные исследования по стентированию «незащищенного» ствола ЛКА [2, 3, 4, 11], по данным которых непосредственные результаты были успешными, но в отдаленном периоде были высокими показатели рецидива стенокардии, рестеноза ствола ЛКА, летальности, а также частоты повторных вмешательств на коронарных сосудах. В последние годы появились данные ряда крупных исследований LE MANS, SYNTAX, PRECOMBAT [7, 8, 10], сравнивающих результаты стентирования «незащищенного» ствола ЛКА с результатами операции АКШ в отдаленном периоде. Данные исследования не показали существенных различий в результатах между этими двумя методами лечения.

Общеизвестно, что стентирование является эффективным и безопасным методом лечения больных со стабильной и нестабильной стенокардией и поражением «незащищенного» ствола ЛКА. В группе пациентов с острым инфарктом миокарда ангиографический успех составляет 92,5%, клини-

ческая эффективность – 74%, а летальность – 26%. Факторами риска госпитальной летальности являются: острый инфаркт миокарда, осложненный кардиогенным шоком, трехсосудистое поражение коронарного русла, сниженная ФВ ЛЖ (менее 40%), возраст пациентов старше 70 лет [1].

Таким образом, у больных острым инфарктом миокарда стентирование «незащищенного» ствола ЛКА при высоких шансах выполнения успешного вмешательства и низком риске развития осложнений, с высоким риском или невозможностью выполнения операции АКШ, является эффективным и безопасным методом лечения. У пациентов с острым инфарктом миокарда, когда инфаркт-зависимой артерией является ствол ЛКА, стентирование является единственно возможным методом реваскуляризации. Вопрос о целесообразности выполнения чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС с поражением «незащищенного» ствола ЛКА необходимо решать консилиуму с участием кардиологов, сердечно-сосудистых хирургов и специалистов по рентгеноэндоваскулярному лечению на основании данных неинвазивных и инвазивных методов обследования.

После чрескожного коронарного вмешательства на «незащищенном» стволе ЛКА с имплантацией стентов с антипролиферативным покрытием контрольную коронарографию рекомендуется выполнять через один год для своевременного выявления рестеноза ствола ЛКА и предупреждения развития возможных кардиальных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л.А., Алекян Б.Г., Бузиашвили Ю.И. и др. Возможности эндоваскулярных методов в лечении пациентов с острым коронарным синдромом при поражении «незащищенного» ствола левой коронарной артерии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия, 2010; 2: 44–48.
2. Buszman P.E., Kiesz S.R., Bochenek A. et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 538–45.
3. Ellis G.S. et al. Contemporary Percutaneous Treatment of Unprotected Left Main Coronary Stenoses. Circulation 1997; 96: 3867–3872.
4. Kosuga K., Tamai H., Ueda K. et al. Initial and long term results of angioplasty in unprotected left main coronary artery disease. Am J Cardiol. 1999; 83: 32–7.
5. Laham R.J., Carroza J.P., Baim D.S. Treatment of unprotected left main stenosis with Palmaz-Schatz stenting. Cathet Cardiovasc Diagn. 1996; 37: 77–80.
6. Lewis B.S. и Gotsman M.S. Sudden death in patients awaiting coronary artery surgery. Thorax 1974; 29: 209–211.
7. Marso S.P., Steg G., Plokker T. et al. Catheter-based reperfusion of unprotected left main stenosis during acute myocardial infarction (the ULTIMA experience). Am J Cardiol. 1999; 83: 1512–16.
8. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet 2013; 23; 381(9867): 629–38.
9. Ragosta M., Sandra D. et al. Prevalence of unfavorable angiographic characteristics for percutaneous intervention in patients with unprotected left main coronary artery disease. Catheterization and cardiovascular interventions 2006; 68(3): 357–62.
10. Seung-Jung Park, M.D. et al. Randomized Trial of Stents versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease N Engl J Med 2011; 364: 1718–27.
11. Wong P., Wong C.M., Ko P. et al. Elective stenting of unprotected left main coronary disease. Cathet Cardiovasc Diagn. 1996; 39: 347–54.



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-БЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА В КАРДИОЛОГИИ

*АЛЯВИ Б.А., АБДУЛЛАЕВ Х.Х., ИСХАКОВ Ш.А., БАБАЕВ М.А.*

*Республиканский научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации;  
Ташкентский медицинский педиатрический институт. г. Ташкент, Узбекистан*

### РЕЗЮМЕ

#### КАРДИОСЕЛЕКТИВ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР МЕТОПРОЛОЛНИ КАРДИОЛОГИЯДАГИ САМАРАДОРЛИГИ

*Аляви Б.А., Абдуллаев Х.Х., Исхаков Ш.А., Бабаев М.А.*

Юрак қон-томир касаликларини (ЮКК) ривожланишида, умумий ва юрак-қон томир хасталиглари-ни сабабчиси бўлган ўлимда симпатик нерв системанинг (СНС) гиперактивлиги катта аҳамиятга эга деб аниқланган. Бу ҳолат зардобда норадреналин миқдорини кўтариб беради ва СНСнинг активли-гини ошиб боришига олиб келади, кейинчалик рефлекс тахикардия, миокард ишемияси, артериал гипертония (АГ), инсулинга бўлган резистентлик ошиб боради, сўнг коронар ўлим хавфлиги кескин кўтарилди. ЮКК даволашда бета-адреноблокаторлар кенг қўлланилади. Улар юрак ритмини сусайти-риб, мусбат инотроп эффектни чақириб, юракни гиперсимпатикотониядан ҳимоя қилиб, юрак миокар-дини кислородга бўлган эҳтиёжини камайтириб беришади.

К а л и т с ў з л а р: бета-адреноблокатор, миокард ишемияси, артериал гипертония.

### РЕЗЮМЕ

#### ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-БЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА В КАРДИОЛОГИИ

*Аляви Б.А., Абдуллаев Х.Х., Исхаков Ш.А., Бабаев М.А.*

Гиперактивность симпатической нервной системы (СНС), сопровождающаяся увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышением уровня норадреналина в плазме крови, является важным фактором риска развития ССЗ, а также предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности [10–12]. Повышенная активность СНС играет существенную роль не только в возникновении ишемии миокарда вследствие рефлексной тахикардии и коронарной вазоконстрикции, но и в развитии артериальной гипертензии (АГ), резистентности к инсулину, возрастании коронарного риска. При назначении β-адреноблокаторов (БАБ) с целью лечения ССЗ селективная блокада β1-адренорецепторов защищает сердце от гиперсимпатикотонии, что приводит к замедлению сердечного ритма, отрицательному инотропному эффекту, снижению потребности миокарда в кислороде и, как следствие этого, к снижению фатальных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время в распоряжении врачей имеется широкий выбор препаратов этого класса, эффективность которых в лечении ССЗ имеет самый высокий уровень доказанности.

К л ю ч е в ы е с л о в а: бета-адреноблокатор, ишемия миокарда, артериальная гипертензия.

### SUMMARY

#### EFFICIENCY OF CARDIOSELECTIVE BETA-BLOCKER METOPROLOL IN CARDIOLOGY

*Alyavi B.A., Abdullayev A.H., IskhakovSh.A., Babaev M.A.*

Hyperactivity of the sympathetic nervous system (SNS), accompanied by an increase in heart rate (HR) and increased levels of norepinephrine in the blood plasma, is an important risk factor for CVD, as well as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality. Increased sympathetic activity plays an important role not only in the occurrence of myocardial ischemia due to reflex tachycardia and coronary vasoconstriction, but in the development of hypertension (AH), insulin resistance, increase coronary risk. When assigning β-adrenergic blockers (beta blockers) to treat cardiovascular, selective blockade of β1-adrenoceptorshypersympathicotonia protects the heart from that slows down the heart rate, the negative inotropic effect, reducing myocardial oxygen demand, and as a consequence, to reduce fatal cardiovascular vascular events. Currently available in a wide range of medical drugs in this class, whose effectiveness in the treatment of CVD has the highest level of evidence.

Key words: beta-blocker, myocardial ischemia, hypertension.

Современную кардиологию невозможно представить без препаратов группы β-адреноблокаторов (БАБ), которых в настоящее время известно более 30 наименований. Необходимость

включения бета-адреноблокаторов в программу лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) очевидна: за последние 50 лет кардиологической клинической практики бета-адреноблокаторы за-

няли прочные позиции в профилактике осложненных и фармакотерапии артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), метаболическом синдроме (МС), а также при некоторых формах тахикардий [1–4].

Концепция опосредованного действия лекарственных средств через рецепторы тканей различных органов была предложена N. Langly в 1905 г., а в 1906 г. H. Dale подтвердил ее в практике [2, 3].

В 90-е годы было установлено, что бета-адренорецепторы подразделяются на три подтипа:

- $\beta_1$ -адренорецепторы, которые расположены в сердце и через которые опосредуются стимулирующие влияния катехоламинов на деятельность сердца – насоса: учащение синусового ритма, улучшение внутрисердечной проводимости, повышение возбудимости миокарда, усиление сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропные эффекты);
- $\beta_2$ -адренорецепторы, которые расположены преимущественно в бронхах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки, скелетных мышцах, в поджелудочной железе; при их стимуляции реализуются бронхо- и вазодилатационные эффекты, релаксация гладких мышц и секреция инсулина;
- бета3-адренорецепторы, локализованные преимущественно на мембранах адипоцитов, принимают участие в термогенезе и липолизе.

Идея использования БАБ в качестве кардиопротекторов принадлежит англичанину J.W. Black, которому в 1988 году вместе с сотрудниками, создателями бета-адреноблокаторов, была присуждена Нобелевская премия.

Способность блокировать влияние медиаторов на  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) определяют основные кардиотерапевтические эффекты бета-адреноблокаторов [3, 5].

Антиишемический эффект БАБ объясняется снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и силы сердечных сокращений, возникающих при блокировании бета-адренорецепторов миокарда.

БАБ одновременно обеспечивают улучшение перфузии миокарда за счет уменьшения конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и увеличения градиента давления, определяющего коронарную перфузию во время диастолы [8–10], длительность которой увеличивается в результате урежения ритма сердечной деятельности.

Антиаритмическое действие БАБ, основанное на их способности уменьшать адренергическое влияние на сердце, приводит к:

- уменьшению ЧСС (отрицательный хронотропный эффект);
- снижению автоматизма синусового узла, АВ-соединения и системы Гиса–Пуркинье (отрицательный батмотропный эффект);
- сокращению длительности потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса–Пуркинье (укорачивается интервал QT);
- замедлению проводимости в АВ-соединении и увеличению продолжительности эффективного рефрактерного периода АВ-соединения, удлинению интервала PQ (отрицательный дромотропный эффект).

БАБ повышают порог возникновения фибрилляции желудочков у больных острым ИМ и могут рассматриваться как средства профилактики фатальных аритмий в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ).

Гипотензивное действие БАБ обусловлено:

- уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие), что суммарно приводит к снижению минутного сердечного выброса (МОС);
- снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;
- перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса;
- центральным угнетением симпатического тонуса;
- блокадой постсинаптических периферических бета-адренорецепторов в венозном сосудистом русле, с уменьшением притока крови к правым отделам сердца и снижением МОС;
- конкурентным антагонизмом с катехоламинами за рецепторное связывание;
- повышением уровня простагландинов в крови.

Препараты из группы БАБ отличаются по наличию или отсутствию кардиоселективности, внутренней симпатической активности, мембраностабилизирующим, вазодилатирующим свойствам, растворимости в липидах и воде, влиянию на агрегацию тромбоцитов, а также по продолжительности действия [11, 12].

Влияние на  $\beta_2$ -адренорецепторы определяет значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к их применению (бронхоспазм, сужение периферических сосудов). Особенностью кардиоселективных БАБ по сравнению с неселективными является большое сродство к  $\beta_1$ -рецепторам сердца, чем к  $\beta_2$ -адренорецепторам [15–17]. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий.

В настоящее время клиницисты выделяют три поколения препаратов с бета-блокирующим эффектом.

I поколение – неселективные  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адреноблокаторы (пропранолол, надолол), которые на-



ряду с отрицательными ино-, хроно- и дромоторными эффектами обладают способностью повышать тонус гладкой мускулатуры бронхов, сосудистой стенки, миометрия, что существенно ограничивает их использование в клинической практике.

**II поколение** – кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы (метопролол, бисопролол), благодаря высокой селективности в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда обладают более благоприятной переносимостью при длительном применении и убедительной доказательной базой долгосрочного прогноза жизни при лечении АГ, ИБС и ХСН.

**III поколения** – небиволол, карведилол, обладают дополнительными вазодилатирующими свойствами за счет блокады альфа-адренорецепторов, без внутренней симпатомиметической активности.

Установлена дополнительная клиническая значимость липофильных свойств БАБ: липофильные препараты обладают достоверным кардиопротективным действием и уменьшают смертность у больных, перенесших острый инфаркт миокарда [3]. Кроме того, липофильные кардиоселективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы (бисопролол, метопролол XL, карведилол) улучшают выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью [1, 3].

Важное клиническое значение имеет продолжительность гипотензивного действия БАБ. Предпочтительны для длительной терапии больных с АГ препараты с большим периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ), обеспечивающим стабильность гипотензивного действия в течение 24 ч и более и высокую комплаентность больных.

Среди большого числа различных БАБ метопролол наделен всеми необходимыми клинически значимыми свойствами:  $\beta_1$ -селективностью и высокой липофильностью.

Необходимо отметить, что при сердечной недостаточности доказана эффективность только в отношении четырех БАБ: метопролола, карведилола, бисопролола и небиволола [17, 18]. Суммарные данные рандомизированных исследований, проведенных с участием более чем 20 000 больных, показали, что применение БАБ во время ИМ и после него способствует снижению смертности на 20%, частоты внезапной смерти – на 30%, повторного ИМ – на 25% [20–23].

При выборе препаратов данного ряда зачастую предпочтение отдается селективным БАБ, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Среди селективных в первую очередь является целесообразным использовать те БАБ, в отношении которых существует серьезная доказательная база. Таким требованиям отвечает метопролол.

Первым БАБ, позитивное действие которого было обнаружено при сердечной недостаточности,

был метопролола тартрат. С использованием этого препарата были впервые установлены гемодинамические эффекты БАБ при лечении больных сердечной недостаточностью и влияние бета-блокады на ее клинические проявления [31–35].

Наличие выраженного кардиопротективного действия, благоприятное влияние на прогноз больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями было показано в различных крупных клинических исследованиях.

В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives Study) метопролол изучали в качестве средства вторичной профилактики у лиц с артериальной гипертензией (диастолическое АД 100–130 мм рт. ст. при включении в исследование). В работу были включены 3234 больных, наблюдавшихся до 10 лет (в среднем 5 лет). Из них 1609 больных получали метопролол в средней дозе 174 мг в сутки, 1625 больных получали плацебо. Больным обеих групп при необходимости добавляли в качестве сопутствующей терапии тиазидные диуретики. Риск новых сердечно-сосудистых «случаев» был значительно ниже в группе метопролола по сравнению с группой, получавших диуретики ( $p < 0,04$ ). Общая смертность была существенно ниже в основной группе ( $p = 0,02$ ). Особенно выраженную разницу наблюдали в числе смертей от всех сердечно-сосудистых причин ( $p < 0,005$ ), коронарной смерти ( $p = 0,04$ ), смерти от инсульта ( $p = 0,04$ ) в пользу больных основной группы. Лечение метопрололом нивелировало у больных отрицательное воздействие курения на сердечно-сосудистую систему – в этой группе больных смертность от сердечно-сосудистых причин была достоверно ниже у тех, кто получал метопролол, нежели диуретики.

На сегодняшний день имеется несколько исследований по применению метопролола в лечении нестабильной стенокардии. Одной из задач многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial) являлась оценка влияния терапии метопрололом и нифедипином на частоту неблагоприятных исходов (рецидивирующие ангинозные приступы или развитие ИМ) в течение первых 48 ч после госпитализации у больных с нестабильной стенокардией, ранее не получавших БАБ [29]. Было установлено, что метопролол оказывал благоприятное воздействие на краткосрочный прогноз у пациентов данной категории.

В первом двойном слепом рандомизированном исследовании применения БАБ у больных ИМ (Goteborg Metoprolol Trial), в рамках которого 1395 пациентам в первые часы после появления симптомов острого ИМ были назначены метопролол или плацебо, было продемонстрировано существенное (на 21–45%) снижение летальности к 90-



му дню после ИМ в группе больных, получавших терапию метопрололом [32].

В клиническое исследование MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) были включены 5778 пациентов с острым ИМ (ОИМ), которым случайным образом была назначена терапия метопрололом или плацебо в аналогичных лекарственных формах. Средний интервал от момента появления симптомов стенокардии до рандомизации и начала терапии составлял 7 ч. После 15 дней лечения общая летальность среди больных, принимавших метопролол, составила 4,3%, а в группе плацебо—4,9% (различие статистически незначимо). Последующий анализ в подгруппах показал, что метопролол не оказывает влияния на выживаемость больных с низким риском летального исхода, однако значительно (на 29%) снижает летальность пациентов с высоким риском смерти.

Также заслуживает внимания исследование, проведенное M. Gardtman и соавт., в котором оценивался анальгезирующий эффект метопролола у больных с острым коронарным синдромом. С этой целью 262 пациентам с болями в груди и подозрением на ОИМ во время транспортировки произвольным образом назначалась терапия морфином в дозе 5 мг внутривенно и метопрололом в дозе 5 мг внутривенно (n=134) или морфином в той же дозе и плацебо (n=128). Выраженность болевых ощущений до и после лечения оценивалась по модифицированной визуальной аналоговой шкале. При ретроспективном анализе было установлено, что в подгруппе больных с несомненным или высоковероятным ОИМ после терапии метопрололом интенсивность ангинозных болей становилась достоверно ниже, чем после введения плацебо. Терапия метопрололом приводила к уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) на 10–15% и умеренному снижению артериального давления (АД), хорошо переносилась пациентами и не сопровождалась какими-либо побочными эффектами. Частота развития осложнений (АВ-блокады высоких градаций, жизнеопасные желудочковые аритмии) у пациентов, получавших метопролол и плацебо, также была сопоставимой.

Также доказана эффективность применения метопролола у больных с ОИМ на фоне проведения тромболитической терапии. Так, в рамках проведенного исследования TIMI II-B (Thrombolysis In Myocardial Ischemia trial) с альтеплазой у 1434 больных ОИМ сопоставлялось раннее и отсроченное назначение метопролола. При раннем начале лечения (n=720) применение метопролола начинали с внутривенного введения в первые часы после ИМ с последующим назначением внутрь, а при отсроченном начале терапии (n=714) метопролол назначался только внутрь, начиная с шестых суток после ИМ. Несмотря на то, что ближайшая и отдаленная летальность у пациентов, получавших различные режимы терапии метопрололом,

достоверно не различалась, раннее назначение последнего сопровождалось значимым снижением частоты возникновения рецидивирующих ИМ (2,7 против 5,1%;  $p=0,02$ ) и ранней постинфарктной стенокардии (18,8 против 24,1%;  $p<0,02$ ). Кроме того, при раннем назначении метопролола отмечена тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов после применения альтеплазы.

Принимая во внимание доказанные анальгезирующие свойства метопролола, а также достоверное снижение частоты рецидивов ИМ и постинфарктной стенокардии на фоне данной терапии, препарат является эффективным и в лечении ИМ.

Как средство вторичной профилактики у пациентов в постинфарктном периоде метопролол исследовался и в ряде других работ. В исследовании SMT (Stockholm Metoprolol Study) оценивалась эффективность метопролола у больных, перенесших ИМ. Через 11–18 дней после перенесенного ИМ 154 пациента были рандомизированы в основную группу и 147—в контрольную. В основной группе в течение 3 лет пациенты получали метопролол по 50 мг 3 раза в день в первые 3 дня лечения, далее по 100 мг. По окончании трехлетнего периода лечения они продолжали наблюдаться еще в течение 2–7 лет. В группе метопролола число смертей от всех причин за 3 года было меньше на 23%, а от ИБС—на 34%. Количество несмертельных повторных ИМ среди пациентов, получавших метопролол, было меньше на 44%, а внезапной смерти—на 59%, у больных были значительно реже желудочковые нарушения ритма. Особенно благоприятными были результаты у лиц, страдавших сопутствующей артериальной гипертензией (АГ) (G.Olsson и соавт., 1985).

Вопрос о том, одинакова ли клиническая эффективность метопролола тартрата и сукцината, достаточно широко обсуждается в литературе, и ответ на него неоднозначен.

В 1999–2003 гг. были опубликованы результаты рандомизированных исследований MERIT-HF, RESOLVD и COMET, впоследствии существенно повлиявшие на выбор препарата и лекарственной формы метопролола при лечении ХСН [38–40].

В исследованиях MERIT-HF и RESOLVD более чем у 90% пациентов использовался метопролола сукцинат в виде ретардных форм: метопролол CR/XL в MERIT-HF и метопролол CR в RESOLVD, однако влияние на прогноз метопролола сукцината в разных лекарственных формах оказалось различным. Снижение риска смерти в MERIT-HF составляло 34% ( $p=0,0062$ ), тогда как в RESOLVD было недостоверным ( $p=0,06$ ).

Однако после анализа результатов исследований MERIT-HF и COMET экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по БАБ и во всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован именно мето-



пролола сукцинат замедленного высвобождения [42–44].

В ряде работ были получены данные о том, что обе лекарственные формы – метопролола тартрат и метопролола сукцинат – оказывают антиангинальный и антигипертензивный эффект, однако при применении сукцината он более выражен [45–46].

В перекрестном рандомизированном исследовании, включавшем 30 больных АГ, сравнивалась клиническая эффективность двух форм метопролола пролонгированного действия – тартрата и сукцината [57]. При монотерапии ретардной формой метопрололатартрата и метопролола сукцината в течение 6 недель целевого АД удалось достичь, соответственно, у 56 и 48% больных. Различия в эффективности двух препаратов оказались недостоверными ( $p > 0,05$ ). Побочные эффекты, не носившие характера серьезных, наблюдались чаще при лечении метопролола сукцинатом ( $p = 0,003$ ). Таким образом, было показано, что ретардная форма метопрололатартрата не отличается по эффективности и безопасности от оригинального препарата метопролола сукцината пролонгированного действия.

Все представленные выше данные были получены в исследованиях с метопрололом немедленного высвобождения. Однако в связи с необходимостью принимать препарат 3–4 раза в сутки была создана новая, пролонгированная форма препарата. Таким препаратом на сегодняшний день является метопролола сукцинат (CR/XL ZOK – Controlled Release/Extended Release, Zero-Order-Kinetics). Таблетки метопролола сукцината CR/XL заключают в себе многоэлементную систему, содержащую метопрололсукцинат в виде множественных гранул с контролируемым высвобождением. Каждая из гранул функционирует как отдельная диффузионная камера, что приводит к созданию постоянной концентрации в течение всего междозового интервала.

Изучение фармакодинамических свойств метопролола сукцината CR/XL показало, что в дозах от 50 до 200 мг/сут он обеспечивает более равномерную концентрацию и продолжительный эффект, что обеспечивает максимально полную степень  $\beta$ -блокады, уменьшает выраженность побочных эффектов и улучшает приверженность к лечению, чем аналогичные дозы прочих лекарственных форм метопролола и других БАБ. Указанные преимущества метопролола сукцината CR/XL перед метопрололом в традиционной лекарственной форме при назначении в равной дозе на 1 или 2 приема в сутки, метопрололом в форме замедленного высвобождения, а также соответствующими дозами атенолола, бисопролола или пропранолола продемонстрированы в исследованиях. Только для лекарственной формы с контролируемым высвобождением препарата (метопро-

лола сукцинат CR/XL) доказана эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений и снижении смертности при ХСН, а также антиатерогенная активность [33–35].

Метопролола сукцинат CR/XL выпускается в 3 дозировках: 25, 50 и 100 мг. Таблетка 100 мг содержит 95 мг метопролола сукцината и эквивалентна 100 мг метопрололатартрата.

С целью определения антиаритмического эффекта метопролола сукцината CR/XL проводилось двойное слепое исследование по профилактике рецидивов фибрилляции предсердий. 394 пациента после восстановления синусового ритма были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала метопролола сукцинат CR/XL. В этой группе частота рецидивов фибрилляции предсердий составила 48,7% по сравнению с 59,9% в группе плацебо ( $p = 0,005$ ). ЧСС у пациентов после рецидива фибрилляции предсердий была значительно ниже в группе метопролола (98 уд/мин.), чем в группе плацебо (107 уд/мин.) [37].

В исследовании А. Sandberg и соавт. (1988 г.) метопролола сукцинат CR/XL в дозе 100 мг продемонстрировал значительно более выраженный эффект в контроле ЧСС при физической нагрузке через 12 ч после приема препарата (в сравнении с метопрололом в традиционной лекарственной форме в дозе 100 мг/сут).

В настоящее время проведено большое количество работ с целью определения антиатеросклеротического эффекта метопролола сукцината CR/XL. Исследование BCAPS – это 3-летнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование антиатеросклеротического эффекта малых доз метопролола сукцината CR/XL (25 мг однократно) у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий без признаков ИБС. В исследовании участвовали 793 пациента. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я получала 25 мг метопролола однократно, 2-я группа – плацебо. По сравнению с плацебо в группе метопролола сукцината CR/XL отмечалось сокращение ЧСС на 2,5 уд/мин. в течение периода наблюдения ( $p < 0,006$ ), систолическое АД достоверно не изменялось. По сравнению с плацебо в 1-й группе не отмечено каких-либо различий в липидном профиле. Через 18 мес. лечения отмечено, что метопролола сукцинат CR/XL достоверно замедлял прогрессирование увеличения толщины интимы-медии по сравнению с группой плацебо ( $p < 0,001$ ). Этот эффект сохранялся в течение 3 лет наблюдения. Также отмечено достоверное снижение общей смертности и частоты развития ИМ и инсульта [39].

Исследование ELVA включало только пациентов с гиперхолестеринемией. Уровень холестерина был выше 6,5 ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности – выше 5 ммоль/л. Цель этого исследования состояла в изучении анти-

атеросклеротического эффекта метопролола сукцината в сочетании с терапией статинами. Были включены пациенты в возрасте от 20 до 70 лет с атеросклеротическим поражением каротидной артерии или утолщением меди-интимы более 1 мм. Назначение метопролола сукцината CR/XL в дозе 100 мг в дополнение к статинам привело к существенному снижению ЧСС на 5,1 уд/мин. ( $p < 0,046$ ), при этом достоверного снижения АД не отмечалось. В период наблюдения общий холестерин снизился с 9 ммоль/л до 6,4 ммоль/л в обеих группах. Наблюдалось существенное различие в величине прогрессирования толщины меди-интимы каротидной артерии через год терапии ( $-0,08$  против  $-0,01$  мм;  $p = 0,004$ ) [40]. Результаты предвостановленных исследований у пациентов с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами – первые клинические результаты, доказывающие антиатеросклеротическую эффективность применения метопролола сукцината CR/XL как дополнение к гиполипидемическому лечению статинами.

Недавно завершившиеся исследования доказали прогностическую значимость «немой» ишемии миокарда. В рандомизированном исследовании у 32 пациентов с доказанной ИБС с преобладающей «немой» ишемией миокарда, с положительными результатами велоэргометрии (ВЭМ) в течение 5 мин. и бессимптомной депрессией сегмента ST при холтеровском мониторинге оценивалась эффективность метопролола сукцината CR/XL 200 мг однократно и дилтиазема 60 мг 4 раза. В начале и в конце 3-недельной терапии повторно выполнялись ВЭМ и холтеровское мониторирование ЭКГ. В обеих группах отмечено уменьшение длительности депрессии сегмента ST. В группе метопролола достоверно снизилось количество ишемических эпизодов (54%,  $p = 0,0003$ , 31% для дилтиазема,  $p = n/d$ ) и средняя продолжительность ишемии (51%,  $p = 0,012$ , 27% для дилтиазема,  $p = n/d$ ) [42].

Проведенные исследования применения пролонгированной формы метопролола у пациентов со стабильной стенокардией выявили значительное преимущество метопролола сукцината CR/XL по сравнению с обычным метопрололом. Так, в исследовании K.Egstrup и соавт. пациенты ( $n = 104$ ) со стабильной стенокардией в течение 3 нед. получали метопролола сукцинат CR/XL в дозе 200 мг 1 раз в сутки либо метопролол в традиционной лекарственной форме в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Было показано, что частота приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине были сопоставимы при проведении теста с физической нагрузкой в группе, получавшей пролонгированную форму метопролола сукцината, время до появления ишемических изменений сегмента ST (6,1 мин против 5,5 мин для традиционной лекарственной формы метопролола) и боли в груди (5,3 мин против 5,1 мин) достоверно превыша-

ло аналогичные показатели в группе сравнения ( $p < 0,05$ ) [47].

Группа исследователей IMAGE Study Group провела проспективное мультицентровое исследование 280 пациентов со стабильной стенокардией. После начальной оценки, состоящей из теста с физической нагрузкой и анкетного опроса для выявления признаков стенокардии, пациенты были рандомизированы в группу, получавшую метопролола сукцинат CR/XL 200 мг 1 раз в сутки и группу, получавшую нифедипин ретард 20 мг 2 раза в сутки. Период наблюдения составил 6 нед. В результате отмечено достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке в группе метопролола CR/XL ( $p < 0,05$ ) [51, 53].

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) было посвящено изучению эффективности метопролола сукцината CR/XL у пациентов с ХСН II–IV функционального класса по NYHA и фракцией выброса менее 40%. Был включен 3991 пациент, из которых 1926 пациентов госпитализированы по поводу ИМ. Средняя фракция выброса составила 28%. Большинство больных получали сопутствующую терапию диуретиками, ингибиторами АПФ и дигоксином. Период наблюдения составил 1 год. Пациенты были рандомизированы в группу метопролола сукцината CR/XL либо плацебо. Начальная доза метопролола сукцината CR/XL составляла 12,5–25 мг/сут. В течение 6 нед дозу препарата увеличивали до 100 мг/сут, а в последующем – до 200 мг/сут при условии компенсированной гемодинамики (к концу исследования доза фуросемида варьировала в среднем от 60 до 100 мг/сут). Исследование MERIT-HF было прекращено досрочно, когда стало ясно, что в группе активной терапии смертность значительно ниже, чем в группе плацебо, в группе метопролола сукцината CR/XL общая смертность снизилась на 34% ( $p = 0,0062$ ), а внезапная смерть на 41% ( $p = 0,002$ ).

**Результаты исследования:** снижение общей смертности – 34%, внезапной – 41%, от прогрессирования ХСН – 49%. Единая конечная точка – общая смертность (госпитализация по поводу прогрессирования сердечной недостаточности уменьшилась на 31% ( $p < 0,001$ ), а сердечная смерть) нефатальный ИМ – на 39% ( $p < 0,001$ ). Эффективность метопролола сукцината CR/XL не зависела от этиологии ХСН (ишемическая или неишемическая), возраста больных, наличия АГ или сахарного диабета. Несколько большая эффективность метопролола сукцината CR/XL была отмечена у больных ХСН III и IV функционального класса по сравнению с больными ХСН II функционального класса по классификации NYHA [54–58].

**Заключение.** Таким образом, на сегодняшний день пролонгированная форма метопролола сукцината CR/XL имеет широкий спектр показаний





для применения в практике кардиолога. Несомненным преимуществом этой формы является длительность действия, что позволяет обеспечить

равномерную концентрацию препарата в крови, уменьшить кратность приема, а также увеличить приверженность пациентов к лечению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Devereaux P.J., Scott Beattie W., Choi P.T. L., Badner N.H., Guyatt G.H., Villar J.C. et al. How strong is the evidence for the use of perioperative  $\beta$ -blockers in non-cardiac surgery? Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2005; 331: 313–321.
2. Feuerstein R., Yue T.L. A potent antioxidant, SB209995, inhibits oxy gen-radical-mediated lipid peroxidation and cytotoxicity // *Pharmacology*. 1994; 48: 385–91.
3. Das Gupta P., Broadhurst P., Raftery E.B. et al. Value of carvedilol in congestive heart failure secondary to coronary artery disease // *Am J Cardiol*. 1990; 66: 1118–1123.
4. Hauf-Zachariou U., Blackwood R.A., Gunawardena K.A. et al. Carvedilol versus verapamil in chronic stable angina: a multicentre trial // *Eur J Clin Pharmacol*. 1997; 52: 95–100.
5. Van der Does R., Hauf-Zachariou U., Pfarr E. et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris // *Am J Cardiol* 1999; 83: 643–649.
6. Maggioni A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure // *Eur. Heart J*. 2005; 7: J15–J21.
7. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial // *Lancet*. 2001; 357: 1385–1390.
8. Khatrar R.S., Senior R., Soman P. et al. Regression of left ventricular remodeling in chronic heart failure: Comparative and combined effects of captopril and carvedilol // *Am Heart J*. 2001; 142:704–713.
9. Dahlöf B., Lindholm L., Hansson L. et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-hypertension) // *The Lancet*, 1991; 338: 1281–1285.
10. Rangno R.E., Langlois S., Lutterodt A. Metoprolol withdrawal phenomena: mechanism and prevention // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1982; 31: 8–15.
11. Lindholm L., Carlsberg B., Samuelsson O. Should  $\beta$ -blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // *Lancet*. 2005; 366: 1545–1553.
12. Steinen U. The once-daily dose regimen of carvedilol: a meta-analysis approach // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992; 19 (Suppl. 1): S128–S133.
13. Jacob S. et al. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of  $\beta$ -blocking agents? // *Am J Hypertens*. 1998.
14. Giugliano D. et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-Insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial // *Ann Intern Med*. 1997; 126: 955–959.
15. Kannel W.B. et al. Initial drug therapy for hypertensive patients with dyslipidaemia // *Am Heart J*. 188: 1012–1021.
16. Hauf-Zachariou U. et al. A double-blind comparison of the effects of carvedilol and captopril on serum lipid concentration in patients with mild to moderate essential hypertension and dyslipidaemia // *Eur J Clin Pharmacol*. 1993; 45: 95–100.
17. Fajaro N. et al. Long-term  $\alpha$  1-adrenergic blockade attenuates diet-Induced dyslipidaemia and hyperinsulinemia in the rat // *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 32: 913–919.
18. Yue T.L. et al. SB 211475, a metabolite of carvedilol, a novel antihypertensive agent, is a potent antioxidant // *Eur J Pharmacol*. 1994; 251: 237–243.
19. Ohlsten E.H. et al. Carvedilol, a cardiovascular drug, prevents vascular smooth muscle cell proliferation, migration and neointimal formation following vascular injury // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 6189–6193.
20. Poole-Wilson P.A. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol European trial (COMET): randomized controlled trial // *Lancet*. 2003; 362 (9377): 7–13.
21. Agrawal B. et al. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria // *J Hum Hypertens*. 1996; 10: 551–555.
22. Marchi F. et al. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: multicenter, randomized.
23. Tendera M. Epidemiology, treatment and guidelines for the treatment of heart failure in Europe // *Eur. Heart J*., 2005; 7: J5–J10.
24. Waagstein F., Caidahl K., Wallentin I. et al. Long-term  $\beta$ -blockade in dilated cardiomyopathy: effects of short-term and long-term metoprolol followed by withdrawal and readministration of metoprolol // *Circulation* 1989; 80: 551–563.
25. The International Steering Committee on behalf of the MERIT-HF Study Group // *Am. J. Cardiol.*, 1997; 80 (suppl. 9 B): 54J–548J.
26. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. US Carvedilol



- Heart Failure Study Group // *N Engl J Med.* 1996; 334: 1349.
27. COPERNICUS investigators resource. F. Hoffman-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, 2000.
  28. Does R., Hauf-Zachariou U., Praff E. et al. Comparison of safety and efficacy of carvedilol and metoprolol in stable angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* 1999; 83: 643–649.
  29. Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group // *Lancet*, 1997; 349:375–380.
  30. Waagstein F. Hjalmarson A., Varnauskas E., Wallentin I. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37(10):1022–36.
  31. Engelmeier R.S., O'Connell J.B., Walsh R. et al. Improvement in symptoms and exercise tolerance by metoprolol in patients with dilated cardiomyopathy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 1985; 72(3):536–46.
  32. Eichhorn E.J., Heesch C.M., Barnett J.H. et al. Effect of metoprolol on myocardial function and energetics in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(5):1310–20.
  33. Andersson B., Caidahl K., di Lenarda A. et al. Changes in early and late diastolic filling patterns induced by long-term adrenergic beta-blockade in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy *Circulation* 1996; 94(4):673.
  34. Andersson B., Strömblad S.O., Lomsky M., Waagstein F. Heart rate dependency of cardiac performance in heart failure patients treated with metoprolol. *Eur Heart J* 1999; 20(8):575–83.
  35. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1993; 342(8885): 1441–6.
  36. 3-year follow-up of patients randomised in the metoprolol in dilated cardiomyopathy trial. The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet* 1998; 351 (9110):1180–1.
  37. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001–7.
  38. Effects of metoprolol CR in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy: the randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction pilot study. *Circulation* 2000; 101 (4):378–84.
  39. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clin-cal outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9377):7–13.
  40. McBride B.F., White C.M. Critical differences among beta-adrenoreceptor antagonists in myocardial failure: debating the MERIT of COMET. *J Clin Pharmacol* 2005; 45(1):6–24.
  41. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J., et al. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25(15):1341–62.
  42. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(15):e1–e90.
  43. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Воганов Р.Г., Мамедов М.Н., редакторы. Национальные клинические рекомендации. – М.: МЕДИЭкспо; 2009. С. 99–166.
  44. Houtzagers J.J., Smilde J.G., Creyten G., Westergren G. Efficacy and tolerability of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional metoprolol tablets in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 Suppl:S39–44.
  45. Egstrup K., Gundersen T., Härkönen R. et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: A comparison with conventional metoprolol tablets twice daily *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 33 Suppl: S45–9.
  46. Carruthers G., Shearer R., Taylor W., Moore M. A comparison of a controlled release (CR/ZOK) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily in mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol* 1990; 30(2 Suppl): S61–5.
  47. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Similar risk reduction of death of extended-release metoprolol once daily and immediate-release metoprolol twice daily during 5 years after myocardial infarction *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(2): 127–35.
  48. Andersen S.S., Hansen M.L., Gislason G.H. et al. Mortality and reinfarction among patients using different beta-blockers for secondary prevention after a myocardial infarction. *Cardiology* 2009; 112 (2):144–50.
  49. Go A.S., Yang J., Gurwitz J.H. et al. Comparative effectiveness of beta-adrenergic antagonists (atenolol, metoprolol tartrate, carvedilol) on the



- risk of rehospitalization in adults with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100(4):690–6.
50. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Дзяк Г.В. и др. Антигипертензивная эффективность метопролола ретарда у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования «ProlongER»). *Российский кардиологический журнал*, 2006; (2):67–72.
  51. Афанасьева Н.Л., Мордовин В.Ф., Ефимова Н.Ю. и др. Гипотензивная эффективность и церебропротективное влияние бета-блокатора метопролола. *Российский кардиологический журнал*, 2005; (1):60–4.
  52. Соколова Л.А., Тихонов П.П. Оценка эффективности метопролола замедленного высвобождения у больных артериальной гипертензией с нарушениями суточного ритма артериального давления. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2006; 5(4):22–7.
  53. Олейников В.Э., Буданова В.А., Кулюцин А.В. Клиническая эффективность и особенности приверженности 48-недельной терапии эгилоком ретард у больных мягкой и умеренной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2006; 2(2):25–31.
  54. Якусевич В.В. Оценка качества препаратов дженериков в кардиологии реалии и возможности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005; 1 (1):13–8.
  55. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2004; 3(4):77–82.
  56. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева НА. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия–эгилокаретард и оригинального препарата метопролола сукцината–беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2005; 1 (3):35–40.
  57. Product information for Lopressor. Novartis Pharmaceuticals Corporation. East Hanover, NJ 07936 Feß 2008.
  58. American Hospital Formulary Service. Metoprolol. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists. Feb 6, 2009.

**ЭВОЛЮЦИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ И ЗАВТРА****МОИСЕЕВ С.В.****Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова,  
МГУ им. М.В.Ломоносова. Россия****РЕЗЮМЕ**

Антитромбоцитарные препараты сегодня играют ключевую роль в лечении и профилактике заболеваний, связанных с атеротромбозом, в том числе острого коронарного синдрома (ОКС), ишемического инсульта и поражения периферических артерий. Пациенты с самым высоким риском сердечно-сосудистых исходов (ОКС, чрескожные вмешательства на сосудах) нуждаются в более мощной антитромбоцитарной терапии двумя препаратами (с этой целью чаще всего применяют аспирин и клопидогрел). Разработаны новые антитромбоцитарные препараты, вызывающие более выраженное подавление агрегации тромбоцитов (prasugrel, ticagrelor), однако их применение сопровождается более высокой частотой кровотечений. При выборе схемы двойной антитромбоцитарной терапии при ОКС или стентировании следует учитывать не только результаты клинических исследований и предполагаемую эффективность, но и безопасность лечения, прежде всего риск геморрагических осложнений.

**Ключевые слова.** Двойная антитромбоцитарная терапия, аспирин, клопидогрел, prasugrel, ticagrelor.

**SUMMARY**

Evolution of dual antiplatelet treatment: yesterday, today and tomorrow

S.V. Moiseev

Antiplatelet treatment is essential for the prevention of atherothrombotic diseases, e.g. acute coronary syndrome (ACS), ischemic stroke and peripheral artery disease. Patients with the highest risk of cardiovascular events (e.g. ACS, percutaneous coronary intervention) require dual antiplatelet treatment with aspirin and clopidogrel. Recently new antiplatelet treatments were developed (prasugrel, ticagrelor). They reduce platelet aggregation more significantly but simultaneously increase the risk of major bleedings. It is recommended to choose the regimen of dual antiplatelet treatment individually taking into account both the results of clinical studies and probable effectiveness as well as the possible risk of bleedings.

**Key words.** Dual antiplatelet treatment, aspirin, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

**АДГЕЗИЯ**, активация и агрегация тромбоцитов—это необходимые компоненты физиологического ответа на повреждение атеросклеротической бляшки, однако неконтролируемое тромбообразование может привести к окклюзии артерии и развитию атеротромботических осложнений, в том числе нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА) и критической ишемии нижних конечностей, которые в развитых странах остаются ведущими причинами заболеваемости и смертности. Изучение механизмов активации и агрегации тромбоцитов позволило разработать антитромбоцитарные препараты, которые в контролируемых клинических исследованиях достоверно снижали риск неблагоприятных: сердечно-сосудистых исходов. Чаще всего с целью вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений используют аспирин в низких дозах, блокирующий образование тромбосана А<sub>2</sub>, и клопидогрел (Плавикс), взаимодействующий с P2V<sub>12</sub>-рецепторами и подавляющий АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. Значительно реже, прежде всего при чрескожных вмешательствах на коронарных артериях (ЧКВ),

применяют внутривенные блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов абциксимаб, эптифибатид и тирофибан. Недавно появились новые более мощные и быстро действующие блокаторы P2V<sub>12</sub>-рецепторов тромбоцитов prasugrel и тикагрелор. Первый, как и клопидогрел, относится к тиенопиридинам и необратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов, в то время как второй является представителем нового класса лекарственных веществ (циклопентил-триазоло-пиримидинов) и, в отличие от тиенопиридинов, обратимым ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. В настоящее время разрабатываются и другие антитромбоцитарные препараты, в том числе антагонисты рецепторов тромбосана (терутробан и др.) и PAR-1 рецепторов тромбина (ворапаксар, атопаксар).

Более мощная антитромбоцитарная терапия, предполагающая воздействие на различные механизмы активации тромбоцитов, в определенных ситуациях, прежде всего при остром коронарном синдроме (ОКС), позволяет добиться дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых исходов. Однако при оценке целесообразности дальнейшего усиления подавления агрегации



тромбоцитов необходимо учитывать и обратную сторону антитромботической терапии – увеличение риска геморрагических осложнений, которые могут полностью или частично нивелировать благоприятные эффекты ингибирования тромбообразования. Ниже рассматриваются результаты наиболее крупных клинических исследований, которые определили эволюцию современной антитромбоцитарной терапии на протяжении последних 15 лет.

#### ВЧЕРА

**Монотерапия.** По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration [1], монотерапия различными антитромбоцитарными препаратами, прежде всего аспирином в низких дозах (75–100 мг), у пациентов, относящихся к группе высокого риска, приводит к снижению частоты сосудистых осложнений (инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти) примерно на 25% по сравнению с плацебо. Наиболее убедительно доказана польза вторичной профилактики аспирином у больных стабильной стенокардией, ишемическим инсультом/ТИА и нестабильной стенокардией/инфарктом миокарда в анамнезе, в то время как целесообразность применения препарата для первичной профилактики, в том числе у больных эссенциальной гипертензией, вызывает сомнение. В 6 клинических исследованиях, в которых изучалась эффективность первичной профилактики аспирином в течение в среднем 6,9 лет у 95000 пациентов, антитромбоцитарная терапия привела к снижению риска серьезных сосудистых исходов с 0,57 до 0,51% в год (на 12%) [2]. Этот эффект был достигнут за счет снижения риска нефатального инфаркта миокарда, в то время как частота инсульта и сосудистая смертность достоверно не изменились. Однако одновременно лечение аспирином сопровождалось увеличением риска желудочно-кишечных и других кровотечений с 0,07 до 0,1% в год. При этом факторы риска сосудистых исходов и больших кровотечений были фактически одинаковыми, т.е. их риск был повышенным у одних и тех же пациентов. Таким образом, коэффициент польза/риск первичной профилактики аспирином приближается к 1, что не позволяет рекомендовать его широкое применение у пациентов с низким риском сердечно-сосудистых исходов.

Эффективность монотерапии аспирином и клопидогрелом 75 мг/сут во вторичной профилактике атеротромботических осложнений сравнивали в исследовании CAPRIE у 19185 больных перенесенными инфарктом миокарда, инсультом/ТИА или заболеванием периферических артерий [3]. Терапия клопидогрелом привела к небольшому, но достоверному снижению относительного риска сосудистых исходов на 8,7% ( $p=0,043$ ) по сравнению

с аспирином (разница между группами была более значительной у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей). Результаты этого исследования позволили рассматривать клопидогрел как альтернативу аспирину в тех случаях, когда последний плохо переносится.

**Двойная антитромбоцитарная терапия.** Результаты клинических исследований показали, что пациенты с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений нуждаются в более агрессивной профилактике, направленной на максимальное снижение имеющихся факторов риска. Это послужило основанием для изучения концепции двойной антитромбоцитарной терапии, предполагающей применение аспирина в комбинации с блокатором АДФ-рецепторов тромбоцитов. Эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг, а затем 75 мг/сут) и аспирином была впервые установлена в исследовании CURE у 12562 больных ОКС без подъема сегмента ST [4]. В этом исследовании двойная антитромбоцитарная терапия привела к достоверному снижению риска первичной конечной точки (нефатальный инфаркт миокарда и инсульт или сердечно-сосудистая смерть) по сравнению с монотерапией аспирином (9,3 и 11,4%, соответственно;  $p<0,001$ ). Одновременно было отмечено увеличение частоты больших кровотечений, однако польза комбинированной антитромбоцитарной терапии перевешивала возможный риск геморрагических осложнений. В том же исследовании (PCI-CURE) была показана эффективность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ОКС, которым проводятся ЧКВ [5]. Результаты последующих исследований подтвердили эффективность комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом при плановых ЧКВ (CREDO) [6] и при ОКС с подъемом сегмента ST (COMMIT, CLARITY) [7,8]. В то же время преимущество двойной антитромбоцитарной терапии перед одним аспирином у пациентов с другими проявлениями атеротромбоза (ишемический инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, сопровождавшийся клиническими симптомами) и более низким риском сердечно-сосудистых исходов в исследовании CHARISMA было небольшим и нивелировалось увеличением риска больших кровотечений [9]. После публикации перечисленных исследований двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом стала стандартом профилактики неблагоприятных исходов у пациентов с ОКС со стойким подъемом и без подъема сегмента ST независимо от тактики ведения (инвазивная или консервативная), а также при плановых ЧКВ.

Для дальнейшего улучшения результатов лечения ОКС предпринимались попытки усиления активности двойной антитромбоцитарной терапии путем увеличения нагрузочной дозы клопидогрела



(с 300 до 600 мг в первый день и с 75 до 150 мг/сут в течение 7 дней). Хотя подобная терапия вызывала более мощное подавление агрегации тромбоцитов, в исследовании CURRENT-OASIS 7 у 25087 больных ОКС, которым планировалось раннее (<24 ч) инвазивное вмешательство, она не имела преимуществ перед терапией аспирином и клопидогрелом в стандартной дозе по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов в течение 30 дней (4,4 и 4,2%, соответственно;  $p=0,370$ ) [10]. В то же время применение клопидогрела в более высокой нагрузочной дозе привело к достоверному снижению риска комбинированной первичной конечной точки, а также инфаркта миокарда и тромбоза стента (на 42%) в выборке больных, которым было выполнено ЧКВ [11]. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что стандартная двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом в дозе 300/75 мг обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью и безопасностью у большинства больных ОКС, а увеличение нагрузочной дозы клопидогрела оправдано только в том случае, если больному проводится ЧКВ. Следует отметить, что при плановом ЧКВ у больных хронической ИБС клопидогрел назначают в стандартной дозе.

#### СЕГОДНЯ

В последние годы изменения подходов к антитромбоцитарной терапии были в основном связаны с появлением новых антитромбоцитарных препаратов – прасугрела и тикагрелора, которые были зарегистрированы на основании результатов крупных сравнительных исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO, соответственно [12,13]. Оба препарата изучали в комбинации с аспирином только у больных ОКС, поэтому тактика антитромбоцитарной терапии, проводимой по другим показаниям, не изменилась. Так, для антитромбоцитарной монотерапии у больных атеротромбозом следует по-прежнему применять аспирин или клопидогрел, а при плановых ЧКВ целесообразно назначать двойную антитромбоцитарную терапию аспирином и клопидогрелом в стандартной дозе.

*Прасугрел.* Эффективность и безопасность двойной антитромбоцитарной терапии аспирином в сочетании с прасугрелом (нагрузочная доза 60 мг и поддерживающая доза 10 мг/сут) или клопидогрелом (нагрузочная доза 300 мг и поддерживающая доза 75 мг/сут) сравнивали в исследовании TRITON у 13608 больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, относившихся к группе среднего и высокого риска [12]. В исследование включали пациентов, у которых после диагностической ангиографии планировалось ЧКВ. Последнее было выполнено у 99% больных. Частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный

инфаркт, в группе прасугрела достоверно снижалась по сравнению с группой клопидогрела (9,9 и 12,1%, соответственно;  $p<0,001$ ). Этот эффект был достигнут за счет снижения риска нефатального инфаркта миокарда (7,3 и 9,5%;  $p<0,001$ ), в то время как частота нефатального инсульта и сердечно-сосудистая смертность, а также общая смертность достоверно не отличались между двумя группами. Частота тромбоза стента при лечении прасугрелом снизилась с 2,4 до 1,1% ( $p<0,001$ ). Лечение прасугрелом и аспирином сопровождалось достоверным увеличением частоты геморрагических осложнений, в том числе больших (2,4 и 1,8%;  $p=0,03$ ), угрожающих жизни (1,4 и 0,9%;  $p=0,01$ ) и смертельных (0,4 и 0,1%;  $p=0,002$ ), а также частоты гемотрансфузий (4 и 3%;  $p<0,001$ ). У 368 больных, перенесших аортокоронарное шунтирование, частота больших кровотечений (по критериям TIMI) в группе прасугрела была в 4 раза выше, чем в группе клопидогрела (13,4 и 3,2%;  $p<0,001$ ).

Учитывая снижение риска инфаркта миокарда при лечении прасугрелом, с одной стороны, и увеличение риска геморрагических осложнений, с другой стороны, авторы проанализировали т.н. «чистый» клинический эффект препарата в различных выборках пациентов на основании частоты комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть от любых причин, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт и большое кровотечение, не связанное с аортокоронарным шунтированием. Частота этой конечной точки в группе прасугрела была достоверно выше (примерно в 1,5 раза;  $p=0,04$ ) у пациентов с инсультом и ТИА в анамнезе (т.е. в этой группе возможный вред терапии превышал ее предполагаемую пользу), в то время как у пациентов в возрасте 75 лет и старше и с массой тела менее 60 кг терапия прасугрелом и аспирином не имела преимуществ перед применением клопидогрела и аспирина.

Таким образом, результаты исследования показали, что применение прасугрела и аспирина у больных ОКС, которым проводится ЧКВ, позволяет снизить риск развития нефатального инфаркта миокарда и тромбоза стента по сравнению со стандартной двойной антитромбоцитарной терапией ценой увеличения риска больших кровотечений, в том числе угрожающих жизни и смертельных. Прасугрел противопоказан больным инсультом или ТИА в анамнезе. При его применении следует учитывать более высокий риск геморрагических осложнений у пациентов в возрасте 75 лет и старше и с массой тела менее 60 кг, а также у больных, которым проводится неотложное аортокоронарное шунтирование. Следует также отметить, что в исследовании TRITON-TIMI 38 клопидогрел назначали в нагрузочной дозе 300 мг, в то время как при ЧКВ у больных ОКС без подъема сегмента ST ее рекомендуется

увеличить до 600 мг [14]. Соответственно, нельзя исключить, что изменение режима дозирования клопидогрела могло бы нивелировать разницу эффективности двух схем двойной антитромбоцитарной терапии.

В исследовании TRILOGY ACS сравнивали эффективность и безопасность двойной антитромбоцитарной терапии аспирином в сочетании с клопидогрелом или прасугрелом у 9326 больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, которым проводилось консервативное лечение [15]. У 7243 пациентов в возрасте до 75 лет прасугрел применяли в поддерживающей дозе 10 мг/сут, а у 2083 больных в возрасте 75 лет и старше – в дозе 5 мг/сут. Длительность лечения достигала 2,5 лет (медиана 17 мес). В выборке больных в возрасте до 75 лет частота первичной конечной точки достоверно не отличалась между группами прасугрела и клопидогрела (13,9 и 16,0%, соответственно;  $p=0,21$ ). Сходные результаты были получены и во всей выборке больных (т.е. в возрасте до и старше 75 лет) (рис. 1). В группе прасугрела у пациентов в возрасте до 75 лет была выявлена тенденция к снижению риска развития повторных ишемических исходов ( $p=0,04$ ). Частота тяжелых и внутричерепных кровотечений была сходной в двух группах, в то время как частота больших и небольших кровотечений в целом была выше в группе прасугрела (3,3 и 2,1%;  $p=0,02$ ).

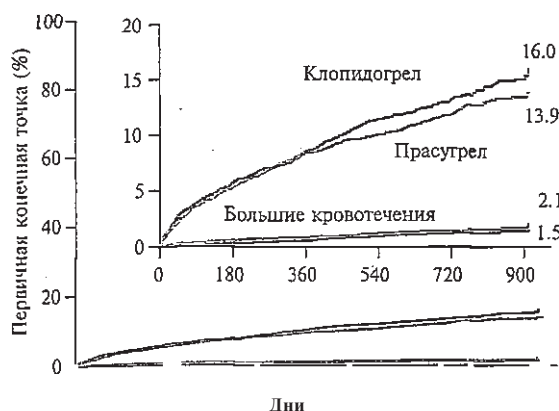


Рис. 1. Частота первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и инсульта) и больших кровотечений (TIMI), не связанных с АКШ, в исследовании TRILOGY-ACS.

Около трети больных, включенных в исследование TRILOGY ACS, принимали участие в субисследовании, в рамках которого проводилось изучение активности тромбоцитов в динамике [16]. Как и ожидалось, средняя активность тромбоцитов в группе прасугрела была достоверно ниже, чем в группе клопидогрела, на протяжении всего исследования, однако какой-либо ассоциации между этим показателем и частотой развития ишемических исходов выявлено не было.

Таким образом, исследование TRILOGY ACS не подтвердило преимущество двойной тромبوцитарной терапии прасугрелом и аспирином перед стандартной терапией клопидогрелом и аспирином у больных ОКС, которым не планируется инвазивное вмешательство на коронарных артериях. Следует отметить, что стратегия ведения больных в этом исследовании в значительной степени соответствовала таковой в российской клинической практике, так как в нашей стране частота инвазивного ведения в острую фазу у пациентов с ОКС низкая. Остаются неясными эффективность и безопасность прасугрела в пониженной дозе 5 мг у пациентов в возрасте старше 75 лет, так как в основной публикации результаты лечения в этой выборке специально не анализируются (приведены данные для выборки пациентов в возрасте до 75 лет и всех больных в целом).

**Тикагрелор.** Эффективность и безопасность комбинированной терапии тикагрелором (нагрузочная доза 180 мг, поддерживающая доза 90 мг два раза в день) или клопидогрелом (нагрузочная доза 300–600 мг, поддерживающая доза 75 мг один раз в день) с аспирином в профилактике сердечно-сосудистых исходов сравнивали в многоцентровом, двойном слепом, рандомизированном исследовании PLATO у 18624 больных ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST [13]. Примерно у 2/3 из них во время госпитализации было выполнено инвазивное вмешательство на коронарных артериях. Через 12 месяцев частота комбинированной конечной точки (инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сосудистых причин) в группе тикагрелора была достоверно ниже, чем в группе клопидогрела (9,8 и 11,7%, соответственно;  $p<0,001$ ). Снижение риска первичной конечной точки было следствием разницы частоты инфаркта миокарда и сосудистой смертности между двумя группами, в то время как риск развития нефатального инсульта достоверно не отличался. Кроме того, лечение тикагрелором сопровождалось снижением смертности от любых причин (4,5 и 5,9%, соответственно;  $p<0,001$ ). Результаты анализа частоты первичной конечной точки были сопоставимыми в различных подгруппах больных, в том числе получавших как инвазивное, так и консервативное лечение. У больных, перенесших стентирование во время исследования, в группе тикагрелора выявили также достоверное снижение частоты тромбоза стента (1,3 и 1,9%, соответственно;  $p=0,009$ ). Таким образом, в исследовании PLATO двойная антитромбоцитарная терапия тикагрелором и аспирином по эффективности имела преимущества перед стандартной терапией у больных ОКС независимо от его типа или стратегии ведения.

Некоторые данные исследования PLATO оказались неожиданными и трудно объяснимыми. Наибольшие споры вызвали результаты, полу-

ченные в США, где частота комбинированной первичной конечной точки в группе тикагрелора была на 27% выше, чем в группе клопидогрела (разница не достигла статистической значимости) [17]. Географическая неоднородность результатов крупного исследования может быть следствием различных факторов, в частности особенностей выборки больных или стратегии их ведения. Она может быть и случайной, особенно если число рандомизированных больных в том или ином регионе невелико, хотя в исследовании PLATO в США было рандомизировано 1413 больных, или около 8% от всей выборки. Причины указанной неоднородности были проанализированы двумя группами статистиков [17]. Среди 37 факторов, которые могли повлиять на результаты лечения, наиболее вероятным объяснением выявленной разницы эффективности двойной антитромбоцитарной терапии была доза аспирина. Доля пациентов, у которых медиана дозы этого препарата составляла  $\geq 300$  мг/сут, в США была значительно больше (53,6%), чем в других странах мира (1,7%). Механизмы возможного взаимодействия между тикагрелором и аспирином в более высокой дозе остаются неясными. Тем не менее, при назначении тикагрелора аспирин следует применять в низкой дозе ( $\leq 100$  мг).

Общая частота больших кровотечений в соответствии с критериями PLATO или TIMI (внутричерепное кровотечение, тампонада сердца, снижение уровня гемоглобина  $\geq 5,0$  г/л и т.п.) достоверно не отличалась между двумя группами [18]. Однако в группе тикагрелора была достоверно выше частота больших кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием (4,5 и 3,8% соответственно;  $p=0,03$ ), и больших спонтанных кровотечений (3,1 и 2,3%;  $p=0,01$ ), а также больших и небольших кровотечений в целом (16,1 и 14,6%;  $p=0,01$ ). Частота внутричерепных кровотечений была низкой, однако в группе тикагрелора число геморрагических осложнений этой локализации превышало таковое в группе клопидогрела. Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия тикагрелором и аспирином сопровождалась увеличением риска развития больших кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием. По мнению авторов исследования более интенсивного подавления агрегации тромбоцитов следует в первую очередь избегать у пациентов с внутричерепным кровотечением в анамнезе и факторами риска этого осложнения, угрожающего жизни [18].

Лечение тикагрелором ассоциировалось и с увеличением частоты некоторых других нежелательных эффектов, в том числе одышки (13,8% и 7,8%;  $p<0,001$ ), желудочковых пауз длительностью по крайней мере 3 с (в течение первой недели 5,8 и 3,6%;  $p=0,006$ ), повышения уровня мочевой кислоты (15 и 7%;  $p<0,001$ ) и сывороточного уровня

креатинина (11 и 9%;  $p<0,001$ ). Из-за одышки лечение было прекращено у 0,9% больных группы тикагрелора и 0,1% больных группы прасугрела ( $p<0,001$ ). В большинстве случаев одышка появлялась в начале лечения, была легкой или умеренной и проходила спонтанно или после отмены препарата. Увеличение частоты одышки было отмечено и в других исследованиях тикагрелора. Например, в исследовании DISPERSE-2 была установлена зависимость частоты одышки от дозы тикагрелора (90 мг два раза в день – 10,5%, 180 мг два раза в день – 15,8%) [19]. При спирографии у 199 больных, участвовавших в исследовании PLATO, не было выявлено каких-либо достоверных изменений функции легких при лечении тикагрелором [20]. Механизм развития одышки у больных, получающих тикагрелор, остается неясным. Возможной ее причиной считают подавление захвата аденозина эритроцитами и увеличение его уровней в крови [21], хотя дипиридабол, вызывающий более выраженное ингибирование клиренса аденозина, обычно не вызывает появления одышки. Развитие одышки наблюдали и при лечении другими обратимыми ингибиторами АДФ-рецепторов кангрелором и элиногрелом, которые по химическому строению отличаются от тикагрелора. Нельзя исключить, что этот побочный эффект может быть общим для обратимых ингибиторов агрегации тромбоцитов и связан с особенностями их действия на  $P2V_{12}$ -рецепторы [22].

Таким образом, двойная антитромбоцитарная терапия тикагрелором и аспирином в исследовании PLATO по эффективности превосходила терапию клопидогрелом и аспирином, но сопровождалась увеличением частоты геморрагических осложнений и вызывала некоторые побочные эффекты, в частности одышку, механизм которых пока остается неясным. Хотя в исследовании PLATO было включено большое число больных с различными вариантами ОКС, тем не менее, оно имело определенные ограничения. Во-первых, из исследования исключали пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, относившихся к группе низкого риска (одним из критериев включения было наличие различных факторов риска, таких как возраст  $\geq 60$  лет, инфаркт миокарда или ишемический инсульт в анамнезе, почечная недостаточность, стеноз по крайней мере двух коронарных артерий  $\geq 50\%$  и т.п.). У пациентов с пониженным риском неблагоприятных исходов преимущества более мощной антитромбоцитарной терапии скорее всего были бы минимальными, а увеличение частоты кровотечений могло бы перевесить пользу усиления блокады агрегации тромбоцитов. Во-вторых, больных ОКС с подъемом сегмента ST в исследовании включали только в том случае, если импланировалось первичное ЧКВ. Соответственно, полученные данные не позволяют судить об эффективности тикагрелора у больных острым





инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, которым проводится не ЧКВ, а тромболитическая терапия или не выполняется реваскуляризация. В-третьих, в группе тикагрелора до рандомизации 46% больных получали клопидогрел, а в течение 24 ч до или после рандомизации 34% больных этой группы приняли нагрузочную дозу клопидогрела 300–675 мг. Таким образом, у значительной части больных, рандомизированных в группу тикагрелора, в течение короткого срока проводилась тройная антитромбоцитарная терапия (тикагрелор, клопидогрел в нагрузочной или стандартной дозе и аспирин), что могло отразиться на результатах исследования.

Прямые сравнительные исследования тикагрелора и прасугрела не проводились, что не позволяет сопоставить их эффективность. S.Chatterjee и соавт. [23] провели не прямое сравнение двух препаратов на основании мета-анализа результатов опубликованных исследований. Эффективность их в целом была сходной, хотя прасугрел несколько превосходил тикагрелор по эффективности в профилактике тромбоза стента и вторичных ишемических осложнений. Интерпретировать эти данные следует осторожно.

### ЗАВТРА

В будущем изучение антитромбоцитарных препаратов будет проводиться по нескольким направлениям: (1) отработка показаний к назначению зарегистрированных препаратов в новых исследованиях; (2) разработка принципиально новых антитромбоцитарных средств, действующих на другие мишени; (3) индивидуализированная антитромбоцитарная терапия. В настоящее время продолжается изучение блокаторов АДФ-рецепторов, в частности в плацебо-контролируемом исследовании PEGASUS-TIMI 54 планируется оценить эффективность терапии тикагрелором в различных дозах и аспирином в профилактике сердечно-сосудистых исходов у больных стабильной коронарной болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда.

К новым антитромбоцитарным препаратам относятся антагонисты тромбоксановых рецепторов (ифетробан, сулотробан, терутробан) и PAR-1 рецепторов (атопахсар, ворапахсар). Хотя антромботическая эффективность антагонистов тромбоксановых рецепторов была показана в опытах на животных, результаты клинических исследований оказались разочаровывающими. Например, недавно было досрочно завершено крупное исследование TAIPAD у 19000 больных с цереброваскулярной ишемией, так как при промежуточном анализе было показано, что исследование вряд ли позволит подтвердить более высокую эффективность терутробана по сравнению с аспирином [24].

Эффективность ворапахсара в профилактике атеротромботических осложнений изучалась в плацебо-контролируемом исследовании TRA 2P-TIMI 50 более чем у 26000 больных инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или заболеванием периферических артерий в анамнезе [25]. Через 2 года было решено прекратить лечение у больных, перенесших ишемический инсульт, в связи с увеличением риска развития внутричерепного кровотечения. Через 3 года лечение ворапахсаром привело к снижению суммарного риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта на 13% по сравнению с плацебо (с 10,5 до 9,3%;  $p < 0,001$ ), но одновременно увеличилось риск развития среднетяжелых и тяжелых кровотечений в 1,66 раза (с 2,5 до 4,2%;  $p < 0,001$ ), в том числе внутричерепных. В другом крупном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании TRACER эффективность ворапахсара изучали у 12944 больных ОКС без подъема сегмента ST [26]. Это исследование было прекращено досрочно примерно через 1,5 года в связи с отсутствием достоверного снижения частоты комбинированной первичной конечной точки и значительным увеличением риска больших кровотечений, в том числе внутричерепных. Таким образом, пока результаты клинических исследований (3 фазы) антагонистов тромбоксановых рецепторов и PAR-1 рецепторов оказались мало обнадеживающими, поэтому они вряд ли смогут составить конкуренцию зарегистрированным антитромботическим препаратам.

Антитромбоцитарные препараты обеспечивают адекватное подавление агрегации тромбоцитов не у всех больных, поэтому измерение остаточной функции этих клеток во время лечения теоретически позволит выделить пациентов, нуждающихся в модификации антитромбоцитарной терапии, и свести к минимуму риск как ишемических, так и геморрагических осложнений [27]. Неблагоприятное прогностическое значение высокой реактивности тромбоцитов во время антитромбоцитарной терапии после стентирования коронарных артерий было показано в когортных исследованиях и мета-анализах [28,29], однако не было подтверждено в рандомизированных исследованиях [30].

Концепция индивидуализированной антитромбоцитарной терапии изучалась в исследовании ARCTIC у 2440 больных, которым проводилось стентирование коронарных артерий [31]. Пациенты контрольной группы получали стандартную терапию (блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, длительно аспирин в комбинации с клопидогрелом или прасугрелом), которую выбирали исследователи на основании действующих рекомендаций. У пациентов основной группы антитромбоцитарную терапию подбирали на основании остаточной функции тромбоцитов, которую измеряли с помощью метода VerifyNow (Accumetrics).

Если до или после стентирования сохранялась высокая реактивность тромбоцитов, то предпринимали различные меры для более полного подавления их агрегации (внутривенное введение аспирина или блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов, назначение нагрузочной дозы клопидогрела или прасургрела перед вмешательством, увеличение дозы клопидогрела после ЧКВ или замена его на прасургрел). В основной группе перед ЧКВ высокая реактивность тромбоцитов определялась у 34,5% больных, получавших клопидогрел, и 7,6% больных, принимавших аспирин. Перечисленные выше меры у большинства больных с резистентностью к стандартным антитромбоцитарным препаратам позволили добиться более полного подавления агрегации тромбоцитов, однако это не привело к снижению частоты комбинированной первичной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, тромбоз стента, инсульт или неотложная реваскуляризация в течение 1 года после стентирования), частота которой составила 34,6% в основной группе и 31,1% в контрольной группе ( $p=0,10$ ) (рис. 2). Частота главной вторичной конечной точки (тромбоз стента или неотложной реваскуляризации) также не изменилась при индивидуализированной антитромбоцитарной терапии (4,9 и 4,6% в основной и контрольной группах, соответственно;  $p=0,77$ ). Таким образом, пока результаты рандомизированных исследований не подтверждают пользу мониторинга реактивности тромбоцитов во время антитромбоцитарной терапии и целесообразность ее модификации на основании полученных данных. Тем не менее, нельзя исключить, что этот подход может найти применение у пациентов, относящихся к группе более высокого риска. Например, в исследовании ANTARCTIC (ClinicalTrials.gov number NCT01538446) планируется изучить целесообразность измерения функции тромбоцитов при подборе дозы прасургрела у больных в возрасте старше 75 лет.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Блокаторы агрегации тромбоцитов играют ведущую роль в лечении и длительной профилактике атеротромботических осложнений, в частности инфаркта миокарда и ишемического инсульта. Стандартными антиагрегантами являются аспирин и клопидогрел, которые имеют самый широкий спектр показаний, включающих в себя фактически все проявления атеросклероза – от хронической ИБС и цереброваскулярной болезни до ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST. Эффективность и безопасность аспирина и клопидогрела установлены в многочисленных исследованиях и подтверждаются многолетним опытом применения в клинической практике. Результаты рандомизированных клинических исследований показали, что

больные с более высоким риском сердечно-сосудистых исходов нуждаются в более интенсивной профилактике, и обосновали необходимость двойной антитромбоцитарной терапии при ОКС и инвазивных вмешательствах на коронарных и других артериях. Дальнейшая эволюция антитромбоцитарной терапии была связана с разработкой новых блокаторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, оказывающих более быстрое и выраженное действие на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов. К настоящему времени эффективность прасургрела и тикагрелора установлена только при ОКС, поэтому подходы к антитромбоцитарной терапии у больных хронической ИБС, цереброваскулярной болезнью или поражением периферических артерий, а также при плановых ЧКВ не изменились. При выборе антитромбоцитарного препарата у больных ОКС следует учитывать, что усиление антитромбоцитарной терапии не всегда приводит к улучшению результатов лечения (например, при консервативном ведении больных ОКС двойная антитромбоцитарная терапия прасургрелом и аспирином по эффективности не имела преимуществ перед терапией клопидогрелом и аспирином), но

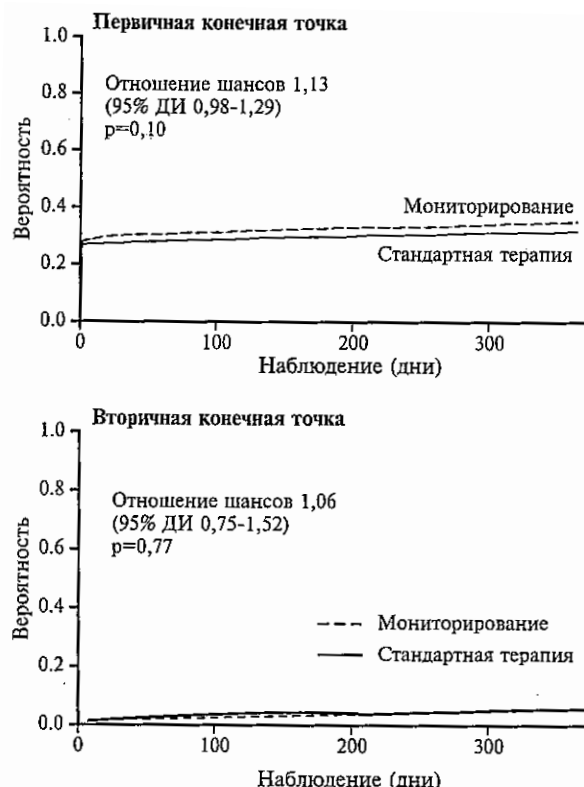


Рис. 2. Доля пациентов с первичной и основной вторичной конечной точкой в исследовании ARCTIC. Первичная – смерть от любых причин, инфаркт миокарда, инсульта или транзиторная ишемическая атака, неотложная реваскуляризация коронарной артерии или тромбоз стента; вторичная – тромбоз стента или неотложная реваскуляризация. ДИ – доверительный интервал.



неизбежно сопровождается увеличением частоты геморрагических осложнений. Соответственно, при лечении любыми антитромбоцитарными препаратами необходимо обеспечивать баланс между эффективностью и безопасностью терапии. Снижение коэффициента польза/риск антитромбоцитарной терапии может быть следствием как относительно невысокого риска сердечно-сосудистых осложнений, при котором сложнее обосновать целесообразность назначения более мощных препаратов, чаще вызывающих кровотечения, так и исходно повышенного риска геморрагических осложнений (пожилой возраст, внутрисердечное кровоизлияние в анамнезе и т.п.).

Доказательная база тикагрелора пока основывается только на анализе подгрупп пациентов, принимавших участие в исследовании PLATO. В то же время каждое показание к применению клопидогрела проверялось в отдельном крупномасштабном исследовании, а за последние 15 лет в клинической практике Плавикс получали более 130 млн пациентов. Необходимо продолжать изучение новых блокаторов P2V<sub>12</sub>-рецепторов, в частности эффективности и безопасности прасугрела в пониженной дозе у пациентов в возрасте старше 75 лет или некоторых побочных эффектов тикагрелора и других обратимых блокаторов тромбоцитов, механизм которых в настоящее время не

установлен. В ближайшие годы вряд ли следует ожидать появления в клинической практике принципиально новых блокаторов агрегации тромбоцитов, так как результаты клинических исследований антагонистов тромбоксановых рецепторов и PAR-1 рецепторов не подтвердили их преимущества перед стандартными средствами. Представляет интерес концепция индивидуализированной антитромбоцитарной терапии, подобранной на основании результатов оценки степени подавления агрегации тромбоцитов на фоне лечения. Однако в рандомизированных исследованиях не подтверждена связь между показателями подобных тестов и клиническими исходами. Более того, в крупном исследовании ARCTIC усиление антитромбоцитарной терапии при ЧКВ у больных с недостаточным ответом на клопидогрел или аспирин не привело к дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых исходов, а полученные данные косвенно свидетельствовали о том, что стандартная двойная антитромбоцитарная терапия аспирином и клопидогрелом у большинства больных обеспечивала необходимый баланс между эффективностью и безопасностью. Тем не менее, результаты этого и других исследований не позволяют отказаться от дальнейшего изучения данной концепции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ*, 2002, 324, 71–86.
2. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373, 1849–1860.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet*, 1996, 348, 1329–1339.
4. Yusuf S., Zhao F., Mehta S. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345 (7), 494–502.
5. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, 358 (9281), 527–533.
6. Steinhubl S., Berger P., Mann J. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 288 (19), 2411–2420.
7. Chen Z., Jiang L., Chen Y. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005. 366 (9497), 1607–1621.
8. 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 (12), 1179–1189.
9. Bhatt D., Fox K., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 354 (16), 1706–1717.
10. Mehta S., Bassand J., Chrolavicius S. et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363 (10), 930–942.
11. Mehta S., Tanguay J., Eikelboom J. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*, 2010, 376 (9748), 1203–1205.
12. Wivjott S., Braunwald E., McCabe C. et al., for the TRITON-TIM 1 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2007, 357, 2001–2015.



13. WaHentin 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.
14. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Europ. Heart J*, 20U, 32, 2999–3054.
15. Roe M., Armstrong P., Fox K. et al. TRILOGY ACS Investigators. Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367 (14), 1297–1309.
16. Gurbel P., Etlinge D., Ohman E. et al. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. *JAMA*, 2012, 308 (17), 1785–1794.
17. Mahaffey K., Wojdyla B., Carroll K. et al. Ticagrelor compared with clopidogrel by geographic region in the platelet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *Circulation*, 2011, 124, 544–554.
18. Becker R., Bassand J., Budaj A. et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Europ. Heart J.*, 2011, 32, 2933–2944.
19. Cannon C., Husied S., Harrington R. et al. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the first reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, 50, 1844–1851.
20. 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.*, September 3, 2011. [Epub ahead of print].
21. Nawarskas J., Snowden S. Critical appraisal of ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. *Ther. Clinical Risk Manag.*, 2011, 7, 473–488.
22. Cattaneo Mю, Faioni E. Why does ticagrelor induce dyspnea? *Thromb. Haemost.*, 2012, 108 (6), 1031–1036.
23. Chatterjee S., Ghose A., Sharma A. et al. Comparing newer oral antiplatelet drugs prasugrel and ticagrelor in reduction of ischemic events—evidence from a network meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis.*, 2012, Dec 5. [Epub ahead of print].
24. Fiessinger J., Bounameaux H., Cairols M. et al., on behalf of the TAIPAD Investigators. Thromboxane antagonism with terutroban in peripheral arterial disease: the TAIPAD study. *J. Thromb. Haemost.*, 2010, 9, 2369–2376.
25. Morrow D., Braunwald E., Bonaca M. et al. TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee and Investigators. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366 (15), 1404–1413.
26. Tricoci P., Huang Z., Held C. et al., TRACER Investigators. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 366 (1), 20–33.
27. Bonello L., Tantry U., Marcucci R. et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *I. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, 56, 919–933.
28. Aradi D., Komosi A., Price M. et al. Efficacy and safety of intensified antiplatelet therapy on the basis of platelet reactivity testing in patients after percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.*, 2012 June 15 (Epub ahead of print).
29. Brar S., ten Berg J., Marcucci R. et al. Impact of platelet reactivity on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, 58, 1945–1954.
30. Price M., Berger P., Teirstein P. et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA*, 2011, 305, 1097–1105.
31. Collet J.-p., Cayla G., Elhabad S. et al. for the ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N. Engl. J. Med.*, 2012, 367, 2100–2109.



## ДИСФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЫЗВАННАЯ АМИОДАРОНОМ: ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

МОИСЕЕВ В.С.<sup>1</sup>, СВИРИДЕНКО Н.Ю.<sup>2</sup>, МОИСЕЕВ С.В.<sup>3</sup>, КИЯКБАЕВ Г.К.<sup>1</sup>,  
ШАВАРОВ А.А.<sup>1</sup>, КАРАУЛОВА Ю.Л.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней РУДН, <sup>2</sup>ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ, <sup>3</sup>Кафедра терапии и профболезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

### РЕЗЮМЕ

**Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном: дифференциальная диагностика и тактика ведения**

**В.С.Моисеев, Н.Ю.Свириденко, С.В.Моисеев, Г.К.Киякбаев, А.А.Шаваров, Ю.Л.Караулова**

Обсуждаются истории болезни пациентов с гипотиреозом и тиреотоксикозом, индуцированными амиодароном. Лечение тиреотоксикоза, вызванного этим антиаритмическим препаратом, зависит от его типа. При тиреотоксикозе 1 типа, обусловленном поступлением йода, входящим в состав амиодарона, применяют антитиреоидные препараты, а при тиреотоксикозе 2 типа (деструктивном тиреоидите)—глюкокортикоиды. Решение о возможности продолжения терапии принимают индивидуально с учетом тяжести тиреоидной дисфункции и показаний к антиаритмической терапии.

**Ключевые слова.** Амиодарон, дисфункция щитовидной железы, гипотиреоз, тиреотоксикоз.

### SUMMARY

**AMIODARONE INDUCED THYROID DYSFUNCTION: DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT**

**V.S.Moiseev, N.Yu.Sviridenko, S.V.Moiseev, G.K.Kyakbayev, A.A.Shavarov, Yu.L.Karaulova**

The authors discuss the case histories of patients with amiodarone induced hypothyreosis and thyrotoxicosis. The treatment of patients with thyrotoxicosis depends on its type. Patients with type 1 thyrotoxicosis require antithyroid treatment while type 2 thyrotoxicosis (destructive thyroiditis) should be treated with corticosteroids. The decision to continue or discontinue amiodarone treatment should be individual. The physician should take into account the severity of thyroid dysfunction and the indications for antiarrhythmic treatment.

**Key words.** Amiodarone, thyroid dysfunction, hypothyreosis, thyrotoxicosis.

**А**кад. РАМН В.С.Моисеев. Амиодарон на протяжении многих лет широко применяется / для лечения наджелудочковых (прежде всего фибрилляции предсердий) и желудочковых нарушений ритма. Популярность амиодарона связана с высокой антиаритмической активностью и низкой аритмогенностью, отличающей его от других антиаритмических препаратов. Однако лечение амиодароном может осложниться экстракардиальными побочными эффектами, прежде всего дисфункцией щитовидной железы, своевременная диагностика и дифференциальная диагностика которой имеет важное практическое значение для выбора тактики ведения больного. Приведенные ниже наблюдения иллюстрируют различные варианты изменения функции щитовидной железы при лечении амиодароном.

**Больная В., 68 лет.** В течение 10 лет страдает умеренной артериальной гипертонией и сахарным диабетом типа на фоне ожирения. Принимала эналаприл в дозе 20 мг/сут. В связи с неэффективностью диетотерапии года назад был назначен метформин. В мае 2010 года внезапно появились сердцебиение и одышка при физической нагрузке. Обратилась в клинику нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М.Тареева.

При осмотре частота сердечных сокращений 132 в минуту. Пульс аритмичный, дефицит пульса—28 в минуту. На ЭКГ тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. При эхокардиографии выявлена умеренная гипертрофия левого желудочка (толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки 12 мм), размер левого предсердия—42 мм, фракция выброса левого желудочка—58%. Признаков тромбоза нет. Госпитализирована в отделение интенсивной терапии и реанимации. В течение 40 минут был восстановлен синусовый ритм внутривенным введением амиодарона. После выписки проводилась терапия эналаприлом, аспирином 100 мг/сут, бисопрололом 10 мг/сут, метформин. Через 3 недели развился повторный приступ фибрилляции предсердий, который был купирован внутривенным введением новокаинамида. С этого времени постоянно принимала амиодарон в дозе 200 мг/сут. В течение последующего года состояние оставалось удовлетворительным, рецидивов фибрилляции предсердий не было. В мае 2011 года при суточном мониторинге ЭКГ ритм синусовый, нечастая желудочковая экстрасистолия, приступы фибрилляции предсердий не зарегистрированы. Учитывая стойкое сохранение синусового ритма, доза амиодарона была сниже-

на до 100 мг/сут. Через 3 недели вновь развился приступ фибрилляции предсердий с частотой сердечных сокращений до 140 в минуту, который был купирован внутривенным введением амиодарона. Доза перорального амиодарона была увеличена до 200 мг/сут. В сентябре 2011 года при плановом обследовании выявлено увеличение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 6,2 мкМЕ/мл (6 месяцев назад активность ТТГ была в пределах нормы). Концентрации Т3 и Т4 в сыворотке нормальные. При ультразвуковом исследовании определялось небольшое диффузное увеличение щитовидной железы. Диагностирован субкомпенсированный гипотиреоз, вызванный амиодароном. Начата терапия левотироксином в дозе 12,5 мг/сут с последующим увеличением дозы до 25 мг/сут. Терапию амиодароном было решено продолжить, учитывая его эффективность в профилактике приступов фибрилляции предсердий и отсутствие тяжелой гипофункции щитовидной железы. Через 3 месяца концентрация ТТГ нормализовалась. В течение последующих 1,5 лет приступов фибрилляции предсердий на фоне лечения амиодароном 200 мг/сут нет. Функция щитовидной железы остается нормальной. Продолжает прием лево-тироксина в дозе 25 мг/сут.

**Профессор С.В.Моисеев.** У данной пациентки лечение амиодароном в стандартной дозе осложнилось развитием субклинического гипотиреоза, который был диагностирован на основании повышения уровня ТТГ. Гипотиреоз нередко наблюдается у людей пожилого возраста, однако отсутствие изменений функции щитовидной железы до назначения амиодарона подтверждало его связь с лечением этим препаратом. Причиной развития гипотиреоза считают подавление образования гормонов щитовидной железы под действием йода (эффект Wolff-Chaikoff), содержащегося в амиодароне (в зависимости от дозы препарата количество свободного йода, поступающего в организм, достигает 7,2–20 мг/сут). Если щитовидная железа “не ускользает” из-под действия этого механизма, то развивается гипотиреоз. Частота гипотиреоза зависит от распространенности дефицита йода в популяции: она составляла от 6% в странах, характеризующихся низким потреблением йода, до 16% при достаточном поступлении йода [1]. У большинства пациентов, получающих амиодарон, симптомы гипофункции щитовидной железы отсутствуют. Диагноз устанавливают на основании повышения сывороточного уровня ТТГ. При явном гипотиреозе снижаются уровни общего и свободного Т4.

**В.С.Моисеев.** Как часто следует контролировать функцию щитовидной железы при лечении амиодароном?

**Профессор Н.Ю.Свириденко.** Перед началом лечения амиодароном следует определить показатели функции щитовидной железы, антитела

к тиреопероксидазе, а также провести ультразвуковое исследование щитовидной железы [2]. Через 3 месяца определяют сывороточные уровни ТТГ и свободного Т4. Эти показатели используют в качестве референсных значений для будущих сравнений. В последующем контролируют только сывороточную концентрацию ТТГ каждые 6 месяцев и всегда при изменении течения аритмии. Другие показатели функции щитовидной железы целесообразно определять при отклонении содержания ТТГ от нормы или при наличии клинических признаков тиреоидной дисфункции. Следует учитывать, что уровень Т3 может быть сниженным у пациентов с эутиреозом вследствие подавления превращения Т4 в Т3 под действием амиодарона.

**В.С.Моисеев.** В данном случае лечение амиодароном было продолжено, несмотря на развитие гипотиреоза. Может быть, стоило отменить антиаритмический препарат?

**С.В.Моисеев.** Основным принципом лечения нежелательных лекарственных реакций—отмена препарата, являющегося наиболее вероятной их причиной. Однако в случае амиодарона принимать решение следует индивидуально, так как у больных с серьезными нарушениями ритма реальной альтернативы этому препарату часто нет. Например, при фибрилляции предсердий пропафенон и соталол рекомендуют применять при отсутствии структурных изменений сердца, в то время как при наличии гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца или сердечной недостаточности препаратом выбора остается амиодарон [3]. По данным международного регистра RecordAF, опубликованным в 2010-году [4], во всех странах амиодарон был основным антиаритмическим препаратом, который применяли для контроля ритма у больных с органическими заболеваниями сердца, однако его часто (21,7% случаев) назначали и пациентам с изолированной фибрилляцией предсердий. В данном наблюдении дополнительным доводом в пользу продолжения терапии амиодароном было полное прекращение приступов фибрилляции предсердий при длительном приеме препарата и их возобновление после попытки снижения дозы с 200 до 100 мг/сут.

**Н.Ю.Свириденко.** Субклинический гипотиреоз не представлял особой опасности для пациентки, а функция щитовидной железы была быстро компенсирована путем заместительной терапии левотироксином в низкой дозе. В связи с этим решение продолжить терапию амиодароном было обоснованным. При анализе показателей функции щитовидной железы следует учитывать, что сывороточный уровень Т4 при лечении амиодароном обычно увеличивается. Соответственно, уменьшение его до нижней границы нормы в сочетании с повышением концентрации ТТГ может указывать на необходимость заместительной терапии.

**Канд. мед. наук Ю.Л. Караулова.** Больной В., 75 лет. На протяжении более 15 лет страдает умеренной артериальной гипертонией, по поводу которой нерегулярно принимал нифедипин ретард в дозе 20–40 мг. Около года назад стали возникать непродолжительные пароксизмы фибрилляции предсердий, которые проходили самостоятельно. Врачом поликлиники был назначен амиодарон в дозе 200 мг/сут. На фоне приема препарата приступы сердцебиений беспокоили реже. Функцию щитовидной железы не контролировал. Состояние ухудшилось за 2 месяца до обращения в клинику; постоянные перебои в работе сердца, сердцебиение, одышка при небольшой физической нагрузке. Пациент самостоятельно увеличил дозу амиодарона до 400–600 мг/сут (иногда принимал до 6 таблеток в сутки, т.е. 1200 мг), однако состояние продолжало ухудшаться, одышка возникала при минимальной физической нагрузке, беспокоили боли в области сердца. В ноябре 2009 года был госпитализирован в кардиологическое отделение городской клинической больницы №64. При осмотре состояние средней тяжести. Диффузное увеличение щитовидной железы, при пальпации определялся небольшой узел размером около 1,5 см, наличие которого было подтверждено при ультразвуковом исследовании (рис. 1). Пульс 98 в минуту, аритмичный. На ЭКГ – тахисистолическая форма фибрилляции предсердий. При эхокардиографии выявлена небольшая гипертрофия левого желудочка, размер левого предсердия – 44 мм, фракция выброса – 53%. При исследовании функции щитовидной железы отмечено снижение уровня ТТГ (0,01 мкМЕ/мл; в норме 0,4–4,0 мкМЕ/мл) и увеличение концентрации свободного Т3 (18 пмоль/л; в норме 3,5–6,5 пмоль/л) и свободного Т4 (32 пмоль/л; в норме 11,5–23,2 пмоль/л). При скинтиграфии наблюдалось небольшое усиление накопления <sup>131</sup>I в ткани щитовидной железы. Учитывая бесконтрольный прием амиодарона в высокой дозе, наличие диффузно-узлового зоба и увеличение накопления радиоактивного йода в ткани щитовидной железы, диагностирован тиреотоксикоз 1 типа средней тяжести, вызванный амиодароном.

Амиодарон был заменен на метопролол в дозе 100 мг/сут. Начата терапия мерказолилом в дозе 40 мг/сут. Состояние пациента в течение 2 недель улучшилось: восстановился синусовый ритм, частота сердечных сокращений снизилась до 72 в минуту, уменьшилась одышка, боли в сердце не беспокоили. Через 8 недель после выписки при исследовании крови выявлена нормализация функции щитовидной железы, поэтому доза мерказолила была снижена, а позднее препарат был отменен. В настоящее время пациент продолжает прием метопролола в дозе 100 мг/сут с хорошим эффектом.

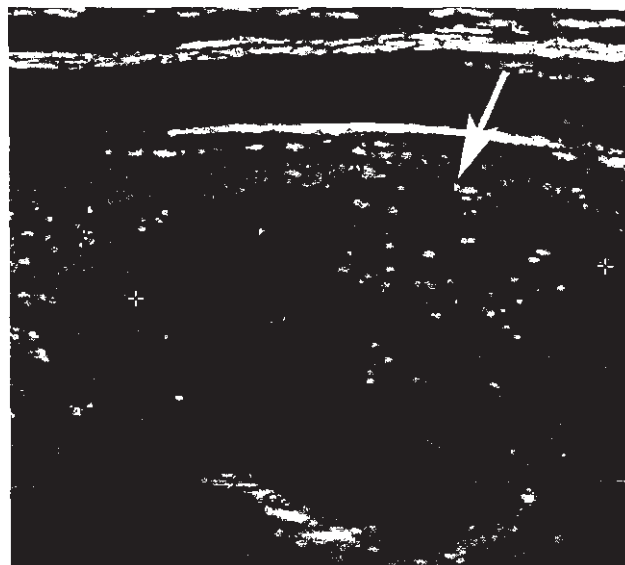


Рис. 1. Узел в щитовидной железе при ультразвуковом исследовании.

**Канд. мед. наук А.А.Шаваров.** Тиреотоксикоз 1 типа – развивается у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, в том числе узловым зобом или субклиническим вариантом диффузного токсического зоба, под действием йода, входящего в состав амиодарона и стимулирующего синтеза гормонов щитовидной железы. Данное наблюдение демонстрирует возможность отсутствия типичных клинических признаков тиреотоксикоза, таких как потливость, тремор и похудание, у пожилых пациентов, у которых проявлениями гиперфункции щитовидной железы могут быть изменения со стороны сердца, например, тахикардия, рецидив аритмии, нарастание сердечной недостаточности или стенокардии [5,6]. Соответственно, при внезапном ухудшении состояния больного, принимающего амиодарон, например, в случае возобновления приступов фибрилляции предсердий, которые до этого отсутствовали, следует учитывать возможность развития тирео-токсикоза и проводить исследование функции щитовидной железы.

**Пациентка М., 45 лет.** Дядя по материнской линии внезапно умер в возрасте 47 лет (на вскрытии выявлена кардиомиопатия). В 1995 году в возрасте 32 лет появились обморочные состояния. На ЭКГ зарегистрировали синусовую тахикардию и желудочковую экстрасистолию. Принимала препараты калия без существенного эффекта. В 2000 году отмечалось несколько продолжительных эпизодов потери сознания. Перенесла пароксизм желудочковой тахикардии, осложнившийся аритмогенным шоком. После выписки принимала амиодарон в дозе 200 мг/сут. При обследовании в НИИ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева диагностирована аритмогенная дисплазия правого желудочка на основании характерных изменений

ЭКГ (инверсия зубца Т в правых грудных отведениях, эpsilon волна, увеличение длительности комплекса QRS в V1-V3), дилатации правого желудочка при отсутствии дилатации и нарушения сократимости левого желудочка, наличия очагов кардиосклероза и жировой дистрофии миокарда правого желудочка (по данным магнитно-резонансной томографии). При электрофизиологическом исследовании была зарегистрирована пароксизмальная правожелудочковая тахикардия из области правой ножки пучка Гиса. Попытки лечения верапамилом, соталолом, а также радиочастотной абляцией оказались неэффективными, поэтому было возобновлено лечение амиодароном в дозе 200 мг/сут, а в 2001 году был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор (замена в 2004 и 2008 гг.). В результате терапии амиодароном приступы желудочковой тахикардии значительно уредились. Однако через 1 год у пациентки появилась нарастающая слабость, увеличилась частота сердечных сокращений, за несколько месяцев похудела на 10 кг. Госпитализирована в городскую клини-

ческую больницу №64. При обследовании выявлены снижение уровня ТТГ до 0,015 мкМЕ/мл (в норме 0,4–4,0 мкМЕ/мл) и повышение концентраций свободных Т3 и Т4 до 29,4 пмоль/л (в норме 3,6–6,5 пмоль/л) и 78,1 пмоль/л (в норме 11,5–23,2 пмоль/л), соответственно, отсутствие накопления <sup>99m</sup>Tc в ткани щитовидной железы. Титры антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в пределах нормы. Диагностирован тиреотоксикоз 2 типа, индуцированный амиодароном. Препарат был отменен. В течение 3 месяцев проводилась терапия преднизолоном в начальной дозе 50 мг/сут, на фоне которой состояние больной значительно улучшилось, а уровни ТТГ и тиреоидных гормонов нормализовались. В связи с частым срабатыванием дефибриллятора на фоне пароксизмов желудочковой тахикардии был назначен соталол, который оказался мало эффективным. Приступы желудочковой аритмии уредились после назначения амиодарона. В дальнейшем продолжала прием препарата в дозе 200 мг/сут 5 дней в неделю. Функция щитовидной железы оставалась нормальной.

Таблица 1

## Дифференциальная диагностика двух типов тиреотоксикоза, вызванного амиодароном [2]

	Тиреотоксикоз I типа	Тиреотоксикоз 2 типа
Исходная патология щитовидной железы	Есть	Нет
Пальпация щитовидной железы	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб, чувствительный при пальпации
Цветовое доплеровское картирование Механизм развития	Кровоток выражен умеренно Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов	Кровоток отсутствует Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани щитовидной железы.
Лабораторные показатели	Выраженное повышение уровней свободных Т4 и Т3, антитела к рецептору ТТГ при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение уровня свободного Т4
Терапия	Тиреостатики	Глjkоуртикоиды (монотерапия или в комбинации с тиреостатиками)

**А.А.Шаваров.** Аритмогенная дисплазия правого желудочка—это редкое заболевание, характеризующееся замещением миокарда фиброзной и/или жировой тканью, которое приводит к его электрической нестабильности. Основное проявление аритмогенной дисплазии—злокачественные желудочковые аритмии, в частности устойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии, которые сопровождаются обмороками и могут быть причиной внезапной смерти. J.Piccini и соавт. [7] провели мета-анализ рандомизированных исследований, в которых сравнивали эффективность амиодарона и плацебо/контроля в профилактике внезапной сердечной смерти в целом у 8522 больных. Лечение амиодароном привело к достоверному снижению риска внезапной сердечной смерти (на 29%;  $p < 0,001$ ) и смерти от сердечно-сосудистых причин (на 18%;  $p = 0,004$ ). Общая

смертность также снизилась, но недостоверно. Частота изменений функции щитовидной железы при лечении амиодароном была относительно невысокой (3,6%), хотя она достоверно превышала таковую в контрольной группе (0,4%). Результаты этого мета-анализа подтвердили эффективность амиодарона в профилактике внезапной сердечной смерти, хотя более надежным методом ее профилактики считают имплантацию кардиовертера-дефибриллятора. При аритмогенной дисплазии правого желудочка применение имплантированного кардиовертера-дефибриллятора обосновано, если пациент перенес внезапную сердечную смерть или страдает пароксизмами устойчивой желудочковой тахикардии или необъяснимыми обмороками [8], в то время как роль этого метода в первичной профилактике внезапной сердечной смерти остается спорной.





**В.С.Моисеев.** В данном наблюдении был диагностирован тиреотоксикоз 2 типа. Чем отличаются два типа гиперфункции щитовидной железы, вызванной амиодароном? Как их отличить?

**С.В.Моисеев.** Тиреотоксикоз, индуцированный амиодароном, может сопровождаться развитием серьезных аритмий и нарастанием коронарной и сердечной недостаточности. У больных пожилого возраста с нарушенной функцией левого желудочка гиперфункция щитовидной железы ассоциировалась с повышенной смертностью [9]. При развитии гиперфункции щитовидной железы у больного, получающего амиодарон, необходимо установить тип тиреотоксикоза, так как от этого зависит тактика лечения (табл. 1). Тиреотоксикоз 2 типа развивается у пациентов, не страдающих заболеваниями щитовидной железы, и связан с прямым токсическим эффектом амиодарона, который вызывает подострый деструктивный тиреоидит и выход синтезированных тиреоидных гормонов в кровоток. При тиреотоксикозе 1 типа причиной гиперфункции щитовидной железы является поступление йода, содержащегося в препарате. Важное значение имеет исходное состояние щитовидной железы, например, наличие узлового зоба, который может быть выявлен при ультразвуковом исследовании. Для дифференциальной диагностики двух типов тиреотоксикоза, вызванного амиодароном, применяют скintiграфию с  $^{131}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  или « $^{\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ . У больного тиреотоксикозом 1 типа накопление радиоактивного йода в ткани щитовидной железы было повышено, в то время как у пациентки с тиреотоксикозом 2 типа оно отсутствовало вследствие деструкции ткани щитовидной железы. Еще один метод диагностики – цветная доплерография, позволяющая исследовать кровоток в щитовидной железе, который не меняется или усиливается у пациентов с тиреотоксикозом 1 типа и отсутствует или снижается при тиреотоксикозе 2 типа. Маркером деструкции щитовидной железы считают также увеличение концентрации интерлейкина-6, которая обычно не меняется при тиреотоксикозе 1 типа. Однако интерпретировать результаты анализа этого медиатора следует осторожно; так как его уровень может увеличиваться при сопутствующих заболеваниях, например, сердечной недостаточности.

**В.С.Моисеев.** Какова тактика лечения двух типов тиреотоксикоза, вызванного амиодароном?

**Н.Ю.Свириденко.** Для подавления синтеза тиреоидных гормонов у больных тиреотоксикозом 1 типа применяют антитиреоидные препараты в высоких дозах (метимазол 40–80 мг или пропилтиоурацил 400–800 мг). У пациента с тиреотоксикозом 1 типа антитиреоидная терапия через 6 недель привела к нормализации показателей функции щитовидной железы, после чего доза препарата была снижена. При деструктивном тиреоидите, вызванном амиодароном, применяют кортикосте-

роиды, например, преднизолон в дозе 40–50 мг/сут. Состояние пациентов нередко улучшается уже в течение первой недели после начала кортикостероидной терапии, после чего можно начинать постепенное снижение дозы преднизолона, который обычно удается отменить через 3 месяца. Тионамиды при тиреотоксикозе 2 типа не эффективны, однако их применение обосновано у пациентов, не отвечающих на лечение глюкокортикоидами, учитывая вероятность смешанной формы заболевания. Комбинированная терапия показана также больным тяжелым тиреотоксикозом и пациентам, у которых не удается дифференцировать две формы тиреотоксикоза. В последнем случае назначают комбинацию тионамида и преднизолона и через 2 недели определяют уровень свободного Т3. Если он снижается на 50% (деструктивный тиреоидит), то можно отменить тиреостатик и продолжить прием преднизолона. При снижении уровня свободного Т3 менее чем на 50% (повышенный синтез тиреоидных гормонов) продолжают тиреостатическую терапию и отменяют преднизолон.

**В.С.Моисеев.** У больных гипотиреозом, вызванным амиодароном, терапию антиаритмическим препаратом обычно продолжают на фоне заместительной терапии гормонами щитовидной железы. Следует ли отменять амиодарон у больных тиреотоксикозом?

**Н.Ю.Свириденко.** Как и при гипотиреозе, решение о возможности продолжения терапии амиодароном следует принимать индивидуально с учетом тяжести гиперфункции щитовидной железы и показаний к антиаритмической терапии. Если амиодарон был назначен для первичной или вторичной профилактики фатальных желудочковых аритмий или если отмена препарата невозможна по иным причинам (любые формы аритмий, протекающих с тяжелой клинической симптоматикой, которые не удается устранить другими антиаритмическими средствами), то компенсацию тиреотоксикоза можно проводить на фоне продолжения терапии амиодароном. Следует также учитывать, что этот препарат обладает длительным периодом полувыведения, а его эффекты могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Соответственно, отмена препарата может не привести к улучшению функции щитовидной железы и вызвать рецидив аритмии. В тяжелых случаях при необходимости быстрого восстановления функции щитовидной железы и неэффективности медикаментозной терапии может быть выполнение тиреоидэктомии.

**Профессор Г.К.Киякбаев.** У первого больного с фибрилляцией предсердий причиной развития тиреотоксикоза 1 типа была передозировка амиодарона на фоне бесконтрольного его применения (доза достигала 1200 мг/сут). В связи с этим было принято решение отменить антиаритмический препарат и начать антитиреоидную терапию. После

нормализации функции щитовидной железы терапию амиодароном не возобновляли, так как восстановился синусовый ритм, а состояние больного оставалось удовлетворительным на фоне приема [3-адреноблокатора. Клинические исследования показали, что стратегия контроля синусового ритма у больных пароксизмальной или персистирующей фибрилляцией предсердий не имеет преимуществ перед контролем частоты желудочкового ритма по эффективности в профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Соответственно, в данном случае терапия амиодароном не была необходимой. У пациентки с аритмогенной дисплазией правого желудочка и тиреотоксикозом 2 типа показанием к лечению амиодароном были частые пароксизмы желудочковой тахикардии. Для профилактики внезапной сердечной смерти больной был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Это устройство позволяет купировать желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, но не препятствует их развитию. Частые разряды кардиовертера-дефибриллятора причиняют страдания больному и приводят к более быстрому истощению источника питания прибора. В связи с этим терапию амиодароном было решено возобновить (дополнительным доводом в пользу его применения служила неэффективность соталола). Возможность продолжения терапии амиодароном при тиреотоксикозе 2 типа подтверждается и результатами клинических исследований. Например, по данным S.Eskes и соавт. [10], эутиреоз был достигнут у всех 36 пациентов с тиреотоксикозом 2 типа, которым проводили патогенетическую терапию на фоне приема амиодарона.

**В.С.Моисеев.** Отличается ли безопасность оригинального амиодарона и дженериков?

**С.В.Моисеев.** Каких-либо данных, свидетельствующих о том, что копии Кордарона вызывают дисфункцию щитовидной железы чаще, чем оригинальный препарат, нет. Недавно были опубликованы результаты ретроспективного исследования [11], в котором изучали частоту нарушений функции щитовидной железы у 2804 и 6278 пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших оригинальный амиодарон и его дженерики, соответственно. Частота развития нарушений функции

щитовидной железы достоверно не отличалась между группами. Интерпретировать эти данные следует осторожно, так как они были получены в ретроспективном когортном исследовании, а дозы амиодарона отличались между группами (при лечении оригинальным препаратом была выше доля больных, получавших более высокие дозы). Копии могут отличаться от оригинального препарата и друг от друга по фармакокинетике, поэтому замена оригинального препарата на дженерики может привести к изменениям уровней действующего вещества и/или его метаболита в крови, увеличению токсичности или снижению эффективности терапии и даже быть причиной летального исхода [12]. Амиодарон имеет очень узкое терапевтическое окно, поэтому стандартные методы оценки биоэквивалентности недостаточно информативны и не могут свидетельствовать о взаимозаменяемости оригинального Кордарона и его копий [13,14]. Оценить реальность такой угрозы достаточно сложно, тем не менее, некоторые авторы рекомендуют избегать замены антиаритмических препаратов у пациентов с угрожающими жизни аритмиями, аритмиями, которые могут вызвать потерю сознания, а также в тех случаях, когда повышение уровней лекарственного вещества в крови может привести к аритмогенному действию [15].

**В.С.Моисеев.** Приведенные наблюдения еще раз подтверждают необходимость регулярного контроля за функцией щитовидной железы у больных, получающих амиодарон. При гипотиреозе, индуцированном амиодароном, показана заместительная терапия гормонами щитовидной железы на фоне продолжения лечения антиаритмическим препаратом. Для выбора тактики лечения (анти-тиреоидные препараты или глюкокорти-коиды) у больных с гиперфункцией щитовидной железы необходимо установить тип тиреотоксикоза на основании анамнеза (наличие заболевания щитовидной железы), радиоизотопного и ультразвукового исследования и цветной доплерографии щитовидной железы. Решение о возможности продолжения терапии амиодароном необходимо принимать индивидуально, в первую очередь с учетом серьезности показаний к назначению антиаритмического препарата.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Icrvasi G., Clerico A., Bonini R. et al. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. 3. Clin. Endocrinol. Metab., 1997, 82, 275–280.
2. Свириденко Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В. и др. Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы). Росс. кардиологический журнал, 2012, 2, 63–71.
3. Guidelines for the management- of atrial fib rill at ton.The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europ. Heart J., 2010, doi:10.1093/eurheartj/ehq278.
4. Kowey P., Breilhardt G., Camm J. et al. Physician stated atrial fibrillation management in light of treatment guidelines: data from an international, observational prospective survey. Clin. Cardiol., 2010, 33 (3), 172–178.



5. Моисеев СВ., Свнриденко Н.Ю. Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном. *Клин, фармакол. тер.*, 2012, 21 (3), 33–39.
6. Cardenas G., Cabral J., Leslie C. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. *Cleve Clin. J. Med.*, 2003, 70, 624–631.
7. Piccini I., Berger I., 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.
8. S. Boldl L., Haverkamp W. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis and risk stratification. *Herz*, 2009, 34 (4), 290–297.
9. O'Sullivan A, Lewis M., Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, ISA, 533–536.
10. Eskes S., Endert E., Fliers E. et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97 (2), 499–506.
11. Tsadok M., Jackevicius C, Rahme E. et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ*, 2011, 183 (12), E817–823.
12. Reiffel J., Kowey P. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *Amer. J. Cardiol.*, 2000, 85 (1), 1151–1153.
13. Моисеев СВ. Кордарон или амиодарон в лечении и профилактике аритмий? *Клин, фармакол. тер.*, 2010, 19 (3), 18–23.
14. Pollak P. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring. *Can. J. Cardiol.*, 2001, 17, 1159–1163.
15. Reiffel J. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am. J. Cardiol.*, 2000, 85, 46D–52D.

## МЕСТО НЕБИВОЛОЛА–БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ– В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*ЧИХЛАДЗЕ Н.М.*

*Отдел системных гипертензий Института клинической кардиологии РКНПК, Москва*

### РЕЗЮМЕ

#### МЕСТО НЕБИВОЛОЛА–БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ–В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Чихладзе Н.М.*

В статье приводится обзор клинико-фармакологических свойств небиволола, относящегося к группе кардиоселективных бета-адреноблокаторов. Обсуждаются клинические исследования, показавшие эффективность препарата у пациентов при артериальной гипертензии, в т.ч. с сопутствующей стенокардией и хронической сердечной недостаточностью.

*Ключевые слова:* небиволол, артериальная гипертензия, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность.

### SUMMARY

#### NEBIVOLOL–THIRD GENERATION BETA-BLOCKER–FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

*N.M. Chikhladze*

The paper reviews clinical pharmacology of nebivolol–beta-blocker of 3d generation. Clinical trials that showed effectiveness of nebivolol in patients with hypertension, including those with co-existing angina pectoris or chronic heart failure have been discussed.

*Keywords:* nebivolol, hypertension, angina pectoris, chronic heart failure.

**Б**ета-адреноблокаторы (ББ) входят в состав пяти основных классов препаратов, применяемых для лечения артериальной гипертензии (АГ). ББ–неоднородная по своим фармакологическим свойствам группа лекарственных препаратов, которые различаются по липофильности, на-

личию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности (ВСА), вазодилатирующего, мембраностабилизирующего и антиагрегантного эффектов.

В клинической практике сложилось осторожное и противоречивое отношение к назначению

ББ у больных АГ, что было связано с наличием у многих ББ ряда побочных эффектов, ухудшающих переносимость этих препаратов [1].

Кроме того, были представлены результаты мета-анализов, свидетельствующих о том, что ББ уступают другим антигипертензивным препаратам в плане предупреждения сердечно-сосудистых осложнений. В предпринятом в 2006 г. мета-анализе приведены данные, согласно которым ББ менее эффективны в предотвращении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению с некоторыми другими классами препаратов. Они были менее эффективны по сравнению с антагонистами кальция (АК), но не с диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) по прогнозу общих смертельных исходов и частоты сердечно-сосудистых осложнений. Менее эффективны по сравнению с АК и блокаторами РААС по предотвращению нарушений мозгового кровообращения и проявляли такую же эффективность как АК, блокаторы РААС и диуретики в отношении ишемической болезни сердца [2]. Важно подчеркнуть, что в анализируемых исследованиях применялись разные ББ, отличающиеся по своим фармакологическим свойствам, достаточно часто использовался атенолол. В дальнейших публикациях высказывалось сомнение по поводу возможности распространения выводов по одному препарату (в частности по атенололу) на группу в целом, тем более такую гетерогенную как ББ. [3, 4]. В дальнейшем в другом мета-анализе было показано, что терапия ББ также эффективна, как и терапия другими основными классами антигипертензивных препаратов по предотвращению коронарных осложнений и особенно эффективна в плане предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и с хронической сердечной недостаточностью [5].

Эффективность ББ в значительной мере определяется выраженностью селективности к  $\beta_1$ -рецепторам и наличием дополнительных вазодилатирующих способностей.

Степень  $\beta_1$ -селективности (кардиоселективности) ББ имеет важное клиническое значение: чем более она выражена, тем незначительнее влияние ББ на эффекты катехоламинов, опосредуемые  $\beta_2$ -адренорецепторами (вазодилатация, бронходилатация).  $\beta_1$ -селективные ББ в меньшей степени ухудшают метаболизм глюкозы и липидного спектра крови, чем неселективные ББ.

Наиболее выраженная  $\beta_1$ -селективность у ББ третьего поколения небиволола (Небилет, «Берлин-Хеми/А. Менарини»). Небиволол – наиболее селективный из имеющихся в настоящее время ББ: его селективность к  $\beta_1$ -адренорецепторам в 321 раз выше в сопоставлении с  $\beta_2$ -

адренорецепторами [6]. При экспериментальном исследовании индекса  $\beta_1$ -селективности ряда ББ установлено, что у небиволола этот показатель составил 1:360, у целипролола – 1:72, у метопролола – 1:25–20 и у атенолола 1:15–35 [7].

За последние годы был создан ряд высоко-селективных ББ третьего поколения с наличием дополнительных вазодилатирующих свойств, которые были опосредованы через различные механизмы действия.

Небиволол является высокоселективным липофильным ББ, без внутренней симпатомиметической активности (ВСА), с наличием очень важных дополнительных свойств, а именно: сосудорасширяющим действием, которое связано с влиянием на систему L-аргинин-оксид азота в эндотелии сосудов. Показано, что небиволол увеличивает экспрессию гена, ответственного за синтез нитрооксидсинтазы, что ведет к увеличению образования и высвобождения оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток [8]. В активации небивололом системы L-аргинин-оксид азота участвуют несколько механизмов: через стимуляцию  $\beta_2$ - или  $\beta_3$ -адренорецепторов сосудов, через стимуляцию серотониновых рецепторов и через взаимодействие с процессами, опосредуемыми эстрогеновыми рецепторами [9,10].

Небиволол представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров D и L с разным механизмом действия: D-небиволол обеспечивает высокую  $\beta_1$ -селективность и длительность действия ББ, а влиянием L-небиволола на синтез и высвобождение NO обуславливается сосудорасширяющее действие препарата.

Небиволол воздействует на NO путем опосредуемой эндотелием экспрессии NO, а также путем влияния на оксидативный стресс, что ведет к снижению деградации NO. Дисфункция эндотелия играет ключевую роль в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии и развития сосудистых осложнений. В клинической практике способность небиволола улучшать функцию эндотелия создает предпосылки для обеспечения дополнительного эффекта вазопротекции.

Двойной механизм действия небиволола продемонстрирован в исследовании Tzemos и соавт. при сопоставлении эффектов небиволола и атенолола у больных АГ [11]. При равной степени снижения АД на фоне лечения обоими препаратами, терапия небивололом сопровождалась эффектом стимуляции эндотелиального NO и вазодилатацией, тогда как при терапии атенололом подобного действия не было выявлено. В другом исследовании у больных АГ изучалась способность небиволола функционировать в качестве антиоксиданта и воздействовать на маркеры оксидативного стресса, которые исследовались исходно и через



4 недели лечения небивололом (5 мг в день) или атенололом (100 мг в день) [12]. Параметры оксидативного стресса достоверно снижались в группе небиволола по сравнению с группой атенолола. Продемонстрирована способность небиволола, благодаря коррекции образования NO, тормозить агрегацию тромбоцитов [13], пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [14] и повышать чувствительность клеток к инсулину [15]. Эти свойства небиволола не связаны с его b-блокирующим действием и отличают его от других представителей этого класса препаратов.

В ряде клинических исследований показана способность небиволола эффективно контролировать АД на протяжении суток. При приеме 1 раз в день небиволол равномерно снижает АД на протяжении суток, не изменяя физиологического суточного ритма АД и предотвращая подъем АД в ранние утренние часы [16,17]. Среднее значение отношения остаточного – конечного эффекта (через 24 часа после приема препарата 1 раз в сутки) к наибольшему эффекту (степени снижения АД на максимуме действия препарата) для диастолического АД у небиволола в дозе 5 мг/сут составило 84–89% [18]. Эти показания означают, что через 24 ч после приема небиволола сохраняется до 90% его антигипертензивной эффективности.

Антигипертензивная эффективность и переносимость небиволола оценивалась у больных АГ 1-й и 2-й степени при сопоставлении с плацебо, с другими ББ, а также с препаратами из других основных классов антигипертензивных препаратов.

У больных с мягкой АГ небиволол в дозе 5 мг 1 раз в сутки приводил к нормализации АД уже в течение первого месяца монотерапии, а у больных с умеренной АГ – через 8 недель монотерапии [19]. При нарушении суточного ритма АД прием небиволола приводил к улучшению его показателей.

Антигипертензивная эффективность небиволола в виде монотерапии и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами у больных с мягкой и умеренной АГ продемонстрирована в ряде исследований [20, 21].

В отличие от ББ первого и второго поколения, терапия небивололом не только достоверно снижала уровень систолического и диастолического АД, но приводила также к снижению в крови уровня холестерина, триглицеридов и глюкозы [22].

Представлены результаты сравнительного анализа эффективности терапии небивололом и другими ББ у больных АГ. В этих исследованиях показано, что при сопоставимом с другими ББ антигипертензивном эффекте, небиволол, в силу особенностей своей гемодинамики, оказывает дополнительное благоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Так, в двойном слепом

исследовании у больных с нелеченой АГ небиволол (5 мг/сут) и атенолол (100 мг/сут) достоверно снижали АД. Вместе с тем только небиволол, помимо снижения АД, статистически достоверно уменьшал ЧСС, периферическое сосудистое сопротивление и повышал ударный объем, приводя к небольшому увеличению сердечного выброса, тогда как на фоне терапии атенололом сердечный выброс уменьшался, а периферическое сосудистое сопротивление нарастало [23].

Сопоставление антигипертензивной эффективности небиволола и атенолола представлено в исследовании и других авторов, при этом отмечено отсутствие ортостатических колебаний АД при приеме небиволола [24].

В равной мере выраженный антигипертензивный эффект небиволола (5 мг) в сопоставлении с препаратами других классов (с ингибитором АПФ эналаприлом в дозе 10 мг, дигидропиридиновым антагонистом кальция амлодипином (5–10 мг), блокатором АТ1 рецепторов лозартаном (50 мг) представлен в ряде исследований у больных с мягкой и умеренной АГ [16, 25, 26].

Определенный интерес вызывают исследования эффективности небиволола в зависимости от пола и возраста больных АГ. У 430 больных мягкой и умеренной АГ обоего пола на протяжении 6 недель проводилась терапия небивололом (5 мг 1 р/сутки), среднее снижение систолического и диастолического АД составило 22,3 и 22,6% соответственно. Существенных различий в выраженности антигипертензивного эффекта у мужчин и женщин не было выявлено [27].

Возрастные аспекты лечения больных АГ – предмет особого интереса и внимания. Возраст мужчин  $\geq 55$  лет и женщин  $\geq 65$  лет – фактор, определяющий прогноз сердечно-сосудистого риска [28]. С возрастом увеличивается распространенность АГ, и следовательно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений. У лиц пожилого возраста по сравнению с молодым в 3–4 раза выше риск развития последних. АГ в старших возрастных группах – ведущий фактор развития нарушений мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточности, коронарной патологии, хронической почечной недостаточности [29]. Учитывая, что дисфункция эндотелия – важный патогенетический механизм, приводящий к развитию АГ у пожилых людей, интерес представляет возможность применения небиволола как препарата, обладающего NO-опосредованными вазодилатирующими свойствами, у этой категории больных. Mazza и соавт. представили результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования у 168 больных мягкой и умеренной АГ в возрасте 65 лет и старше [25]. В двух параллельных группах оценивали результаты лечения

небивололом (2,5–5 мг/день) и амлодипином (5–10 мг/день). Через 12 недель лечения по степени снижения диастолического АД в положении «сидя» различий в обеих группах не было. Степень снижения систолического АД через 4 и 8 недель лечения была более выражена в группе амлодипина. В ортостазе существенных различий между группами не было, но систолическое АД в большей мере снижалось через 8 недель в группе лечения амлодипином.

Проведены исследования эффективности небиволола у категории больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений – с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных клинических состояний.

В рандомизированном двойном слепом исследовании сопоставляли эффект воздействия небиволола (5 мг/день) и другого кардиоселективного ББ – метопролола сукцината (50–100 мг/день), длительность лечения составляла 1 год [30]. Оба препарата достоверно уменьшали ЧСС и АД. Однако только в группе лечения небивололом наблюдалось снижение центрального систолического АД, центрального пульсового АД и толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ). Установлена корреляционная зависимость между показателями изменения ТЗСЛЖ и величинами центрального систолического и пульсового АД.

Небиволол эффективен у больных ИБС, антиангинальный и антиишемический эффект препарата представлен в ряде работ [31]. Ангиопротективная и кардиопротективная активность небиволола представлена и в других экспериментальных и клинических исследованиях [32, 33, 34].

Высокая кардиоселективность небиволола и наличие вазодилатирующей способности, связанной с модуляцией синтеза NO эндотелием и последующим снижением периферического сосудистого сопротивления, послужила основанием для анализа его влияния на клинические исходы у пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – исследование SENIORS [35]. Это крупное международное (с участием 11 стран) рандомизированное двойное слепое исследование сравнения небиволола и плацебо у лиц пожилого возраста (n=2128, возраст ≥70 лет). В исследование были включены пациенты с установленным диагнозом ХСН или документированной фракцией выброса левого желудочка (ФВ) ≤35% в течение предшествующих 6 месяцев. Небиволол назначали в дозе 1,25–10 мг (средняя доза 7,7 мг) на фоне стандартной терапии диуретиками и ингибиторами АПФ или блокаторами АТ1-ангиотензиновых рецепторов. Длительность наблюдения составила в среднем 21 месяц. Состав исследования включал 50% лиц в возрасте ≥75 лет, 37% женщин; у одной трети пациентов ФВ

была более 35%. Первичная конечная точка – общая смертность или госпитализации, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составила 31,1% в группе приема небиволола и 35,3% (p=0,039) в группе плацебо. Достоверного влияния возраста, пола или фракции выброса на конечные исходы не было выявлено. Отмечена хорошая переносимость и редкость возникновения побочных эффектов при приеме небиволола пожилыми пациентами. Это исследование впервые продемонстрировало благоприятное влияние небиволола на клинические исходы у наименее изученной категории пациентов в возрасте старше 70 лет. Эта категория больных высокого риска заслуживает особого внимания, так как именно в старших возрастных группах значительно возрастает распространенность ХСН.

В связи с отсутствием убедительных сведений об эффективности ББ у пожилых больных с ХСН с сохраненной ФВ, в рамках исследования SENIORS был предпринят более детальный анализ влияния небиволола на конечные исходы у пациентов со сниженной ФВ (≤35%) и сохраненной ФВ (>35%) [36].

В группе пациентов с сохраненной ФВ по сравнению с группой с нарушенной ФВ больше было лиц женского пола, имелся более низкий функциональный класс ХСН, чаще отмечалась АГ и реже – патология коронарных артерий. В результате исследования было установлено, что эффект небиволола на упомянутую первичную точку был сходным в обеих группах.

В исследовании SENIORS у четвертой части пациентов (в 26,1%) был выявлен сахарный диабет (СД). При детальном анализе конечных исходов установлено, что у пациентов с ХСН в возрасте 70 лет и старше наличие СД ассоциировалось с ухудшением прогноза. По влиянию на отдаленный прогноз небиволол был менее эффективен у пациентов с СД и ХСН, чем в группе ХСН без СД в возрасте ≥70 лет [37].

Возможность применения небиволола у больных сахарным диабетом требует особого внимания и отдельного рассмотрения. АГ наблюдается у большинства больных СД 2 типа, эти пациенты составляют категорию высокого риска сердечно-сосудистых осложнений и целью их лечения является не только достижение оптимального контроля АД, но и предотвращение развития тяжелых осложнений со стороны почек, сосудов и сердца. Длительное время применение ББ у больных СД было ограничено вследствие их неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен. Высокоселективные ББ третьего поколения, к числу которых относится небиволол, способны блокировать только b1-адренорецепторы и не проявлять антагонизма в отношении b2-адренорецепторов в



поджелудочной железе, блокада этих рецепторов приводила ранее при использовании недостаточно селективных ББ к замедлению высвобождения инсулина и усугублению гипергликемии. При изучении патогенеза АГ у больных СД установлена важная роль дисфункции эндотелия в нарушении тонуса сосудов и развитии последующих атеросклеротических сосудистых изменений и связанных с ними осложнений. Наличие у небиволола дополнительных уникальных вазодилатирующих свойств и его ангиопротективная активность обосновывают возможность применения препарата у больных АГ, имеющих СД. Кроме того, небиволол проявляет метаболическую нейтральность и не оказывает негативного влияния на углеводный и липидный обмен. [38, 39].

Некоторые недостаточно селективные ББ, как и тиазидные диуретики, увеличивают риск развития СД у предрасположенных к нему больных [40]. Поэтому не все препараты из класса ББ рекомендуется использовать для антигипертензивной терапии у больных с предрасположенностью к развитию СД.

Продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность небиволола у больных СД 2 типа в средней дозе 5 мг как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами [39, 41]. Примечательно, что применение небиволола позволило адекватно контролировать АД даже в случаях рефрактерности к предшествующей антигипертензивной терапии [41]. Терапия небивололом улучшила профиль глюкозы, а также достоверно уменьшила уровень общего холестерина в крови. И пациентами, и врачами отмечена хорошая переносимость препарата, что повышало приверженность к лечению [41].

Небиволол, как сверхселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, оказывает минимальное влияние на бронхи, сосуды и печень, а также на метаболизм глюкозы и липидов по сравнению с менее селективными препаратами, и по этой причине значительно лучше переносится при длительном применении, что было продемонстрировано в нескольких сравнительных исследованиях [38, 42, 43]. Эти свойства небиволола расширяют возможности его применения, особенно у пожилых пациентов.

В старших возрастных группах нередко бывает трудно подобрать адекватную антигипертензивную терапию с учетом сопутствующей патологии, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей.

У больных АГ и ХОБЛ прием небиволола эффективно контролировал АД, наблюдалось увеличение степени эндотелийзависимой вазодилатации и достоверное снижение систолического АД в легочной артерии [44].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сопоставили эффективность небиволола и метопролола у больных АГ с перемежающейся хромотой [45]. В обеих группах отмечено в равной мере выраженное снижение АД и хорошая переносимость обоих препаратов на протяжении всего периода лечения (1 год). Увеличение дистанции ходьбы достоверно возрастало на 33,9% у больных, принимавших небиволол, и только на 16,6% в группе сравнения.

Переносимость небиволола значительно лучше, чем других ББ. Такие наиболее частые побочные эффекты ББ как слабость, сонливость, брадикардия, одышка наблюдаются значительно реже у больных, получающих небиволол, по сравнению с другими ББ, что объясняется как его высокой  $\beta_1$ -селективностью, так и дополнительным сосудорасширяющим действием.

Среди побочных эффектов многих ББ при длительном применении отмечено их негативное влияние на сексуальную функцию у мужчин. В отличие от других ББ, терапия небивололом оказывает благоприятное влияние на эректильную функцию у больных АГ. Подобное преимущество небиволола вероятно связано с его вазодилатирующим эффектом, что способствует релаксации гладкомышечных элементов кавернозной ткани.

Хорошая переносимость небиволола способствует повышению приверженности к проводимой терапии, что было продемонстрировано в ретроспективном сравнительном анализе переносимости небиволола и других ББ (атенолола, метопролола, карведилола и некоторых других). Показано, что наибольшей приверженностью отличалась терапия небивололом [46].

Завершая обзор эффективности применения высокоселективного ББ небиволола при АГ, следует отметить, что этот препарат имеет ряд принципиальных отличий от других кардиоселективных ББ. Независимо от бета-блокирующей активности, уникальная способность небиволола индуцировать синтез оксида азота в эндотелии сосудов, улучшать функцию эндотелия, делает его препаратом, способным оказывать вазопротективное действие, определяющее благоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений, связанных с АГ.

Небиволол в виде моно- или комбинированной терапии эффективно контролирует артериальное давление и может успешно применяться у больных АГ разного возраста с поражением органов-мишеней и наличием ассоциированных и сопутствующих заболеваний.

Особо следует отметить обоснованность применения небиволола в старших возрастных группах у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями, сахарным диабетом, хронической обструктивной

болезнью легких. Антигипертензивная эффективность, хорошо изученный профиль безопасности, низкая частота возникновения побочных реакций и хорошая переносимость небиволола при дли-

тельном применении позволяет не только молодым, но и пациентам старше 50–60 лет избежать тяжелых сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ubel P.A., Jepson C., Asch D.A. Misperceptions about beta-blockers and diuretics: a national survey of primary care physicians. *J Gen Intern Med.* 2003 Dec;18 (12): 977–83.
2. Bradley H.A., Wiysonge C.S., Volmink J.A., Mayosi B.M., Opie L.H. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2006 Nov; 24 (11): 2131–41.
3. Carlberg B., Samuelsson O., Lindholm L.H. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet.* 2005 Feb 19; 365 (9460): 656.
4. Dahlöf B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Lyle P.A., Zhang Z., Edelman J.M. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? *Blood Press.* 2007; 16 (1): 6–12.
5. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ.* 2009 May 19; 338: b1665.
6. Colasanti M., Hisanori S. The dual personality of NO. *TIPS.* 2000; 21: 249–252.
7. Cleophas T.J. Experimental evidence of selective antagonistic action of nebivolol on  $\beta$ -1-adrenergic receptors. *J Clin Med.* 1998; 2: 2–25.
8. Bristow M.R., Nelson P., Minobe W., Johnson C. P-121: Characterization of  $\beta$ 1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium. *Am J Hypertens.* 2005; 18 (S4): 51A–52A.
9. Kuroedov A., Cosentino F., Luscher T.F. Pharmacologic mechanisms of clinically favorable properties of a selective b1-adrenoceptor antagonist, nebivolol. *Cardiovasc. Drug. Rev.* 2004; 22: 3: 155–168.
10. Prisant L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultrasensitive, vasodilating b $\beta$ 1-blocker. *J. Clin. Pharmacol.* 2008; 478: 225–239.
11. Tzemos N., Lim P.O., MacDonald T.M. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension. *Circulation.* 2001; 104: 511–514.
12. Pasini A.F., Garbin U., Nava M.C. et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J Hypertens.* 2005; 23: 589–596.
13. Falciani M., Rinaldi B., D'Agostino B. et al. Effects of nebivolol on human platelet aggregation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2001; 38 (6): 922–929.
14. Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2001 Feb 1; 49 (2): 430–439.
15. Poirier L., Cleroux J., Nadeau A., Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19 (8): 1429–1435.
16. van Nueten L., Schelling A., Vertommen C. et al. Nebivolol versus enalapril in the treatment of essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J. Hum. Hypertension.* 1997; 11: 813–819.
17. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового  $\beta$ -адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования). *Кардиология.* 2000; 9: 27–32.
18. van Nueten L., Dupont A. G., Vertommen C. et al. A dose-response trial of nebivolol in essential hypertension. *J. Hum. Hypertension.* 1997; 11: 139–144.
19. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости небиволола у больных с артериальной гипертензией. *Международный журнал медицинской практики.* 2000; 7: 37–42.
20. Cleophas T.J., Grabowsky I., Niemeyer M.G. et al. Long-term efficacy of nebivolol monotherapy in patients with hypertension. *Curr Ther Res.* 2001; 62: 451–61.
21. Cleophas T.J., Agrawal R., Lichtenthal A. et al. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther.* 2006; 13: 192–7.
22. Fallois J.V., Faulhaber H-D. Nebivolol, a third generation beta-blocker: the current treatment of arterial hypertension. *Praxis.* 2001; 90: 435–41.
23. Kamp O., Sieswerda G.T., Visser C.A. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 344–8.
24. Van Nueten L., Taylor F.R., Robertson J.I. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens.* 1998;12: 135–40.
25. Mazza A., Gil-Extremera B., Maldonato A. et al. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press.* 2002; 11: 182–8.





26. Van Bortel L.M., Bulpitt C.J., Fici F. Quality of life and antihypertensive effect with nebivolol and losartan. *Am J Hypertens.* 2005; 18: 1060–6.
27. Despotović N., Matić-Cvetković D., Ivanović B. Prospective follow-up of nebivolol in the treatment of arterial hypertension. *Srp Arh Celok Lek.* 2012 Jul-Aug; 140 (7–8): 425–30.
28. РМОАГ, ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М.: 2010.
29. Basile J. Hypertension in the elderly: a review of the importance of systolic blood pressure elevation. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2002 Mar-Apr; 4 (2): 108–12: 119.
30. В.И.Маколкин. Небиволол – представитель нового поколения бета-адреноблокаторов. *Кардиология.* 2000; 1: 69–71.
31. Kampus P., Serg M., Kals J. et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension.* 2011 Jun; 57 (6): 1122–8.
32. Wang Y., Zhang M.S., Liu Y. Nebivolol treatment improves resistant arterial function and reduces ventricular hypertrophy and angiotensin II in spontaneously hypertension rats. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013 Jun; 14 (2): 146–55.
33. Radhika Soanker, M.U.R Naidu, Sree Bhushan Raju et al. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Indian J Pharmacol.* 2012 May–Jun; 44 (3): 407–411.
34. Ca lar N, Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial. *Eur Rev Med.Pharmacol Sci.* 2011; 15 (12): 1359–68.
35. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb; 26 (3): 215–25.
36. van Veldhuisen D.J., Cohen–Solal A., Böhm M. D. et al. Beta-Blockade With Nebivolol in Elderly Heart Failure Patients With Impaired and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;9: 2150–2158.
37. de Boer R.A., Doehner W., van der Horst I.C., et al. SENIORS Investigators Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients > or =70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]). *Am J Cardiol.* 2010 Jul 1;106 (1): 78–86.
38. Agabiti Rosey E., Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67: 1097–1107.
39. Schmidt A.C., Graf C., Brixius K., Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 841–849.
40. Gress T., Nieto F., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 905–912.
41. Van Bortel L.M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2010 Sep; 14 (9): 749–58.
42. The Task Force on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on b-adrenergic receptor blockers. *Europ. Heart J.* 2004; 25: 1341–1362.
43. Ambrosioni E., Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective b-blockers in the treatment of hypertension. A meta-analysis. *High Blood Press.* 2002; 12 (1): 27–35.
44. Martiniuc C., Branishte T. The use of b-blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2012; 116 (1): 218–21.
45. Espinola-Klein C., Weisser G., Jagodzinski A. et al. b-Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension.* 2011; 58 (2): 148–54.
46. Signorovitch J.E., Samuelson T.M., Ramakrishnan K. et al. Persistence with nebivolol in the treatment of hypertension: a retrospective claims analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012 Apr; 28 (4): 591–9.