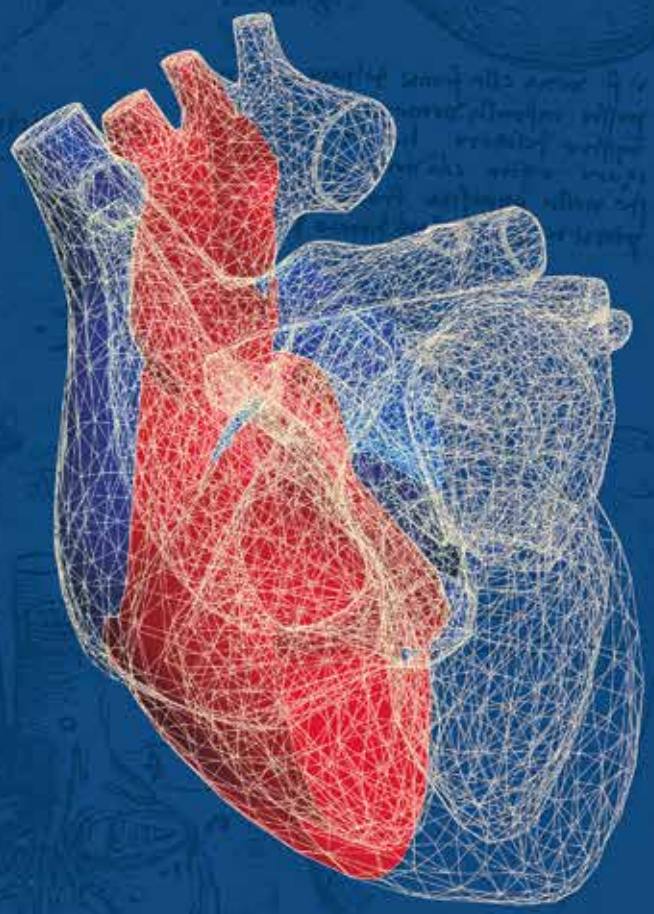
ТОМ 14, №1, 2015

Сердце

Журнал для практикующих врачей

Официальный рецензируемый журнал Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» и рабочей группы по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества



ISSN 1728–4724 (Print)
ISSN 2311–7222 (Online)

ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

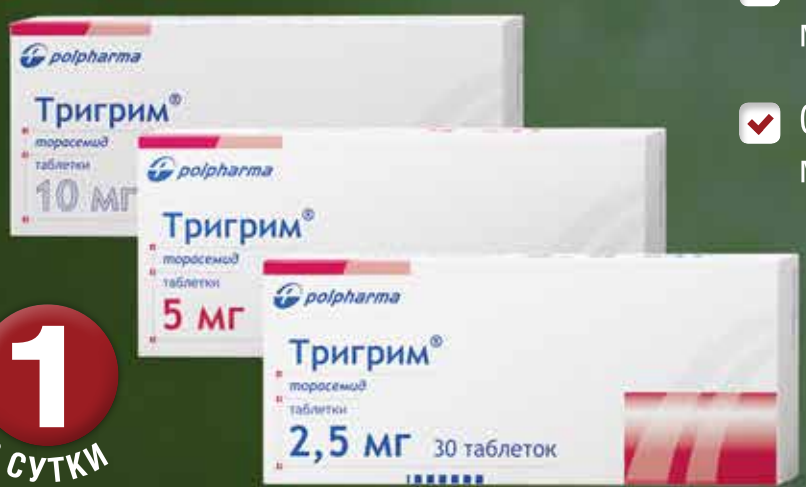
современный диуретик

Тригрим®

торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

- Снижает сердечно-сосудистую смертность[1]
- Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов[2]
- Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален[1,2]



1 РАЗ В СУТКИ

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

2 - Lopez B, Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

ЛСР-004423/09

ОАО «АКРИХИН»
142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

акрихин
Люди заботятся о Людях

Сердце: журнал для практикующих врачей

Официальный рецензируемый журнал Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» и рабочей группы по сердечной недостаточности Российского кардиологического общества. Журнал публикует оригинальные работы, обзоры, клинические случаи и рекомендации связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также сочетанной патологией.

Главный редактор: Беленков Ю. Н., академик РАН, профессор, д.м.н., Москва

Заместитель главного редактора: Мареев В. Ю., профессор, д.м.н., Москва

Ответственный секретарь: Арутюнов Г. П., профессор, д.м.н., Москва

Научный редактор: Рылова А. К., профессор, д.м.н., Москва

Редакционная коллегия

Агеев Ф. Т., профессор, д.м.н. (Москва)

Акчурин Р. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Анкер Штефан, профессор (Германия)

Ардашев А. В., профессор, д.м.н. (Москва)

Аронов Д. М., профессор, д.м.н. (Москва)

Бойцов С. А., профессор, д.м.н. (Москва)

Васюк Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)

Галявич А. С., профессор, д.м.н. (Казань)

Гарганеева А. А., профессор, д.м.н. (Томск)

Гендлин Г. Е., профессор, д.м.н. (Москва)

Гиляревский С. Р., профессор, д.м.н. (Москва)

Глезер М. Г., профессор, д.м.н. (Москва)

Голицын С. П., профессор, д.м.н. (Москва)

Грацианский Н. А., профессор, д.м.н. (Москва)

Гуревич М. А. (Москва)

Довгалевский П. Я., профессор, д.м.н. (Саратов)

Драпкина О. М., профессор, д.м.н. (Москва)

Задионченко В. С., профессор, д.м.н. (Москва)

Карпов Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)

Козиолова Н. А., профессор, д.м.н. (Пермь)

Коротеев А. В., профессор, д.м.н. (Москва)

Лазебник Л. Б., профессор, д.м.н. (Москва)

Лопатин Ю. М., профессор, д.м.н. (Волгоград)

Мартынов А. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Моисеев В. С., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Недогода С. В., профессор, д.м.н. (Волгоград)

Оганов Р. Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Орлова Я. А., д.м.н. (Москва)

Панченко Е. П., профессор, д.м.н. (Москва)

Перепеч Н. Б., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Руда М. Я., профессор, д.м.н. (Москва)

Сеферович Петар, профессор (Сербия)

Сидоренко Б. А., профессор, д.м.н. (Москва)

Ситникова М. Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Скибицкий В. В., профессор, д.м.н. (Краснодар)

Сторожаков Г. И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Тарловская Е. И., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)

Терещенко С. Н., профессор, д.м.н. (Москва)

Филиппатос Герасимос, профессор (Греция)

Фомин И. В., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)

Чесникова А. И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)

Шляхто Е. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Явелов И. С., д.м.н. (Москва)

Издательство: КлинМед Консалтинг. Руководитель издательства: Чайковский М. Э.

Редакция: E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru

Распространение: subscriptions@ossn.ru

Журнал издается с 2002 года.

Специализированное издание для медицинских и фармацевтических работников.

Журнал включен в перечень периодических научных изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ (с апреля 2008 г.).

ISSN 1728–4724 (Print). ISSN 2311–7222 (Online)

Зарегистрировано в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям РФ ПИ № 77–9824 от 4 сентября 2001 года.

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы» ОАО «Агентство Роспечать» – 81172.

Мнение ОССН или Редакционной коллегии может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж – 17500 экземпляров.

Вверху: портрет академика А. Л. Мясникова (художник Щербаков Б. В.)

Russian Heart Journal

It is an official peer-reviewed Journal of Russian Heart Failure Society and Russian Cardiology Society heart failure working group. Each issue contains original research, accompanying reviews and clinical cases covering all aspects of cardiovascular diseases and comorbid conditions.

Chief Editor: Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor: Mareev V. Yu. (Moscow)

Executive Editor: Arutiynov G. P. (Moscow)

Associate Editor: Rylova A. K. (Moscow)

Editorial Board

Ageev F. T. (Moscow)

Akchurin R. S. (Moscow)

Anker S. (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Koziolova N. A. (Perm)

Koroteev A. V. (Moscow)

Lasebnik L. B. (Moscow)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Martynov A. I. (Moscow)

Moiseev V. S. (Moscow)

Nedogoda. S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Seferovich P. (Serbia)

Sidorenko B. A. (Moscow)

Sytnikova M. S. (S-Petersburg)

Skibitskii V. V. (Krasnodar)

Storozhakov G. I. (Moscow)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Filippatos G. (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Publishing House: ClinMed Consulting.
Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Contact information:
E-mail: magazine@ossn.ru. Web: www.ossn.ru
Subscription: subscriptions@ossn.ru

The Journal was published from the 2002.

ISSN 1728–4724 (Print). ISSN 2311–7222 (Online)

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Published 6 time per year. Turnover – 17500.

On this page: Portrait of academician A. L. Myasnikov (artist Scherbakov B. V.)

Содержание

Ишемическая болезнь сердца

Отдаленные эффекты влияния омега-3 ПНЖК на течение ИБС у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий
Синькова М. Н., Пепеляева Т. В., Исаков Л. К., Тарасов Н. И., Тепляков А. Т., Мухарлямов Ф. Ю. 3

Факторы риска и клинико-гемодинамические параметры у женщин среднего и пожилого возраста с инфарктом миокарда
Желтова И. Н., Сукманова И. А., Танана О. С., Харитонова Я. Е. 8

Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью
Мартынович Т. В., Акимова Н. С., Федотов Э. А., Шварц Ю. Г. 13

Отдаленные результаты клеточной терапии ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью
Чернявский А. М., Кливер Е. Н., Покушалов Е. А., Кливер Е. Э., Романов А. Б. 19

Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным сердечной недостаточностью
Синькова М. Н., Исаков Л. К., Ватутин М. К., Пепеляева Т. В., Тарасов Н. И., Тепляков А. Т. 25

Содержание в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и биомаркеров коллагена у пациентов острым трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным аневризмой
Говорин А. В., Рацина Е. В., Соколова Н. А., Фетисова Н. В. 30

Баланс пользы и риска при терапии антиагрегантами
Емелина Е. И. 34

Инфаркт миокарда как дебют инфекционного эндокардита
Александрова И. И., Череватый Г. Г., Киричук С. В., Смирнова Г. О. 41

Нарушения ритма сердца

Фармакогенетические и клинические факторы в подборе терапевтической дозы варфарина пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий
Долгова Е. Л., Шварц Ю. Г. 45

Артериальная гипертензия

Факторы, влияющие на развитие диастолической дисфункции правого желудочка у больных артериальной гипертензией
Сумин А. Н., Шушунова О. В., Архипов О. Г. 50

Contents

Ischemic heart disease

Delayed effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on the course of IHD following ST segment elevation myocardial infarction associated with multivessel stenosing coronary atherosclerosis
Sinkova M. N., Pepelyaeva T. V., Isakov L. K., Tarasov N. I., Teplyakov A. T., Mukharlyamov F. Yu. 3

Risk factors and clinico-hemodynamic parameters in middle-aged and elderly women with myocardial infarction
Zheltova I. N., Sukmanova I. A., Tanana O. S., Kharitonova Ya. E. 8

Polymorphism of genes, associated with increased cardiovascular risk, and cognitive disorders in patients with ischemic heart disease complicated with chronic heart failure
Martynovich T. V., Akimova N. S., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G. 13

Remote results of the cell therapy for ischemic heart disease complicated with heart failure
Chernyavsky A. M., Kliver E. N., Pokushalov E. A., Kliver E. E., Romanov A. B. 19

Effects of myocardial cytoprotection and inotropic stimulation on one-year prediction in patients with ST segment elevation myocardial infarction complicated with heart failure
Sinkova M. N., Isakov L. K., Vatutin M. K., Pepelyaeva T. V., Tarasov N. I., Teplyakov A. T. 25

Blood levels of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinases-1, and collagen biomarkers in patients with acute transmural myocardial infarction complicated with aneurysm
Govorin A. V., Ratsina E. V., Sokolova N. A., Fetisova N. V. 30

Benefit and risk balance in antiplatelet therapy
Emelina E. I. 34

Myocardial infarction as the onset of infectious endocarditis
Aleksandrova I. I., Cherevatyi G. G., Kirichuk S. V., Smirnova G. O. 41

Heart rhythm disorders

Pharmacogenetic and clinical factors in adjusting the therapeutic dose of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation
Dolgova E. L., Shvarts Yu. G. 45

Arterial hypertension

Factors influencing the development of right ventricular diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension
Sumin A. N., Shushunova O. V., Arkhipov O. G. 50

Список стандартных сокращений доступен на сайте ОССН http://medic.ossn.ru/publications/loa

Синькова М. Н.[1], Пепеляева Т. В.[2], Исаков Л. К.[1], Тарасов Н. И.[1], Тепляков А. Т.[3], Мухарлямов Ф. Ю.[4]

[1] – ГБОУ ВПО «КемГМА» МЗ РФ, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
[2] – ФКУЗ «МСЧ МВД РФ по Кемеровской области», 650099, Кемерово, ул. Кузбасская, д. 10а
[3] – ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а
[4] – ГБУЗ «МНПЦ МРВСМ» ДЗМ, 107120, Москва, Земляной вал, д. 53

Отдаленные эффекты влияния омега-3 ПНЖК на течение ИБС у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий

УДК 616.127–005.4+8–085

Ключевые слова: атеросклероз, ИБС, инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, омега-3 жирные кислоты

Ссылка для цитирования: Синькова М. Н., Пепеляева Т. В., Исаков Л. К. и др. Отдаленные эффекты влияния омега-3 ПНЖК на течение ИБС у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):3–7

Резюме

Актуальность. В настоящее время доказано, что применение препарата ω-3 ПНЖК у больных ИБС сопровождается снижением смертности, однако эффективность использования препарата у больных с многососудистым поражением коронарного русла после проведения первичного ЧКВ не изучена. *Цель.* Оценить эффективность длительного приема препаратов ω-3 ПНЖК (Омакор, Solvay Pharma) на течение ИБС на фоне многососудистого поражения коронарного русла после перенесенного первичного ЧКВ. *Материалы и методы.* В исследование был включен 101 пациент в возрасте от 35 до 70 лет после первичного ЧКВ по поводу ИМ с подъемом интервала ST (ИМсПST) и многососудистым поражением коронарного русла. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=68) – консервативная тактика с использованием стандартной медикаментозной терапии; 2-я группа (n=33) – к стандартной медикаментозной терапии добавлен препарат ω-3 ПНЖК. *Результаты.* Через 36 мес наблюдения в группе с применением ω-3 ПНЖК наблюдалось уменьшение частоты повторных ИМ, декомпенсации ХСН, прогрессирования стенокардии и нарушения сердечного ритма. Так, желудочковая экстрасистолия выше III градации по Lown встречалась в 1-й группе в 84,6%, во 2-й группе в 63,6% случаев (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,64–0,87; p=0,05); предсердная экстрасистолия в 100% и 90,9% случаев соответственно (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,84–0,96; p=0,05). У больных 2-й группы в процессе 36-месячного наблюдения достигнут лучший антиишемический эффект, проявившийся снижением на 80,9% от исходного уровня частоты стенокардии (p<0,047) и на 27,6% тяжести ХСН. Прирост физической толерантности по тесту 6-мин ходьбы оказался наибольшим во 2-й группе – 65% (со 166,2 до 323,5 м). *Заключение.* Длительное назначение препарата ω-3 ПНЖК больным ИМсПST на фоне многососудистого поражения коронарного русла после проведения первичного ЧКВ приводит к улучшению клинического состояния, проявляющегося в увеличении физической толерантности и улучшении качества жизни.

Sinkova M. N.[1], Pepeplyaeva T. V.[2], Isakov L. K.[1], Tarasov N. I.[1], Teplyakov A. T.[3], Mukharlyamov F. Yu.[4]

[1] – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, "Kemerovo State Medical Academy" of the RF Ministry of Health Care, Voroshilova 22a, Kemerovo 650029
[2] – Federal Government Institution of Health Care, "Medical Sanitary Unit of the RF Ministry of Internal Affairs for the Kemerovo Region", Kuzbasskaya 10a, Kemerovo 650099
[3] – Federal State Budgetary Institution, "Research Institute of Cardiology" at the Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Kievskaya 111a, Tomsk 634012
[4] – State Budgetary Institution of Health Care, "Moscow Science and Practice Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sport Medicine at the Moscow City Department of Health Care", Zemlyanoy Val 53, Moscow 107120

Remote effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on the course of IHD following ST elevation myocardial infarction associated with multivessel stenosing coronary atherosclerosis

Keywords: atherosclerosis, CAD, ST-segment elevation myocardial infarction, omega-3 fatty acids

For citation: Sinkova M. N., Pepeplyaeva T. V., Isakov L. K. et al. Remote effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) on the course of IHD following ST elevation myocardial infarction associated with multivessel stenosing coronary atherosclerosis. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):3–7

Summary

Background. The ω-3 PUFA drug is presently proved to decrease mortality of patients with IHD; however, efficacy of this drug has not been studied in patients with multivessel coronary disease after a primary transcutaneous coronary intervention (TCI). *Aim.* To evaluate effects of the long-term ω-3 PUFA (Omacor, Solvay Pharma) treatment on the course of IHD after a primary TCI for multivessel coronary disease. *Materials and methods.* The study included 101 patients aged 35 to 70 who have had a primary TCI for ST segment elevation

myocardial infarction (STEMI) and multivessel coronary disease. Patients were divided into 2 groups: group 1 (n=68), conservative tactics using a standard drug therapy; group 2, (n=33), standard drug therapy supplemented with ω-3 PUFA. *Results.* At 36 months, incidences of recurrent MI, decompensated CHF, progressive angina, and heart rhythm disorders were lower in the ω-3 PUFA treatment group. Thus, ventricular extrasystole >3 Lown's grade was observed in 84.6% of patients in group 1 and in63.6% of patients in group 2 (OR, 0.75; 95% CI, 0.64–0.87; p=0.05); atrial extrasystole was observed in 100% and 90.9% of patients, respectively (OR, 0.90; 95% CI, 0.84–0.96; p=0.05). For the 36-month observation period, patients of group 2 achieved a better anti-ischemic effect, which was evident as an 80.9% decrease from baseline in angina rate (p<0.047) and a 27.6% decrease from baseline in CHF severity. The increase in exercise tolerance by results of the 6-min walk test was greater in group 2, 65% (from 166.2 to 323.5 m). *Conclusion.* Long-term administration of ω-3 PUFA to patients with STEMI associated with multivessel coronary disease after a primary TCI resulted in improvement of their clinical condition, which was evident as increased exercise tolerance and improved quality of life.

В настоящее время ИБС является самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы в экономически развитых странах мира, приводящее к наибольшему количеству смертей, случаев инвалидности и затратам, по сравнению с любым другим заболеванием [1–3].

У пациентов, перенесших ИМ с подъемом сегмента ST (ИМсПST), с тяжелым поражением коронарного русла (сочетание поражения ствола левой коронарной артерии (ЛКА) с двух- или трехсосудистым поражением коронарных артерий), предпочтение отдается операциям коронарного шунтирования (КШ) [4, 5]. Тем не менее наличие тяжелой сопутствующей патологии существенно повышает риск операции КШ. В этом случае проведение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) нередко является единственным методом лечения, способным улучшить качество жизни таких пациентов [6, 7].

Улучшить прогноз у больных, перенесших ИМсПST на фоне многососудистого поражения коронарных артерий (МСП КА), позволяет восстановленный коронарный кровоток путем проведения первичного ЧКВ, после чего часть больных с МСП КА направляется на второй этап реваскуляризации (КШ или ЧКВ) [8, 9]. По результатам крупного рандомизированного клинического исследования SYNTAX, в котором проводилось сравнение эффективности методов реваскуляризации (КШ и чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика – ЧТКА), выявлено преимущество операций КШ перед ЧКВ в отношении снижения частоты процедур повторной реваскуляризации миокарда при одинаковых показателях летальности и частоты ИМ у пациентов с МСП КР. Тем не менее в исследовании COURAGE применение ЧТКА у больных хронической ИБС, в том числе перенесших ИМ, как начальной стратегии лечения, в сравнении с оптимальной медикаментозной терапией, не уменьшило риска смерти, ИМ или других крупных сердечно-сосудистых осложнений [10]. Все это заставляет использовать максимальные возможности вторичной медикаментозной профилактики, а процедуры хирургической реваскуляризации миокарда должны не противопоставляться, а дополнять друг друга в зависимости от конкретной ситуации. Это указывает на необходимость дальнейшего совершенствования фармакотерапии, сочетание с немедикаментозными методами, включая хирургическую коррекцию коронарного кровообращения и применение других средств, препятствующих развитию атеросклероза КА и соответственно улучшающих прогноз [11, 12].

Современные руководства не содержат четких рекомендаций по лечению таких пациентов, поэтому зачастую врачи амбулаторно-поликлинического звена полагаются на собственный опыт. В настоящее время имеются данные крупных рандомизированных исследований (GISSI – Prevenzione, GISSI-HF) о применении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ω-3 ПНЖК) у пациентов с СН и после перенесенного ИМ, по результатам которых, добавление ω-3 ПНЖК к оптимальной медикаментозной терапии оказалось весьма эффективным и сопровождалось снижением риска общей и внезапной смерти, частоты госпитализаций по поводу ССЗ [13–15]. Однако отсутствуют данные о применении ω-3 ПНЖК у больных ИМсПST с МСП КА в качестве метода вторичной медикаментозной терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе, что и определяет актуальность исследования.

Целью данного исследования явился анализ эффективности отдаленного (36 мес) влияния приема препаратов омега-3 ПНЖК (Омакор) на течение ИБС на фоне многососудистого стенозирующего атеросклероза КА.

Материалы и методы

В исследование был включен 101 пациент (55 женщин, 46 мужчин) в возрасте от 35 до 70 лет, с ИМсПST, поступивший в первые 12 часов от начала заболевания в отделение острой коронарной патологии Кемеровского кардиологического диспансера (ООКП ККД). Во время проведения экстренного ЧКВ было выявлено многососудистое (стенозирующий атеросклероз 2-х и более коронарных артерий) поражение коронарных артерий и проведена ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии.

На 3-и сутки ИМ, после стабилизации состояния, на этапе включения в исследование методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу (n=68) включали больных, у которых выбрана консервативная тактика с использованием медикамен-

тозных препаратов, с доказанным положительным влиянием на прогноз (группа оптимальной консервативной терапии); больным 2-й группы (n=33) был добавлен препарат Омакор (Solvay Pharma), который представляет собой высокоочищенный концентрат ω-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сутки (содержит 900 мг ω-3 ПНЖК, из них 46% приходится на ЭПК, 38% – на ДГК).

Стандартная медикаментозная терапия в обеих группах включала: β-АБ, пролонгированные формы $АСа^{2+}$, нитратов и их комбинации, иАПФ или антагонисты рецепторов к ангиотензину, статины – в индивидуально подобранных дозировках.

На протяжении всего периода наблюдения (36 мес) у всех участников исследования мы проводили подробный сбор анамнеза, тщательный объективный осмотр, оценку комплаентности к консервативной терапии и регистрировали следующие фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО): ОКС, ишемический инсульт, случаи реваскуляризации (КШ, ЧКВ), частоту госпитализаций по поводу обострений ИБС, сердечно-сосудистую смерть. Также оценивали клиническое состояние пациентов, переносимость физических нагрузок, клинические проявления СН, градацию нарушения ритма, липидный спектр, качество жизни, осложнения, побочные нежелательные эффекты предпринятой терапии, морфофункциональное состояние миокарда и размеры камер сердца.

Результаты и обсуждение

Через 36 мес наблюдалось уменьшение частоты повторных ИМ, декомпенсации ХСН и прогрессирования стенокардии, тромбоза стента, экстренных ЧКВ. По-видимому, это свидетельствует о том, что при длительном применении ω-3 ПНЖК не развивается ускользание эффектов [3, 16], характерное для некоторых других групп препаратов (нитратов, диуретиков, иАПФ). Кроме этого, было отмечено достоверное снижение частоты возникновения инсультов и плановых ЧКВ во 2-й группе. По-видимому, благоприятный антитромботический и противовоспалительный эффекты ω-3 ПНЖК в церебральном бассейне реализуются только при длительном приеме исследуемого препарата [17–19]. Что же касается плановых ЧКВ, то было доказано, что эффект влияния на прогрессирование атеросклероза реализуется при длительном приеме (36 мес) исследуемого препарата (табл. 1).

Суточное мониторирование ЭКГ за время наблюдения было выполнено у 52 пациентов 1 группы, что составило 76,47%, и у 33 пациентов 2 группы, что составило 100% (табл. 2). Так, желудочковая экстрасистолия выше III градации по Lown встречалась в 1 группе у 84,6%, во 2 группе у 63,6% больных (ОШ 0,75; 95% ДИ 0,64–0,87; p=0,05); предсердная экстрасистолия у 100% и 90,9% пациентов соответственно (ОШ 0,90; 95% ДИ 0,84–0,96; p=0,05). В течение 3-летнего наблюдения во 2-й группе сохранилась тенденция к более низкой частоте развития персистирующей фибрилляции предсердий (ФП) – 6,1% в сравнении с 1-й группой – 26,9% (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,11–0,42; p=0,013). Это подтверждает антиаритмический эффект ω-3 ПНЖК [14].

В течение третьего года наблюдения согласно протоколу исследования пациентам обеих групп было проведено ЭхоКГ исследование (табл. 3) – у 64 (94,1%) пациентов в 1-й группе и у 33 (100%) пациентов во 2-й группе.

Таблица 1. Сопоставление отдаленных результатов в исследуемых группах (этап наблюдения – 36 месяцев)

Показатели	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=33)	p
Смерть по ССЗ	17 (25,0%)	9 (27,4%)	0,9**
Повторный ИМ	20 (29,4%)	4 (12,1%)	0,037***
Инсульт	11 (16,2%)	1 (3,03%)	0,046***
Повторная ЧКВ плановая	32 (47,1%)	8 (24,2%)	0,047**
Повторная ЧКВ экстренная	23 (33,8%)	5 (15,2%)	0,051***
Повторные экстренные КАГ без ЧКВ	11 (16,2%)	8 (24,2%)	0,42**
Тромбоз «in stent»	17 (25,0%)	3 (9,09%)	0,0386***
АКШ	10 (14,7%)	7 (21,2%)	0,48**
Повторная госпитализация с прогрессированием стенокардии	37 (54,4%)	11 (33,3%)	0,041*
Повторная госпитализация с декомпенсацией ХСН	28 (41,2%)	7 (21,2%)	0,053*

Критерии достоверности: * – Chi-square, ** – Chi-square с поправкой Yates, *** – Fisher
p – уровень статистической значимости

Таблица 2. Сопоставление данных нарушений ритма в исследуемых группах (этап наблюдения – 36 месяцев)

Показатели	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=33)	p
Желудочковая э/систолия >III градации по Lown	44 (84,6%)	21 (63,6%)	0,047**
Предсердная э/систолия	52 (100%)	30 (90,9%)	0,045***
ФП	14 (26,9%)	2 (6,1%)	0,013***

Критерии достоверности: * – Chi-square, ** – Chi-square с поправкойYates, *** – Fisher.

Таблица 3. Сопоставление морфофункциональных данных в исследуемых группах (этап наблюдения – 36 месяцев)

Показатели	Группа 1 (n=64)	Группа 2 (n=33)	p
ФВ (%)	50,2; 45–54	55,6; 49–58	0,0326
КСО	87; 77–94	76; 65–82	0,0412
КДО	215,3; 209; 166–247	207,2; 206; 169–237	0,049
ТШХ, метры	272,1; 263–287	323,6; 296–342	0,0261
КЖ, баллы	31,2; 28,4–35,7	24,4; 20,2–30,1	0,035
Частота приступов стенокардии/неделю	9,2; 6,5–12,3	5,1; 2,8–8,4	0,046

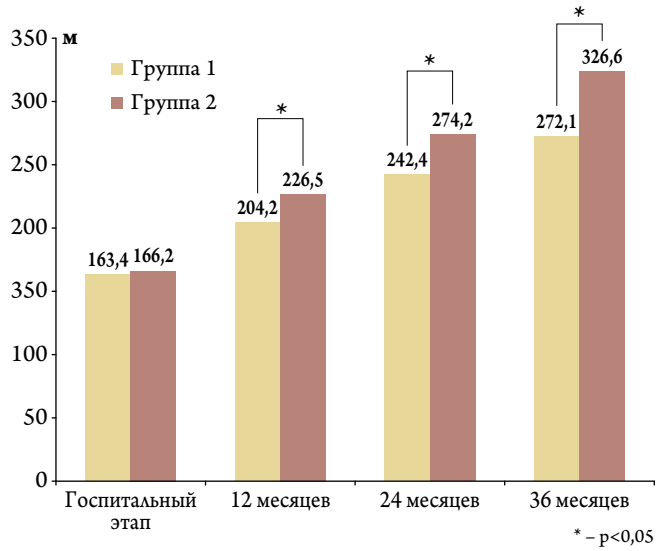


Рисунок 1. Динамика результатов теста 6-мин ходьбы в течение 36 месяцев наблюдения

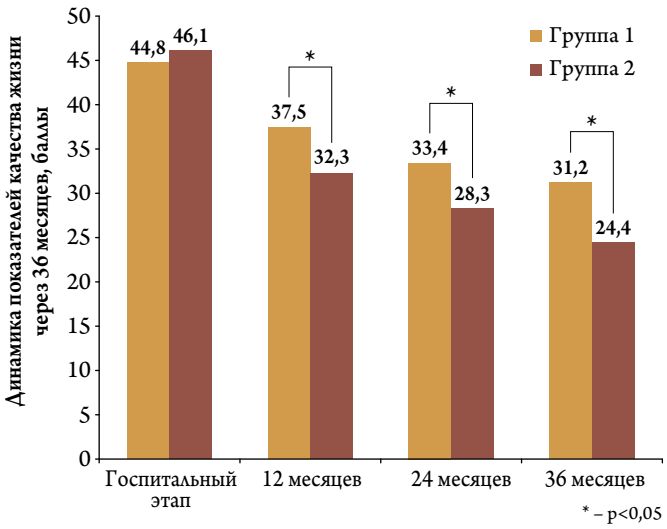


Рисунок 2. Динамика показателей качества жизни в процессе 3-летнего наблюдения больных ИМсП STс МСП КА на фоне терапии ω-3 ПНЖК

У больных 2-й группы, получавших стандартную медикаментозную терапию и ω-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут, в процессе 36-месячного наблюдения достигнут наилучший антиишемический эффект, проявившийся снижением на 80,9% от исходного уровня частоты стенокардии (p<0,047) и на 27,6% тяжести ХСН. Прирост физической толерантности по тесту 6-мин ходьбы (рис. 1) в течение 36 мес оказался наибольшим во 2-й группе – 65% (со 166,2 до 323,5 м).

Таблица 4. Динамика показателей липидного спектра крови в процессе 36-месячного наблюдения больных

Показатели (средняя; медиана; интерквартельный размах)	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=33)	p
ОХС	5,8; 5,1–6,2	4,7; 4,5–5,1	0,037
ЛПНП	3,91; 3,67–4,01	3,17; 3,11–3,23	0,041
ЛПВП	1,14; 1,01–1,3	1,25; 1,2–1,4	0,082
ТГ	1,43; 1,2–1,62	1,08; 0,9–1,2	0,026

Таблица 5. Частота возникновения побочных эффектов в сравниваемых группах

Побочные эффекты	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=33)	p
Диспепсия	–	4 (12,1%)	0,03**
Головокружение	–	–	–
Гипотония	2 (2,94%)	3 (9,1%)	0,1**
Аллергические реакции	–	–	–

Критерии достоверности: ** – Chi-square с поправкой Yates

Этому соответствовала положительная эволюция внутрисердечной гемодинамики с достоверным (p<0,01–0,03) увеличением ФВ ЛЖ от исходного уровня. Пациенты отмечали улучшение самочувствия, подтверждением этому являлись: регресс клинических симптомов ХСН, эволюция коронарной и миокардиальной недостаточности, улучшение качества жизни (КЖ) согласно Миннесотскому опроснику, а также позитивные изменения внутрисердечной гемодинамики и морфологических параметров ЛЖ в результате его ремоделирования.

Качество жизни оценивалось с помощью специфической методики/вопросника для оценки КЖ больных ХСН – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) до назначения терапии и далее после 36 мес наблюдения (рис. 2). Исходно показатели КЖ не различались в исследуемых группах. Через 36 мес наблюдения КЖ достоверно (p<0,03) улучшилось в обеих группах наблюдения и более всего – в группе с добавлением ω-3 ПНЖК (с 44,8 до 31,2 и с 46,1 до 24,4 баллов соответственно).

Уровень общего ХС у больных 1-й группы уменьшился на 11%, во 2-й группе – на 15,8%. Уровень ТГ в 1-й группе уменьшился на 4%, во 2-й группе – на 24,8%. Уровень ХС ЛПНП в 1-й группе уменьшился на 6,7%, во 2-й группе – на 14,1%. Все остальные показатели липидного спектра крови изменились менее существенно (табл. 4).

Кроме того, оценивали частоту возникновения побочных эффектов (табл. 5) у пациентов, которые продолжали прием ω-3 ПНЖК в течение 36 мес. У всех пациентов отмечена хорошая субъективная переносимость ω-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут в течение 36-ти месяцев наблюдения. Частота развития побочных эффектов была настолько мала, что не потребовала отмены препарата или назначения какой-то дополнительной терапии.

Результаты исследования показали, что назначение препарата ω-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут в течение 36 мес в дополнение к основной оптимальной, индивидуально подобранной базовой терапии у больных ИБС, перенесших ИМсПST на фоне многососудистого поражения коронарного русла с проведением первичного ЧТКА со стентированием инфаркт-связанной коронарной артерии, являлось эффективным, безопасным и хорошо переносилось, обладало выраженным положительным эффектом, принципиально улучшая КЖ, клиническое состояние пациентов и уменьшая частоту прогрессии ХСН, частоту случаев нарушения ритма и госпитализации [17]. Кроме того, отмечено антиишемическое, антиаритмическое влияние препарата: он достоверно снижает частоту, тяжесть, ФК стенокардии и ФК ХСН; увеличивает физическую толерантность и КЖ. Применение ω-3 ПНЖК в дозе 1000 мг/сут у пациентов, перенесших ИМ на фоне МСП КА, является составной частью комплексного медикаментозного лечения. Однако дополнительное назначение ω-3 ПНЖК должно базироваться на тщательном обследовании пациентов до начала лечения, внимательном контроле состояния больных и соблюдении рекомендаций по комплексному лечению больных ИМсПST с многососудистым поражением коронарных артерий.

Список литературы

1. Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Погосова Г. В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца. Сердце. 2005;2:103–7.
2. Бокерия Л. А., Махалдиани З. Б., Журавлев В. А. Современное состояние проблемы медикаментозного лечения фибрилляции предсердий. Анналы аритмологии. 2006;2:5–17.
3. Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med. 2002;112 (4):298–304.
4. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2009:3–6.
5. Грацианский Н. А., Эрлих А. Д. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара. Кардиология. 2009;49 (7-8):4–12.
6. Оганов Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в России: успехи, неудачи, перспективы. Терапевтический архив. 2004;76 (6):22–4.
7. Бокерия Л. А., Бузиашвили Ю. И., Работников В. С. и др. Острый коронарный синдром. Возможности диагностики и лечения. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. – 286 с.
8. Акберов Р. Ф., Шарафеев А. З., Михайлов М. К. и др. Прогрессирующий мультифокальный атеросклероз: этиология, клинико-лучевая диагностика, современные аспекты лечения. – Казань: «Идеал-Пресс», 2008. – 214 с.
9. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO et al. AHA/ACCF Secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular Disease: 2011 update: a Guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2011 Nov 29;124 (22):2458–73.
10. Честухин В. В., Миронков Б. Л., Рядовой И. Г. и др. Сравнение эффективности чрескожных коронарных вмешательств и оптимальной медикаментозной терапии в лечении стабильной формы коронарной болезни сердца. Взгляд интервенционного кардиолога на проблему и результаты исследования COURAGE. Сердце. 2007;6 (5):265–8.
11. Былова Н. А. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дополнение к терапии пациентов, перенесших ИМ. Сердце. 2011;10 (1):55–9.
12. Калюжин В. В., Тепляков А. Т., Камаев Д. Ю. Факторы, влияющие на качество жизни больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология. 2001;41 (4):58.
13. Finzi AA, Latini R, Barlera S et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on malignant ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure and implantable cardioverter-defibrillation: a Substudy of the GISSI-HF trial. Am Heart J. 2011 Feb;161 (2):338–43.
14. GISSI-HF Investigators. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-conrolled trial. Lancet. 2008;372 (9645):1223–30.
15. Marchioli R. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevezione trial. Lancet. 1999 Aug 7;354 (9177):447–455.
16. De Caterina R. Drug therapy: N-3 fatty acids in cardiovascular disease. N Eng J Med. 2011 Jun 23;364 (25):2439–50.
17. Царегородцев Д. А., Гавва Е. М., Сулимов В. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология. 2010;50 (8):56–62.
18. Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. Clin Cardiol. 2009 Jul;32 (7):365–72.
19. Rauch B, Schiele R, Schneider S et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. Circulation. 2010 Nov 23;122 (21):2152–9.

Материал поступил в редакцию 20/05/2014

Желтова И. Н., Сукманова И. А., Танана О. С., Харитонова Я. Е.
КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», 656055, Алтайский край, Барнаул, ул. Малахова, д. 46

Факторы риска и клинико-гемодинамические параметры у женщин среднего и пожилого возраста с инфарктом миокарда

УДК 616.127–005.8–055.2–053.9

Ключевые слова: женщины, инфаркт миокарда, пожилой возраст, факторы риска

Ссылка для цитирования: Желтова И. Н., Сукманова И. А., Танана О. С. и др. Факторы риска и клинико-гемодинамические параметры у женщин среднего и пожилого возраста с инфарктом миокарда. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):8–12

Резюме

Актуальность. Несмотря на возрастание в последнее десятилетие интереса к особенностям течения ИБС у женщин, требуется дальнейшее углубленное изучение ФР, особенностей клиники и течения ИМ у женщин в различных возрастных группах. *Цель.* Проведение дифференцированной оценки ФР и клинико-гемодинамических параметров у женщин среднего и пожилого возраста с острым ИМ. *Материалы и методы.* В исследование включено 76 женщин с ИМ. У всех обследованных определялись показатели липидного, углеводного обмена, уровень половых гормонов, проводилась ЭКГ, ЭхоКГ. Холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиография. *Результаты.* Для женщин среднего возраста наиболее значимыми являются такие ФР ИМ, как курение, абдоминальный тип ожирения, наличие гипертонической болезни, нарушения углеводного и липидного обменов, ранняя менопауза, гиподинамия и повышенный уровень тревожности. В пожилом возрасте ФР развития ИМ явились: абдоминальный тип ожирения, гипертоническая болезнь с развитием гипертрофии ЛЖ, инсулинорезистентность, нарушения липидного обмена, гиподинамия и депрессия. Для женщин среднего возраста характерна большая частота развития острой СН II–IV стадии по Killip, формирование аневризмы ЛЖ, развитие ранней постинфарктной стенокардии. Для пожилых женщин с острым ИМ характерным оказалось более частое развитие ХСН и нарушений сердечного ритма.

Zheltova I. N., Sukmanova I. A., Tanana O. S., Kharitonova Ya. E.
Territorial State Budgetary Institution of Health Care, “Altai Territory Cardiologic Dispensary”,
Malakhova 46, Barnaul, Altai Territory 656055

Risk factors and clinico-hemodynamic parameters in middle-aged and elderly women with myocardial infarction

Keywords: women, myocardial infarction, elderly age, risk factors

For citation: Zheltova I. N., Sukmanova I. A., Tanana O. S. et al. Risk factors and clinico-hemodynamic parameters in middle-aged and elderly women with myocardial infarction. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):8–12

Summary

Background. Interest to IHD patterns in women, which has been increasing in the recent decade, warrants further insight into risk factors (RFs) and features of MI clinical course in women of different age groups. *Aim.* To differentially evaluate RFs and clinico-hemodynamic parameters in middle-aged and elderly women with acute MI. *Materials and methods.* The study included 76 women with MI. Indices of lipid and carbohydrate metabolism and sex hormone levels were measured, and ECG, EchoCG, 24-h Holter ECG monitoring and coronary angiography were performed for all patients. *Results.* For middle-aged women, the most important MI RFs were smoking, abdominal obesity, arterial hypertension, disorders of lipid and carbohydrate metabolism, early menopause, and increased anxiety. For elderly women, MI RFs included abdominal obesity, arterial hypertension with LV hypertrophy, insulin resistance, disorders of lipid metabolism, hypodynamia, and depression. Middle-aged women had higher incidences of Killip stage II–IV acute HF, LV aneurism, and early post-infarction angina. Elderly women with acute MI had higher incidences of CHF and heart rhythm disorders.

Ишемическая болезнь сердца и, в частности, острый ИМ, остается главной причиной заболеваемости и смертности в России, как у мужчин, так и у женщин. Заболеваемость ИБС у женщин до 50-летнего возраста ниже, чем у мужчин. Первый ИМ женщины переносят в среднем на 9 лет позже, чем мужчины [1]. Однако по достижении 50 лет заболеваемость ИБС у женщин возрастает, достигая уровня заболеваемости у мужчин, причем темпы роста ССЗ у женщин в последние годы превосходят таковые у мужчин [2]. В итоге, у женщин после 65 лет ИБС является основной причиной смертности. В то же время настораживает тот факт, что растет число женщин с ИМ с сохраненной менструальной функцией [3]. Несмотря на увеличение в последнее десятилетие интереса к особенностям течения ИБС у женщин (программы Red in Women в США, 2004 г., Women at Heart в Европе, 2005 г.), требуется дальнейшее углубленное изучение ФР, особенностей клиники и течения ИМ у женщин в различных возрастных группах [4]. Получение новых данных является актуальным для возможности применения диф-

ференцированного подхода к вопросам профилактики и лечения ИМ.

Цель исследования: провести дифференцированную оценку ФР и клинико-гемодинамических параметров у женщин среднего и пожилого возраста с острым ИМ.

Материалы и методы

В исследование включено 76 женщин с Q- и не Q-ИМ в возрасте 45–74 лет (средний возраст – 63,5±1,0 года). Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от возраста. Первую группу составили 32 женщины в возрасте 45–59 лет (средний возраст 54,7±0,9 года), вторую – 44 женщины в возрасте 60–74 лет (средний возраст 69,7±0,6 года). В исследование не включались больные СД 1 типа, инсулинопотребным СД 2 типа, аутоиммунными, острыми инфекционными, онкологическими заболеваниями, с декомпенсированными заболеваниями щитовидной железы, с тяжелыми нарушениями функции почек и печени.

Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса, всем пациентам проводились стандартные общеклинические и биохимические исследования с определением уровня маркеров повреждения миокарда (тропонин I и МВ-КФК), показателей липидного обмена (общий ХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП), углеводного обмена с оценкой уровня инсулина и расчетом гликемического индекса HOMA-IR, оценка уровня половых гормонов. Неоднократно записывалась ЭКГ в 12-ти стандартных отведениях, проводилась ЭхоКГ на аппарате Toshiba UTSH19C, Холтеровское мониторирование ЭКГ, коронароангиография на аппарате General Electric для оценки степени поражения коронарных артерий и возможного проведения ЧКВ. Диагноз ИМ ставился на основании третьего универсального определения ИМ согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC/AHA/ACC/WHF, 2012) [5]. С помощью опросника, разработанного на базе Московского государственного медико-стоматологического университета (К.Г. Гуревич, Е.Г. Фабрикант), оценивался уровень гиподинамии. Для определения уровня тревожности и депрессии был использован опросник HADS.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали менее 0,05 для абсолютных величин и t более 2,0 для относительных величин.

Результаты и обсуждение

Инфаркт миокарда с формированием зубца Q диагностирован у 49 (64,4%) госпитализированных женщин, среди них было 20 (62,5%) пациенток среднего возраста и 29 (66%) пожилого.

У 58 (76,3%) обследованных женщин с ИМ признаков острой СН (Killip I) не было выявлено. Влажные хрипы в нижней половине легочных полей (Killip II) наблюдались у 6 (18,7%) пациенток среднего возраста и у 5 (11,4%) пожилых (t=0,9), отек легких (Killip III) диагностирован у 2 (2,6%) женщин среднего возраста, кардиогенный шок выявлен у 5 (6,6%) пациенток, среди них было 2 (6,3%) женщины среднего возраста и 3 (6,8%) пожилых. В целом для женщин среднего возраста определена несколько большая частота развития острой СН II–IV стадии по Killip (t=1,3). Инфаркт миокарда передней локализации в целом диагностирован у 30 (39,5%) женщин, задней – у 36 (47,4%), у 10 (13,1%) из обследованных пациенток выявлен ИМ неуточненной локализации.

На основании данных анамнеза выявлено, что клиника стенокардии предшествовала ИМ у 12 (37,5%) пациенток среднего возраста и у 21 (47,7%) пожилой женщины (t=0,9). Атипичная клиника инфаркта имелась у 24 (21,6%) госпитализированных женщин, среди них было 15 (46,8%) пациенток среднего возраста и 9 (20,5%) пожилых (t=2,6).

По данным коронароангиографии однососудистое поражение коронарных артерий диагностировано у 11 (14,5%) обследованных женщин, среди них было 6 (18,7%) пациенток среднего возраста и 5 (11,3%) пожилых (t=0,8). Поражение двух сосудов выявлено у 8 (25%) женщин среднего возраста и у 13 (29,5%) пожилых (t=0,5). Многососудистый характер поражения коронарных артерий диагностирован у 35 (45%) женщин с ИМ, из них 14 (43,7%) пациенток среднего возраста и 21 (47,7%) пожилая женщина (t=0,3). ЧКВ со стентированием инфарктзависимой артерии проведено 36 (47,4%) обследованным женщинам, среди них 14 (43,7%) пациенток среднего возраста и 22 (50%) пожилых (t=0,6).

Тромболитическая терапия проведена 3 (9,4%) женщинам среднего возраста и 6 (13,6%) пожилым (t=0,6). Реваскуляризация коронарного русла не проводилась 31-й (40,7%) из обследованных женщин, их них было 15 (46,9%) пациенток среднего возраста и 16 (36,3%) пожилых (t=0,9). Клиника ранней постинфарктной стенокардии выявлена у 17 (22,4%) женщин с ИМ, среди них достоверно больше пациенток среднего возраста – 11 (34,4%) и 6 (13,6%) пожилых (t=2,0). Развитие ХСН после перенесенного ИМ выявлено у 13 (29,0%) пожилых пациенток и у 5 (15,6%) женщин среднего возраста (t=1,5).

У всех обследованных больных проанализированы структурно-функциональные параметры сердца. Фракция выброса в группе среднего возраста составила 59,4±1,5%, в группе пожилых – 57,6±1,3% (p=0,4). Диастолическая дисфункция ЛЖ диагностирована у 7 (21,9%) женщин среднего возраста и у 13 (29,5%) пожилых больных (t=0,8). Гипертрофия ЛЖ по дан-

ным ЭхоКГ выявлена у 40 (52,6%) женщин с ИМ, среди них было 11 (34,4%) пациенток среднего возраста и 29 (65,9%) пожилых (t=2,8), что, вероятно, свидетельствует о более длительном течении гипертонической болезни в данной группе.

У 6 (18,9%) женщин среднего возраста и у 4 (9,0%) пожилых (t=1,2) постинфарктный период осложнился формированием острой аневризмы ЛЖ. Нарушения ритма сердца по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ выявлены у 6 (18,7%) пациенток среднего возраста, из них у 3 (9,7%) – жизнеугрожающие (неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии, желудочковые экстрасистолии высоких градаций по Lown). Среди пожилых женщин с ИМ нарушения ритма диагностированы у несколько большего числа пациенток – 16 (36,4%), (t=1,8), чем в группе среднего возраста, из них жизнеугрожающие – у 8 (18%) пациенток (t=1,1). Таким образом, развитие гипертрофии ЛЖ оказалось достоверно более характерным для женщин пожилого возраста, развитие острой, в том числе тромбированной анервизмы ЛЖ чаще встречалось у женщин среднего возраста с ИМ. Кроме того, выявлено возрастание частоты развития нарушений ритма сердца после перенесенного ИМ с увеличением возраста пациенток.

Были проанализированы ФР развития ИМ у обследованных женщин. Известно, что курение увеличивает заболеваемость ИБС более чем в 2 раза, а сочетание курения с приемом оральных контрацептивов увеличивает риск развития ИМ практически в 20 раз [4]. При равном количестве выкуриваемых сигарет, курение оказывает на женщин более негативное влияние, чем на мужчин [1]. Среди госпитализированных женщин 10 (13,5%) пациенток были курящими, причем среди лиц среднего возраста курение выявлено у 7 (21,9%) пациенток, пожилого – у 3 (6,8%), (t=2), что свидетельствует о достоверно большей распространенности курения среди женщин среднего возраста (табл. 1).

Избыточная масса тела и ожирение являются независимым предиктором риска развития ИМ [6]. Причем у пожилых пациенток с увеличением массы тела риск развития ИБС и ИМ увеличивается независимо от исходной массы тела и других ФР. Известно, что у женщин с ИМТ более 29 кг/м^2 риск ИБС увеличивается в 3–4 раза по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [4]. Кроме того, не вызывает сомнений тот факт, что именно абдоминальный тип ожирения является существенным предиктором кардиоваскулярных событий [7]. Средний ИМТ составил у обследованных женщин 30,9±0,7 кг/м^2. В группе женщин среднего возраста ИМТ составил 31,2±0,6 кг/м^2, из них 9 (28,1%) пациенток имели избыточную массу тела, у 10 (31,3%) выявлено ожирение 1 степени, у 7 (21,9%) – ожирение 2 степени, а у 2 (6,2%) – ожирение 3 степени. Большинство женщин среднего возраста – 19 (59,4%) – имели ожирение различной степени, из них у 15 (78,9%) был диагностирован абдоминальный тип ожирения. У женщин пожилого возраста ИМТ составил 31,4±0,6 кг/м^2 (p=0,6), причем 13 (29,5%) пациенток имели избыточную массу тела, у 21 (47,7%) выявлено ожирение 1 степени (t=1,5), у 4 (9,1%) – ожирение 2 степени (t=1,5), а у 3 (6,8%) – ожирение 3 степени. Среди пациенток с ИМ пожилого возраста также преобладали лица с ожирением различной степени – 28 (63,9%), из них ожирение по абдоминальному типу диагностировано у 19 (67,8%) больных (t=1,1).

Таблица 1. Основные ФР развития ИМ у женщин среднего и пожилого возраста

Параметры сравнения	Женщины среднего возраста	Женщины пожилого возраста	Достоверность (p для абсолютных величин, t для относительных величин)
Курение	7 (21,9%)	3 (6,8%)	t=2
Абдоминальное ожирение	15 (78,9%)	19 (67,8%)	t=1,1
Гипертоническая болезнь	27 (84,4%)	24 (90,9%)	t=0,8
Нарушения углеводного обмена	11 (34,4%)	23 (52,3%)	t=1,6
Индекс HOMO-IR	2,4±0,5	3,14±0,6	p=0,6
Уровень ТГ	2,49±0,1	2,07±0,1	p=0,04
Гиподинамия	24 (75%)	35 (79,5%)	t=0,5
Тревожность	7 (15,9%)	10 (31,3%)	t=1,6
Депрессия	4 (12,5%)	14 (31,8%)	t=2,1

У 10 (31,3%) пациенток среднего возраста и 17 (38,6%) пожилых выявлено наличие отягощенной наследственности по ИБС (t=0,6). Гипертоническая болезнь и, как следствие, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) являются независимым предиктором кардиоваскулярной смертности у пациентов с ИБС [8]. Причем даже умеренное повышение АД или высокое нормальное АД способствуют развитию эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистых осложнений в большей степени у женщин, чем у мужчин. Распространенность АГ увеличивается с возрастом, причем для женщин пожилого возраста также характерно увеличение пульсового давления, что способствует развитию ГЛЖ [4]. По данным исследования INTERHEART, риск развития ИМ для мужчин с гипертонической болезнью составляет 19%, тогда как для женщин – 36% [1, 4, 9].

У большинства обследованных женщин – 67 (88,1%) выявлена гипертоническая болезнь. В группе женщин среднего возраста гипертоническая болезнь диагностирована у 27 (84,4%) пациенток, из них 1 степень АГ выявлена у 15 (46,8%), 2 степень – у 9 (28,1%), 3 степень – у 3 (9,4%) пациенток. Среди пожилых женщин гипертоническая болезнь выявлена у 24 (90,9%) пациенток

(t=0,8), из них 1 степень АГ диагностирована у 22 (50%), (t=0,3), 2 степень – у 10 (22,7%), (t=0,5), 3 степень АГ – у 8 (18,2%) женщин (t=1,1). Таким образом, в целом у большинства женщин с ИМ выявлена 1 (достигнутая) степень АГ – 31 (40,8%), однако неконтролируемое течение АГ имелось у 30 (39,5%) больных, что является весьма значимым ФР развития ИМ.

Согласно данным мета-анализа 37 проспективных когортных исследований выявлено увеличение на 50% риска развития фатальных форм ИБС у пациентов с нарушениями углеводного обмена, в том числе с СД 2 типа [2]. Нарушения углеводного обмена имели 34 (44,7%) пациентки, преимущественно за счет выявления СД 2 типа. Средний уровень глюкозы натощак составил 5,7±0,1 ммоль/л у пациенток среднего возраста и 6,1±0,1 ммоль/л – у пожилых женщин (p=0,07). Некоторое увеличение уровня гликемии крови натощак у женщин пожилого возраста, вероятно, связано с возрастным уменьшением выработки инсулина, прогрессированием инсулинорезистентности. В группе пациенток среднего возраста, госпитализированных с ИМ, нарушения углеводного обмена выявлены у 11 (34,4%) пациенток, среди них нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявлено у 2 (6,3%) женщин, СД 2 типа – у 9 (28,1%). Нарушения углеводного обмена диагностированы у 23 (52,3%) пожилых пациенток (t=1,6), из них у 5 (11,4%) выявлено НТГ (t=0,8), а у 18 (40,9%) – СД 2 типа (t=1,2).

Известно, что наличие инсулинорезистентности является важным кардиоваскулярным ФР. Вне зависимости от показателей углеводного обмена инсулинорезистентность увеличивает риск развития осложненного ИМ и повторных кардиоваскулярных событий [3]. Уровень инсулина у женщин среднего возраста составил 9,48±2,0 мкМЕ/мл, тогда как у пожилых – 10,7±1,6 мкМЕ/мл (p=0,6). Индекс HOMO-IR был в пределах нормы у женщин среднего возраста и составил 2,4±0,5; у пожилых пациенток с ИМ индекс HOMO-IR оказался повышен – 3,14±0,6 (p=0,6), что свидетельствует о повышении риска развития инсулинорезистентности с возрастом (табл. 1). Таким образом, нарушения углеводного обмена, как ФР развития ИМ, имеют большое значение для женщин, причем с возрастом увеличивается число пациенток с НТГ и СД 2 типа, заметна тенденция к увеличению уровня инсулина и индекса HOMO-IR, как маркеров развития инсулинорезистентности, что достоверно ухудшает прогноз для данной группы больных.

Известно, что повышение уровня общего ХС, ЛПНП и другие нарушения липидного обмена способствуют развитию и прогрессированию ИБС и являются одними из ключевых ФР ИМ [10]. Дислипидемия выявлена у всех женщин среднего возраста и у 40 (90,9%) пожилых пациенток (t=1,4). Средний уровень ХС у женщин среднего возраста составил 5,1±0,2 ммоль/л, у пожилых женщин средний уровень ХС оказался несколько ниже и составил 4,65±0,1 ммоль/л (p=0,1). Нарушения липидного обмена у женщин среднего и пожилого возраста проявлялись в основном снижением уровня ЛПВП до 1,05±0,08 и 0,98±0,04 мммоль/л соответственно (p=0,4) и повышением уровня ТГ до 2,49±0,1 и 2,07±0,1 ммоль/л соответственно, причем достоверно бóльшим у женщин среднего возраста (p=0,04), (табл. 1), и повышением уровня ЛПНП до 2,85±0,2 ммоль/л и 2,74±0,1 ммоль/л соответственно (p=0,6).

Согласно данным современных исследователей преждевременное наступление менопаузы способствует прогрессированию ИБС и развитию ее фатальных осложнений [11]. В свою очередь, снижение уровня эстрогенов способствует атерогенной трансформации липидного спектра крови, способствует усиленной агрегации тромбоцитов, вазоспастическим реакциям за счет сокращений гладкой мускулатуры сосудистой стенки, снижению выработки оксида азота [12, 13]. Средний возраст наступления менопаузы в группе женщин среднего возраста составил 48,9±1,2 лет, у пожилых женщин – 49,2±0,6 лет (p=0,7). Среди женщин среднего возраста с ИМ у 9 (28,1%) пациенток была сохранена менструальная функция, кроме того, в данной группе было 6 (24%) женщин с ранней менопаузой (возраст наступления менопаузы менее 45 лет). Среди женщин среднего возраста выявлено 5 (15,6%) пациенток со сниженным уровнем эстрадиола, что является дополнительным ФР развития ИМ. В группе женщин пожилого возраста у несколько большего числа пациенток выявлено раннее наступление менопаузы (t=0,9). Среди женщин с сохраненной менструальной функцией выявлены комбинации таких ФР, как гипертоническая болезнь, СД 2 типа, избыточная масса тела или абдоминальное ожирение, курение, а также различные нарушения липидного обмена. Вероятно, сочетание этих ФР нивелировало защитную роль женских половых гормонов в данной группе пациенток.

В последнее время большое внимание во многих зарубежных и отечественных исследованиях уделяется изучению психосоциальных ФР ИБС [14–17]. Известно, что отсутствие регулярной физической нагрузки значительно повышает риск развития ИБС в целом, ИМ и кардиоваскулярной смерти, в частности [18]. У большинства из обследованных женщин (59; 77,6%) выявлена гиподинамия: снижение уровня физической активности было определено у 24 (75%) женщин среднего возраста и у 5 (79,5%) пожилых пациенток (t=0,5).

Депрессия и высокий уровень тревожности повышают риск развития ИБС и, в частности, ИМ [18]. По данным исследователей (Семиглазова М.В., Краснов В.Н., 2012 г., Качковский М.А., Крюков Н.Н., 2005 г.), распро-

страненность депрессивных расстройств у больных после перенесенного ИМ составляет от 10 до 65%. Развитие депрессии после перенесенного ИМ имеет такое же прогностическое значение в отношении смертности, как значение ФВ ЛЖ и наличие СД [19]. В группе женщин среднего возраста субклиническая и клиническая депрессия выявлены у 4 (12,5%) пациенток, а в группе пожилых пациенток – у 14 (31,8%); уровень депрессии оказался достоверно выше у женщин пожилого возраста (t=2,1).

Среди женщин с ИМ повышенный уровень тревожности выявлен у 17 (22,4%) пациенток, причем среди женщин пожилого возраста тревожность выявлена у 10 (31,3%) больных, среди пациенток среднего возраста – у 7 (15,9%) обследованных (t=1,6). В целом психосоциальные ФР оказались достаточно значимы для женщин с ИМ, о чем свидетельствует значительная распространенность гиподинамии и тревожно-депрессивных расстройств среди пациенток среднего и пожилого возраста (табл. 1). Кроме того, для тревожно-депрессивных расстройств характерны возрастные особенности: тревожные расстройства характерны для пациенток среднего возраста, тогда как наличие депрессии чаще диагностируются у женщин пожилого возраста.

Таким образом, у женщин среднего возраста были выявлены такие ФР ИМ, как курение, избыточная масса тела и ожирение с формированием его абдоминального типа, неконтролируемое течение гипертонической болезни, нарушения углеводного обмена, особенно наличие СД 2 типа, нарушения липидного обмена, в большей степени гиперТГ, ранняя менопауза со снижением уровня эстрадиола, а также гиподинамия и повышенный уровень тревожности. Для женщин с сохраненной менструальной функцией в группе пациенток среднего возраста с ИМ дополнительными ФР явилась комбинация неконтролируемого течения гипертонической болезни, СД 2 типа, наличие абдоминального типа ожирения, курение, а также нарушение липидного обмена в виде повышения уровня общего ХС, снижения уровня ЛПВП, повышения уровня ЛПНП и гиперТГ, что нивелировало защитную роль женских половых гормонов.

Для женщин пожилого возраста выявлены следующие ФР ИМ: наличие преимущественно абдоминального типа ожирения, неконтролируемое течение гипертонической болезни с развитием ГЛЖ, наличие отягощенной наследственности по ИБС, нарушение углеводного обмена с развитием инсулинорезистентности, нарушения липидного обмена, снижение уровня физической активности и наличие клинической и субклинической депрессии.

Кроме того, выявлено, что для женщин среднего возраста с острым ИМ характерна несколько большая частота развития острой СН II–IV стадии по Killip, атипичная картина заболевания, а также более частое формирование острой, в том числе тромбированной аневризмы ЛЖ.

Развитие клиники ранней постинфарктной стенокардии чаще было диагностировано у женщин среднего возраста, тогда как для пожилых пациенток более характерным явилось наличие ГЛЖ, формирование ХСН, а также бóльшая частота жизнеугрожающих нарушений ритма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008 Apr;29 (7):932–40.
2. Maas AH, Van Der Schouw YT, Regitz-Zagrosek V et al. Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Eur Heart J. 2011 Jun;32 (11):1362–8.
3. Квиткова Л. В., Еленская Т. С., Благовещенская О. П., Барбараш О. Л. Эволюция инсулинорезистентности на примере больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Сибирский медицинский журнал. 2011;26 (4–2):161–5.
4. Шамес А. Б. Ишемическая болезнь сердца у женщин. – М.: БИНОМ, 2013. – 176с.
5. Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал. 2013;2 (100), приложение 1.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L et al. Overweight and obesity as determinant of cardiovascular rick the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002 Sep 9;162 (16):1867–72.
7. Iglesias Bolaños P, Olivar Roldán J, Penalver Talavera D et al. Effect of abdominal obesity on size of myocardial infarction. Endocrinol Nutr. 2009 Jan;56 (1):4–8.
8. Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, Alvarez-Garcia N et al. Association of left ventricular mass with all-cause mortality, myocardial infarction and stroke. PLoS One. 2012 Sep 26;7 (9):e45570.
9. Tan YY, Gast GC, van der Schouw YT. Gender differences in risk factors for coronary heart disease. Maturitas. 2010 Feb;65 (2):149–60.
10. Robins SJ, Lyass A, Zachariah JP et al. Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011 May;31 (5):1208–14.
11. Salehi R, Motemavele M, Goldust M. Rick factors of coronary disease in women. Pak J Biol Sci. 2013;16 (4):195–7.
12. Reslan OM, Khalil RA. Vascular effects of estrogenic menopausal hormone therapy. Rev Recent Clin Trials. 2012 Feb;7 (1):47–70.
13. Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolution knowledge. J Am Coll Cardiol. 2009 Oct 20;54 (17):1561–75.
14. Васюк Ю. А., Довженко Т. В., Семиглазова М. В., Краснов В. Н. Тревожно-депрессивные расстройства и сердечно-сосудистые заболевания: клинические взаимосвязи и современные подходы к терапии. Сердце. 2012;11 (3):155–64.
15. Smolderen KG, Spertus JA, Reid KJ et al. Association of somatic and cognitive depressive symptoms and biomarkers in acute myocardial infarction: insights from the TRIUMPH Registry. Biol Psychiatry. 2012 Jan 1;71 (1):22–9.
16. Bekke-Hansen S, Trockel M, Burg MM, Taylor CB. Depressive symptom dimensions and cardiac prognosis following myocardial infarction: results from the ENRICHD clinical trial. Psychol Med. 2012 Jan;42 (1):51–60.
17. Frasure-Smith N, Lespérance F. Depression and cardiac risk: present status and future directions. Heart. 2010 Feb;96 (3):173–6.
18. Волчкова Н. С., Субханкулова С. Ф. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник современной клинической медицины. 2009;2 (4):25–30.
19. Терещенко С. Н., Жиров И. В. Депрессия после инфаркта миокарда: угроза или гибель? Кардиология. 2007;47 (8):93–6.

Материал поступил в редакцию 16/08/2014

Мартынович Т. В.[1], Акимова Н. С.[1], Федотов Э. А.[2], Шварц Ю. Г.[1]
[1] – ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112
[2] – ООО «Медицинский Di центр», 410000, Саратов, ул. Московская, д. 23

Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью

УДК 616.1–008.64–036.12–06:616.89–008.45/.47:575.174.015.3]–07 (045)

Ключевые слова: ИБС, когнитивные расстройства, полиморфизм гена, сердечно-сосудистый риск, ХСН

Ссылка для цитирования: Мартынович Т. В., Акимова Н. С., Федотов Э. А. и др. Полиморфизм генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, и когнитивные расстройства у пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):13–18

Резюме

Актуальность. Хроническая СН приводит к нарушению кровоснабжения головного мозга, что способствует развитию когнитивного дефицита. Понимание клинического и прогностического значения полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, в формировании и прогрессировании ХСН на сегодняшний день остается неполным, а оценка вклада полиморфизма этих генов в развитие когнитивной дисфункции у данной группы пациентов вообще не проводилась. *Цель.* Изучение влияния полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, на особенности течения ХСН и когнитивную дисфункцию у пациентов с ИБС. *Материалы и методы.* 40 пациентам с ХСН II–IV ФК ишемического генеза проводились когнитивные тесты, ЯМРТ головного мозга, дуплексное сканирование брахицефальных артерий, допплер-ЭхоКГ, определение полиморфизма генов ADRB2, AGT и NOS3, определялись уровни липидов, гомоцистеина, BNP. Для анализа результатов использовалась программа STATISTICA-7.0. *Результаты.* Выявлены взаимосвязи между полиморфными вариантами генов ADRB2, AGT и NOS3, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. Наличие аллеля G гена ADRB2 (полиморфизм G516R G>A), аллеля T гена AGT (полиморфизм T174M C>T) и аллеля C гена AGT (полиморфизм M235T T>C) ассоциировано с ухудшением результатов когнитивных тестов. Наличие аллеля T гена NOS3 (полиморфизм D298E G>T) ассоциировано с уменьшением толщины серого вещества (СВ) теменных и височных долей головного мозга, а также уменьшением коэффициентов диффузии молекул воды в СВ лобных и теменных долей головного мозга. Кроме того, наличие аллелей риска генов ADRB2 и AGT ассоциировано с уменьшением диаметра и увеличением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий. Статистически значимых взаимосвязей между полиморфизмом генов ADRB2, AGT и NOS3 и клинико-лабораторными характеристиками ХСН выявлено не было. *Заключение.* Установлены статистически значимые связи между полиморфизмом генов ADRB2, AGT и NOS3, когнитивными функциями и состоянием СВ головного мозга, а также показателями атеросклероза сонных артерий у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Martynovich T. V.[1], Akimova N. S.[1], Fedotov E. A.[2], Shvarts Yu. G.[1]
[1] – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education,
"V. I. Razumovsky Saratov State Medical University" at the RF Ministry of Health Care, Bolshaya Kazachjya 112, Saratov 410012
[2] – Limited Liability Society "Medical Di Center", Moskovskaya 23, Saratov 410000

Polymorphism of genes, associated with increased cardiovascular risk, and cognitive disorders in patients with ischemic heart disease complicated with chronic heart failure

Keywords: CAD, cognitive abnormality, gene polymorphism, cardiovascular risk, CHF

For citation: Martynovich T. V., Akimova N. S., Fedotov E. A. et al. Polymorphism of genes, associated with increased cardiovascular risk, and cognitive disorders in patients with ischemic heart disease complicated with chronic heart failure. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):13–18

Summary

Background. Chronic heart failure (CHF) results in disorders of cerebral circulation, thereby facilitating development of cognitive deficit. Understanding clinical and prognostic significance of gene polymorphism associated with increased cardiovascular risk during CHF development and progression is still incomplete. Furthermore, evaluating the contribution of gene polymorphism to development of cognitive dysfunction has not been performed for this patient contingent. *Aim.* To study the effect of gene polymorphism associated with increased cardiovascular risk on features of the CHF course and cognitive dysfunction in patients with IHD. *Materials and methods.* Cognitive tests, nuclear magnetic resonance tomography (NMRT), duplex scanning of brachycephalic arteries, Doppler-EchoCG, determination of ADRB2, AGT and NOS3 gene polymorphism, and measurements of lipids, homocysteine and brain natriuretic peptide (BNP) were performed for 40 patients with FC II–IV CHF of ischemic origin. Results were analyzed using the STATISTICA-7.0 software. *Results.* We found correlations of polymorphous variants of ADRB2, AGT and NOS3 genes with morphological changes in the brain and results of cognitive tests. Presence of the G allele in the ADRB2 gene (G516R G>A polymorphism), the T allele in the AGT gene (T174M C>T polymorphism), and the C allele in the AGT gene (M235T T>C polymorphism)

was associated with worsening of cognitive test results. Presence of the T allele in the NOS3 gene (D298E G>T polymorphism) was associated with reduced thickness of gray matter (GM) in parietal and temporal lobes, and decreased diffusion coefficients of water molecules in GM of frontal and parietal lobes. In addition, the presence of risk alleles in ADRB2 and AGT genes was associated with reduced diameter and increased intima-media thickness (IMT) in carotid arteries. Statistically significant correlations of ADRB2, AGT and NOS3 gene polymorphism and CHF clinico-laboratory characteristics were not observed. *Conclusion.* ADRB2, AGT and NOS3 gene polymorphisms statistically significantly correlated with cognitive functions and status of brain GM as well as with atherosclerosis indices in patients with CHF of ischemic origin.

Несмотря на значительные достижения в области диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии, заболеваемость и смертность пациентов с ИБС и ХСН неуклонно растет [1]. ХСН, как известно, приводит к нарушению кровообращения во многих органах и системах. Особенно важным является нарушение кровоснабжения головного мозга, способствующее развитию когнитивного дефицита, что прежде всего негативно отражается на качестве жизни пациентов [2]. Когнитивные расстройства у пациентов с ХСН ишемического генеза могут быть обусловлены нарушением перфузии головного мозга как на фоне синдрома малого выброса, так и при наличии выраженного атеросклеротического повреждения брахиоцефальных артерий [3]. Однако у значительного числа пациентов с ХСН ФВ ЛЖ долгое время остается нормальной, а при детальном обследовании сосудов головы и шеи отсутствуют гемодинамически значимые стенозы артерий [4–6]. При этом у данной группы пациентов также развиваются когнитивные расстройства. Очевидно, формирование когнитивных нарушений у пациентов с ХСН обусловлено сочетанием множества факторов, роль которых в развитии и прогрессировании когнитивной дисфункции до настоящего времени недостаточно ясна.

ХСН и ИБС относятся к мультифакториальной патологии, в связи с чем необходимо учитывать наличие всех известных ФР, как средовых, так и генетических. Изучению вклада генетических факторов в формирование и прогрессирование ИБС и ХСН в последнее время уделяется большое внимание [7–12]. Особый интерес вызывает исследование полиморфизма генов, кодирующих белки основных нейрогуморальных систем, которые непосредственно участвуют в патогенезе ССЗ. К таким нейрогуморальным системам прежде всего относятся РААС, симпато-адреналовая системы (САС) и система оксида азота. По данным многих авторов, полиморфизм вышеуказанных генов ассоциирован с повышенным сердечно-сосудистым риском, а именно – с развитием ИБС, ИМ, АГ и ХСН [13–18]. Однако понимание его клинического и прогностического значения у пациентов с данной патологией на сегодняшний день остается неполным. Кроме того, в литературе нет данных об исследованиях, оценивающих вклад полиморфизма этих генов в формирование когнитивной дисфункции у пациентов кардиологического профиля. Между тем комбинация результатов генетического тестирования с традиционными ФР позволит значительно повысить их прогностическую значимость в оценке риска развития и прогрессирования когнитивных расстройств у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Таким образом, актуальным представляется изучение взаимосвязи между полиморфизмом генов, ассоциированных с сердечно-сосудистым риском, и клинико-лабораторными характеристиками ХСН (в частности, выраженностью когнитивной дисфункции) у пациентов с ИБС.

Цель исследования: изучить влияние полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным сердечно-сосудистым риском, на особенности течения ХСН и когнитивную дисфункцию у пациентов с ИБС.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты не старше 65 лет с ХСН II–IV ФК ишемического генеза. Учитывая индивидуальность генетической структуры различных популяций, в исследование включались пациенты только европеоидной расы, проживающие на территории г. Саратов и Саратовской области и не являющиеся родственниками.

Критериями исключения явились острые или подострые формы ИБС, тяжелая экстракардиальная патология, СД, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, гемодинамически значимые стенозы и атеросклеротические бляшки артерий головы и шеи по данным дуплексного исследования, признаки деменции по шкале mini mental score examination (MMSE).

Кроме общеклинического обследования, проводились стандартное ультразвуковое исследование сосудов шеи, ядерно-магнитно-резонансная томография (ЯМРТ) головного мозга с вычислением толщины серого вещества (СВ) различных отделов головного мозга, ЭКГ, допплер-ЭхоКГ, определение липидного спектра в венозной крови пациентов, а также уровня мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP).

Когнитивные функции оценивались посредством вербального и невербального подтестов Векслера (5 и 7 варианты), корректурной пробы Бурдона. Для исключения деменции использовалась шкала MMSE. С помощью данных методик проводилась оценка оперативных памяти

и внимания, степени усвоения зрительно-двигательных навыков, показателей переключаемости и истощаемости внимания. Выбор именно этих тестов обусловлен их информативностью, широкой распространенностью и простотой.

Выделение ДНК проводилось из лейкоцитов периферической крови с применением протеиназы-К и последующей фенол-хлороформной экстракцией разрушенных белков. Полимеразная цепная реакция проводилась на аппарате MAXYGENE Therm-1000 с последующим получением одноцепочечной ДНК и секвенированием с помощью системы генетического анализа «PyroMark Q24». Характеристика изученных полиморфных вариантов представлена в таблице 1.

Для обработки результатов использовался непараметрический корреляционный анализ (коэффициент Kendall) и однофакторный дисперсионный анализ «ANOVA» посредством программы Statistica 7.0.

Для проведения корреляционного анализа гомозиготные «дикие», гетерозиготные и гомозиготные «мутантные» генотипы кодировались как 1, 2 и 3. Учитывая тот факт, что к изменению конечного продукта гена приводит наличие «мутантного» аллеля, находящегося в гомозиготном или гетерозиготном состоянии, а также относительно низкую частоту встречаемости в популяции гомозигот по «мутантному» аллелю, для статистической обработки полученных данных методом однофакторного дисперсионного анализа генотипы с наличием «мутантного» аллеля были объединены в одну группу.

Результаты

В исследование включено 40 пациентов, из них 27 мужчин и 13 женщин с ИБС в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 55,2 лет). 87,5% пациентов имели АГ, 57,5% перенесли ИМ различной локализации. Все пациенты имели ХСН: II ФК – 55%, III ФК – 37,5%, IV ФК – 7,5%. Наличие систолической СН (ФВ ЛЖ <45%) отмечалось у 45% пациентов, 77,5% пациентов имели гипертрофию миокарда ЛЖ. 47,5% пациентов имели уровень NT-proBNP >400 пг/мл, 17,5% – уровень NT-proBNP от 220 до 400 пг/мл, а у 35% пациентов уровень NT-proBNP был менее 220 пг/мл. Распределение частот генотипов полиморфных вариантов генов в исследуемой выборке больных ХСН представлено в таблице 2.

С помощью однофакторного дисперсионного анализа выявлены значимые взаимосвязи между полиморфными вариантами генов ADRB2, AGT и NOS3, морфологическими изменениями головного мозга и результатами когнитивных тестов. Установлено, что наличие аллеля G гена ADRB2 (полиморфизм G516R G>A), аллеля T гена AGT (полиморфизм T174M C>T) и аллеля C гена AGT (полиморфизм M235T T>C) ассоциировано с ухудшением результатов когнитивных тестов, а именно со снижением способности к концентрации внимания и точности, оцениваемых корректурной пробой Бурдона, и с ухудшением результатов субтеста Векслера 5, оценивающего оперативную память и внимание. Результаты когнитивных тестов пациентов

Таблица 1. Характеристика изученных полиморфных вариантов

Локус	Продукт	Полиморфизм	rs	Варианты генотипа
ADRB2	Адренорецептор β_2	G16R G>A	rs1042713	GG, GA, AA
AGT	Ангиотензиноген	T174M C>T	rs4762	CC, CT, TT
AGT	Ангиотензиноген	M235T T>C	rs699	TT, TC, CC
NOS3	Синтаза окиси азота	D298E G>T	rs1799983	GG, GT, TT

Таблица 2. Распределение частот генотипов у пациентов с ХСН

Ген	Полиморфизм	Распределение генотипов	
ADRB2	G16R G>A	GG	37,5%
		GA+AA	62,5%
AGT	T174M C>T	CC	80,0%
		CT+TT	20,0%
AGT	M235T T>C	TT	35,5%
		TC+CC	64,5%
NOS3	D298E G>T	GG	38,7%
		GT+TT	61,3%

Таблица 3. Связь полиморфизма генов с результатами когнитивных тестов (M±SD)

Ген	ADRB2		AGT			
Полиморфизм	G16R G>A		T174M C>T		M235T T>C	
Генотипы	GG	GA+AA	CC	CT+TT	TT	TC+CC
КВ, условные единицы	0,82±0,13*	0,89±0,05*	0,90±0,07*	0,81±0,13*	0,91±0,05*	0,85±0,11*
Точность, условные единицы	3,62±1,78*	3,31±1,37*	3,57±3,24*	1,59±1,06*	3,33±3,82	2,45±2,25
Скорость, условные единицы	109,53±24,51	112,78±21,76	114,55±22,55	105,35±22,18	122,08±23,39*	107,06±21,04*
Внимание, условные единицы	43,87±20,01*	35,50±15,60*	32,91±15,25*	44,84±21,1*	29,91±9,24*	39,73±20,08*
Векслер 5, баллы	9,07±1,49*	10,17±1,97*	10,08±1,87*	9,07±1,71*	10,36±1,74	9,10±1,76
Векслер 7, баллы	32,07±9,02	37,20±11,29	35,93±9,52	33,92±13,08	37,92±10,88	34,14±10,58

M – среднее значение, SD – среднее квадратическое отклонение. * – статистически значимые взаимосвязи (p<0,05).

Таблица 4. Морфологические характеристики СВ головного мозга в зависимости от полиморфизма гена NOS3 D298E G>T ([M±SD]; p<0,05)*

Полиморфизм	NOS3 D298E G>T		Критерий достоверности, p
Генотипы	GG	GT+TT	
СВ теменных долей, мм	3,86±0,54	3,14±0,95	0,03
СВ височных долей, мм	4,6±0,73	3,8±1,13	0,04
КД СВ лобных долей, м²/с	0,44±0,05	0,39±0,05	0,02
КД СВ теменных долей, м²/с	0,44±0,03	0,39±0,06	0,04

* – приведены только статистически достоверные отличия (p<0,05).

Таблица 5. Результаты непараметрического корреляционного анализа полиморфизма генов с клинико-лабораторными показателями ХСН (коэффициент корреляции Kendall, p>0,05)

Ген	ADRB2	AGT	AGT	NOS3
Полиморфизм	G16R G>A	T174M C>T	M235T T>C	D298E G>T
ФК ХСН	0,12	0,14	0,19	–0,05
ФВ ЛЖ	–0,02	–0,05	–0,06	–0,08
КСР ЛП	0,03	0,11	0,05	0,01
КДР ЛЖ	–0,002	0,16	0,05	–0,24
КСР ЛЖ	0,07	0,08	0,05	0,03
ИММ ЛЖ	0,07	0,24	0,05	0,10
NT-proBNP	0,02	0,23	0,09	–0,21
Наличие в анамнезе ПИМ*	0,08	0,01	–0,08	0,03

* – перенесенный ИМ

в зависимости от полиморфизма генов ADRB2 и AGT представлены в таблице 3.

Кроме того, у пациентов – носителей аллеля T гена NOS3 (полиморфизм D298E G>T) выявлено уменьшение толщины СВ теменных и височных долей головного мозга, а также уменьшение коэффициентов диффузии (КД) молекул воды в СВ лобных и теменных долей головного мозга. Полученные результаты представлены в таблице 4.

При проведении непараметрического корреляционного анализа статистически достоверных взаимосвязей между распределением генотипов, количеством перенесенных ИМ, ФК ХСН, уровнем NT-proBNP, а также размерами полостей сердца и ФВ ЛЖ по данным допплер-ЭхоКГ у наших пациентов установлено не было. Результаты данного анализа представлены в таблице 5.

Выявлены статистически значимые взаимосвязи между полиморфизмом изученных генов, диаметром сонных артерий, линейной скоростью кровотока (ЛСК) в них и толщиной комплекса интима-медия (КИМ) общих сонных артерий. Так, наличие аллеля G гена ADRB2 (полиморфизм G16R G>A) ассоциировано с уменьшением диаметра внутренних сонных артерий и увеличением толщины КИМ, а наличие аллеля T гена AGT (полиморфизм T174M C>T) связано с увеличением ламинарной скорости кровотока в сонных артериях.

Обсуждение

Анализ литературы показывает, что на сегодняшний день имеется неоднозначное отношение к роли полиморфизма генов РААС, САС и оксида азота в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой патологии. Результаты исследований, подтверждающих связь аллелей риска генов ADRB2, AGT и NOS3 с неблагоприятным течением ИБС и ХСН, противоречат данным ряда авторов, которые подобных различий у пациентов с этой же патологией не выявляли [10, 19–22]. Вероятно, наличие столь противоречивых данных можно объяснить малочисленностью и неоднородностью обследованных групп по полу, возрасту, национальной принадлежности, а также этиологии ХСН. В нашем исследовании также не выявлено статистически значимых связей между распределением полиморфных вариантов генов AGT, ADRB2, NOS3 с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками ИБС и ХСН. Таким образом, в настоящее время невозможно сделать окончательный вывод об ассоциации отдельных полиморфных вариантов генов AGT, ADRB2 и NOS3 с наличием и особенностями течения ХСН ишемического генеза.

Немаловажным представляется факт выявления статистически значимых связей между полиморфизмом изученных генов, состоянием брахиоцефальных артерий (толщина КИМ) и результатами когнитивных тестов. У пациентов – носителей аллелей риска генов ADRB2 (полиморфизм G16R G>A) и AGT (полиморфизм T174M C>T) выявлено увеличение толщины КИМ общих сонных артерий и ухудшение результатов когнитивных тестов. Стоит отметить, что данные связи выявлены нами впервые и ранее в литературе не описывались. Как известно, увеличение толщины КИМ является признаком ате-

росклеротического поражения сонных артерий и может способствовать уменьшению их диаметра, а также увеличению скорости ламинарного кровотока в них. Однако остается не до конца ясным, каким образом гены, кодирующие белки нейрогуморальных систем (РААС и САС), могут способствовать развитию атеросклероза. Можно предположить, что активация РААС, ассоциированная с наличием аллеля T гена AGT (полиморфизм T174M C>T), и увеличение уровня катехоламинов в плазме крови в результате десенситизации β_2-адренорецепторов у лиц – носителей аллеля G гена ADRB2 (полиморфизм G16R G>A) может приводить к формированию и прогрессированию дисфункции эндотелия, который играет чрезвычайно важную роль в развитии атеросклеротических изменений сосудистой стенки. Следовательно, снижение когнитивных функций у пациентов – носителей аллелей риска генов ADRB2 (полиморфизм G16R G>A) и AGT (полиморфизм T174M C>T) также может быть связано со снижением перфузии головного мозга на фоне более выраженного атеросклеротического поражения сонных артерий. Однако стоит учесть, что в нашем исследовании не участвовали пациенты с наличием гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий, способных привести к нарушению кровоснабжения головного мозга.

Выявленные взаимосвязи между полиморфизмом гена ADRB2, кодирующего β_2-адренорецепторы, и когнитивными функциями пациентов могут быть обусловлены генетически детерминированным нарушением энергетического обмена в нейронах головного мозга. Особенность энергообмена головного мозга заключается в том, что он практически не содержит запасов веществ, используемых в качестве энергетического субстрата, и постоянно нуждается в их поступлении [23]. Основным источником энергии для нейронов является глюкоза. Установлено, что гликогенолиз в определенной степени зависит от экспрессии β_2-адренорецепторов, а именно их активация ведет к усилению распада гликогена и поступлению глюкозы в кровь. Кроме того, β_2-адренорецепторы являются важнейшими поверхностными рецепторами на липидных клетках, длительная блокада которых приводит к повышению уровня ТГ и снижению уровня ЛПВП в крови [24]. Это дает основание предположить, что десенситизация β_2-адренорецепторов, связанная с полиморфизмом гена ADRB2, может оказывать существенное влияние на липидный и энергетический обмен, в том числе и в нейронах головного мозга, тем самым приводя к нарушению сложнейшей деятельности ЦНС и формированию когнитивной дисфункции. Кроме того, повышенный уровень катехоламинов и AII в крови, ассоциированный с наличием аллеля G гена ADRB2 (полиморфизм G16R G>A) и аллеля T гена AGT (полиморфизм T174M C>T), может приводить к стойкому вазоспазму и, как следствие, к гипоксии клеток головного мозга, что, в свою оче-

редь, способствует формированию когнитивной дисфункции у данной группы пациентов.

Как известно, оксид азота является одним из важнейших рычагов для управления тонусом сосудов, в том числе мозговых. В связи с этим выявление связи полиморфизма гена, кодирующего синтазу окиси азота (NOS3), с результатами когнитивных тестов было бы вполне логичным. На молекулярном уровне различные генотипы данного гена не связаны с изменением активности эндотелиальной синтазы (eNOS), однако у носителей варианта DD, по литературным данным, отмечается более низкий уровень eNOS [25]. Соответственно это приводит к уменьшенной концентрации окиси азота в кровяном русле и уменьшенной вазодилатации. Последнее может отражаться на церебральной перфузии. В нашей работе ассоциации полиморфизма этого гена с результатами ментальных тестов получено не было, однако у пациентов – носителей аллеля T гена NOS3 (полиморфизм D298E G>T) отмечалось уменьшение толщины СВ теменных и височных долей головного мозга по сравнению с пациентами – носителями «дикого» аллеля. А уменьшение СВ головного мозга можно в какой-то мере рассматривать, как предиктор развития когнитивных расстройств.

Таким образом, установлены статистически значимые связи между полиморфизмом генов ADRB2, AGT и NOS3, когнитивными функциями и состоянием СВ головного мозга, а также показателями атеросклероза сонных артерий у пациентов с ХСН ишемического генеза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012 Jul;33 (14):1787–847.
2. Акимова Н. С., Персашвили Д. Г., Мартынович Т. В., Шварц Ю. Г. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС. Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12 (5):282–5.
3. Морозова Т. Е., Рыкова С. М. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные нарушения. Consilium medicum. 2010;12 (9):85–9.
4. Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА–О–ХСНЖ: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7 (4):164–71.
5. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J et al. Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. Eur J Heart Fail. 1999 Jun 1;1 (2):139–44.
6. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность. 2010;11 (1):3–62.
7. Andreassi MG, Adlerstein D, Carpeggiani C et al. Individual and summed effects of high-risk genetic polymorphisms on recurrent cardiovascular events following ischemic heart disease. Atherosclerosis. 2012 Aug;223 (2):409–15.
8. Pereira SB, Velloso MW, Chermont S et al. B-adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. Mol Med Rep. 2013 Jan;7 (1):259–65.
9. Fatini C, Abbate R, Pepe G et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. Eur Heart J. 2000 Apr;21 (8):633–8.
10. Дорофеева Н. П., Кастанаян А. А., Шлык С. В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Журнал Артериальная гипертензия. 2005;11 (4):235–8.
11. Кириченко П. Ю. Роль гемодинамических, конституционных и генетических факторов в формировании хронической недостаточности кровообращения. Автореф. дис.... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 137с.
12. Бабак О. Я., Кравченко Н. А. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов. Украинский терапевтический журнал. 2005;2:89–96.
13. Bai Y, Wang L, Hu S, Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. Mol Cell Biochem. 2012 Feb;361 (1-2):297–304.
14. Wang YJ, Pan Y. Angiotensinogen gene M235T polymorphism and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. Mol Med Rep. 2012 Oct;6 (4):884–8.
15. Levinsson A, Olin AC, Bjцrck L at al. Nitric oxide synthase (NOS) single nucleotide polymorphisms are associated with coronary heart disease and hypertension in the INTERGENE study. Nitric Oxide. 2014 May 30;39 (1):1–7.
16. Mehri S, Mahjoub S, Farhati A et al. Angiotensinogen gene polymorphism in acute myocardial infarction patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2011 Mar;12 (1):42–7.
17. Багмет А. Д., Шестопал Н. С. I/D-полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфофункциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертонией. Терапевтический архив. 2005;77 (9):16–20.
18. Целуйко В. И., Пелецкая О. В. Влияние типа I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента на клиническое течение гипертонической болезни. Украинский кардиологический журнал. 2008;2:33–7.
19. Xin Y, Song X, Xue H et al. A common variant of eNOS gene (E298I) is an independent risk factor for left ventricular hypertrophy in human essential hypertension. Clin Sci. 2009;117 (2):67–73.
20. Xu MQ, Ye Z, Hu FB, He L. Quantitative assessment of the effect of angiotensinogen gene polymorphisms on the risk of coronary heart disease. Circulation. 2007 Sep;116 (12):1356–66.
21. Wang WZ. Association between T174M polymorphism in the angiotensinogen gene and risk of coronary artery disease: a meta-analysis. J Geriatr Cardiol. 2013 Mar;10 (1):59–65.
22. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL et al. The Ile164 beta$_2$-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. J Clin Invest. 1998 Oct 15;102 (8):1534–9.
23. Шмырев В. И., Миронов Н. В., Мкртчян Н. С. и др. Энергетический обмен головного мозга и его исследование с помощью позитронно-эмиссионной томографии. Журнал Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2006;1:7–9.
24. Ивлева А. Я. Различия фармакологических свойств бета-адреноблокаторов и их клиническое значение. Consilium Medicum. 2003;5 (11):8–12.
25. Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2003 Feb;5 (1):19–25.

Материал поступил в редакцию 09/09/2014

Чернявский А. М., Кливер Е. Н., Покушалов Е. А., Кливер Е. Э., Романов А. Б.
ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, 630055, Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

Отдаленные результаты клеточной терапии ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью

УДК 616.127–005.8–036

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мононуклеарная фракция аутологичных клеток костного мозга, сердечная недостаточность

Ссылка для цитирования: Чернявский А. М., Кливер Е. Н., Покушалов Е. А. и др. Отдаленные результаты клеточной терапии ишемической болезни сердца, осложненной сердечной недостаточностью. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):19–24

Резюме

Актуальность. В настоящее время во всем мире разрабатываются новые медицинские технологии для лечения больных ИБС с тяжелой СН. В последние годы особое внимание специалистов обращено к клеточной терапии, как к потенциально перспективному методу лечения. *Цель.* Оценка непосредственных и отдаленных результатов у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда, в лечении которых использовалась методика трансэндокардиальной имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) с применением навигационной системы NOGA. *Материалы и методы.* Анализировались клинико-функциональные *результаты* трансэндокардиального введения МФККМ 55 пациентам с постинфарктным кардиосклерозом и СН с ФВ ЛЖ менее 35%. Система NOGA использована для введения в пограничную зону ИМ в среднем 41±16×10^6 МФККМ. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составляла 2,5±1,6%. *Результаты.* Имплантация МФККМ у большинства пациентов привела через 12 и 36 мес к улучшению ФК стенокардии соответственно с 2,7±0,1 до 1,9±0,2 и 2,2±0,2 (p<0,05) и ФК СН с 2,9±0,1 до 2,4±0,1 и 2,4±0,1 соответственно (p<0,05). В первый год наблюдения выявлено статистически значимое повышение: ФВ ЛЖ с исходных 25,4±0,7% до 31,4 ±1,1%; показателя теста 6-мин ходьбы соответственно с исходных 215,7±11,1 м до 304,3±13,5 м, которые удерживались на достигнутом уровне на протяжении последующих двух лет. В большинстве случаев через 36 мес после операции сохранялись суммарные показатели миокардиальной перфузии, достигнутые ранее при 12-месячном контроле в тех сегментах, куда вводилась МФККМ. На этапе годового контроля летальность от СН составила 14,5 и 5,4% пациентов умерли от внесердечных причин, одному больному была выполнена операция ортотопической трансплантации сердца (1,8%), через 3 года от вышеуказанных причин соответственно умерли 32,7 и 7,2% больных. *Заключение.* Трансэндокардиальная имплантация МФККМ является безопасным вмешательством, улучшает гемодинамические показатели и качество жизни значительной части больных ИБС с тяжелой СН.

Chernyavsky A. M., Kliver E. N., Pokushalov E. A., Kliver E. E., Romanov A. B.
Federal State Budgetary Institution, "Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulatory Pathology" of the RF Ministry of Health Care, Rechkunovskaya 15, Novosibirsk 630055

Remote results of the cell therapy for ischemic heart disease complicated with heart failure

Keywords: coronary heart disease, mononuclear fraction of autologous marrow cells, heart failure

For citation: Chernyavsky A. M., Kliver E. N., Pokushalov E. A. et al. Remote results of the cell therapy for ischemic heart disease complicated with heart failure. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):19–24

Summary

Background. At present time, new medical technologies are being developed worldwide for treatment of IHD patients with severe HF. In recent years, experts have paid special attention to the cell therapy as a potentially promising therapeutic method. *Aim*. To evaluate immediate and remote outcomes in patients with pronounced ischemic myocardial dysfunction, who have received a therapy including transendocardiac implantation of a mononuclear fraction of autologous marrow cells (MFMC) with the use of NOGA navigation system. *Materials and methods.* Clinical and functional outcomes of the MFMC transendocardiac administration were analyzed in 55 patients with postinfarction cardiosclerosis and HF with LV EF <35%. The NOGA system was used for introduction of 41±16×10^6 MFMCs on average to the MI border area. The fraction of CD34/CD45 positive cells was 2.5±1.6%. *Results.* At 12 and 36 months, the MFMC implantation resulted in improvements of angina FC from 2.7±0.1 to 1.9±0.2 and 2.2±0.2, respectively (p<0.05), and HF FC from 2.9±0.1 to 2.4±0.1 and 2.4±0.1, respectively (p<0.05), in the majority of patients. In the first year, LV EF statistically significantly increased from 25.4±0.7% to 31.4±1.1%. The 6-min walk distance significantly increased from 215.7±11.1 m to 304.3±13.5 m, and this result remained at the achieved level for the next two years. In most cases, total indices of myocardial perfusion, which had been achieved earlier in the segments implanted with MFMCs by the 12-month follow-up, remained at 36 months postoperative. At the stage of annual follow-up, the HF mortality was 14.5; 5.4% of patients died of non-cardiac causes; and one patient had a surgery of orthotopic heart transplantation (1.8%). In 3 years, 32.7 and 7.2% of patients, respectively, died of HF and non-cardiac causes. *Conclusion.* Transendocardiac transplantation of MFMC is a safe intervention, which improves hemodynamic parameters and quality of life in a considerable proportion of IHD patients with severe HF.

Сегодня ИБС занимает одну из ведущих позиций в сердечно-сосудистой патологии, являясь главной причиной развития СН и летальности от нее. Повреждение сердечной мышцы во время острого ИМ приводит к ремоделированию полости ЛЖ и структурно-морфологическим изменениям в зоне повреждения, что, в свою очередь, способствует ухудшению сократительной способности миокарда и развитию СН. При выборе лечебной тактики у пациентов с низкой ФВ, при невозможности выполнения хирургического лечения из-за тяжести состояния, сегодня медикаментозное лечение является основным методом терапии, направленным на уменьшение явлений СН и улучшение качества жизни.

В настоящее время разрабатываются новые медицинские технологии для лечения пациентов с ИБС с тяжелой СН. В последние годы особое внимание специалистов обращено к трансплантации клеток костного мозга, как к методу потенциально перспективной терапии [1–5]. Однако результаты данных исследований основаны на небольших по количеству выборках, более масштабных исследований по оценке эффективности имплантации мононуклеарной фракции аутологичных клеток костного мозга (МФККМ) у пациентов с СН до сих пор не проводилось [5].

Основная цель настоящего исследования – это оценка непосредственных и отдаленных 3-летних результатов у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией миокарда, в лечении которых использовалась методика трансэндокардиальной имплантации МФККМ, с применением навигационной системы NOGA.

Материалы и методы

Для оценки влияния интрамиокардиального введения МФККМ было проведено исследование 55 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН, которым с целью улучшения функции сердца невозможно выполнить прямую реваскуляризацию. Критериями включения были: ИМ в анамнезе давностью 12 месяцев и более до момента включения в исследование; дефект перфузии миокарда по данным 2-этапной перфузионной сцинтиграфии (^{99m}Tc), клинические симптомы СН, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, ФВ ЛЖ менее 35% по данным ЭхоКГ. Критерии исключения: возможность прямой реваскуляризации (ангиопластика со стентированием и/или аорто-коронарное шунтирование), стеноз аортального клапана или его протезирование, предшествующее хирургическое ремоделирование ЛЖ или ресинхронизирующая терапия, ранее имплантированный электрокардиостимулятор (ЭКС), онкология, тяжелая ренальная или печеночная дисфункция.

Пациентам выполнялось интрамиокардиальное введение МФККМ, также они получали современную терапию СН.

Первичной конечной точкой исследования была оценка эффективности интрамиокардиального введения МФККМ по данным двухэтапной сцинтиографиии миокарда через 6, 12 и 36 месяцев. Вторичные конечные точки включали: безопасность интрамиокардиального введения МФККМ, оценку качества жизни, ФК стенокардии, ФК СН по NYHA, функции ЛЖ (по результатам ЭхоКГ), возникновение жизнеугрожающих аритмий, а также выживаемость и изменение вольтажной карты ЛЖ, оцениваемой при эндокардиальном картировании с помощью навигационной системы NOGA.

Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в нем.

Первоначальное клиническое обследование включало в себя: определение класса стенокардии напряжения (согласно Канадской классификации) и качества жизни (Миннесотский опросник). Все пациенты выполнили 6-мин тест ходьбы, всем проведены 24-часовое Холтеровское мониторирование, ЭхоКГ и сцинтиография для оценки перфузии миокарда, а также лабораторные анализы (общий и биохимический анализы крови с определением уровня С-реактивного белка, креатинкиназы, сывороточного тропонина Т. Указанные выше обследования проводились также через 6, 12 и 36 месяцев после начала исследования и были дополнены электроанатомическим картированием ЛЖ с помощью навигационной системы NOGA.

МФККМ получали двумя методами:

1. У пациентов в день процедуры имплантации клеток костный мозг аспирировался из гребня подвздошной кости под местной анестезией по стандартной методике. Мононуклеарные клетки костного мозга изолировались путем центрифугирования на градиенте плотности Ficoll (1.077; Ficoll-Plaque Plus, Amersham Pharmacia Biotech). Затем были проведены три пошаговых отмывки, клетки ресуспензировались в гепаринизированном физиологическом растворе для дальнейшего использования.
2. Рекомбинантный человеческий G-CSF (Grasalva, Израиль) вводился подкожно в дозе 3,3–5,0 мкг/кг веса в сутки – всего 5 инъекций. До и после мобилизации G-CSF у пациентов забиралась венозная кровь. На 6-е сутки пациентам проводилась процедура аппаратного цитофереза на сепараторе клеток крови (Haemonetics MCS+, США). Использовалась программа PBSC (получение периферических стволовых клеток), параметры циркуляции и рециркуляции (recirculation №2, recirc ratio ⅓). Моноклональные клетки (МНК) из сепарированной крови выделяли на градиенте плотности

ISSN 1728–4724. Сердце: журнал для практикующих врачей. Том 14, №1, 2015 г.

фиколла/верографина (ρ=1,078 г/л), дважды отмывали в забуференном физиологическом растворе (ЗФР), подсчитывали количество.

Жизнеспособность клеток тестировалась трепановым синим (метод исключения) и достигала более чем 98% для каждого трансплантата. Среднее значение введенных каждому пациенту МФККМ клеток составляло $41\pm16\times10^6$. Фракция CD34/CD45-позитивных клеток составляла 2,5±1,6%.

Электроанатомическое картирование пациентам осуществлялось через бедренную артерию посредством 7-Fr NOGA Star катетера (Biosense–Webster) с использованием нефлюороскопического картирования ЛЖ с помощью системы NOGA. Зоны с униполярным вольтажом (UV) <6,9 mV отражали области, где произошел инфаркт (6), проводилась корреляция с зонами дефектов перфузии, выявленными по данным 2-этапной перфузионной сцинтиграфии миокарда. Эти зоны включали в себя ишемизированный, но жизнеспособный миокард (униполярный вольтаж ≥6,9 mV, биполярный вольтаж ≥1,5 mV) [6–10]. Непосредственно перед введением катетер устанавливали перпендикулярно к эндокарду, в зоне интереса. При достижении оптимальных параметров контакта с эндокардом инъекционная игла выдвигалась из кончика катетера (до момента введения катетера длина иглы регулировалась для достижения безопасного размера). Возникновение желудочковой экстрасистолы во время инъекции свидетельствовало о хорошем контакте с эндокардом ЛЖ. В периинфарктную зону выполнялось по 10 интрамиокардиальных инъекций (приблизительно по 0,2 мл каждая). Повторное электроанатомическое картирование проводилось через 6, 12 и 36 месяцев после имплантации МФККМ.

Общая длительность процедуры (картирование и введение клеток) в среднем составляла 59±19 мин, продолжительность флюороскопии – 11±6 мин. Среднее количество точек, необходимое для построения 3D реконструкции эндокардиальной поверхности ЛЖ, составило 90±22 точек. В каждый ишемизированный сегмент у каждого пациента вводилось по 10 инъекций клеток объемом 0,2 мл.

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (SPECT-визуализация) с использованием 500 MBq technetium-99m tetrofosmin проводилась в соответствии с двухдневным протоколом (покой–нагрузка). Фармакологический стресс с внутривенным введением аденозина (0,14 мг/кг/мин в течение 6 мин) был использован для создания стресс-дефектов. Процедура проводилась до имплантации МФККМ, через 6, 12 и 36 месяцев после введения. Интерпретация изображений выполнялась двумя независимыми докторами. Была использована полуколичественная 20-сегментарная балльная система со шкалой в баллах от 0 до 4 (0 – нормальная активность, 4 – нет активности). Эти баллы складывались, давая суммарные значения при покое и стрессе [11].

Статистический анализ представлен средними значениями для продолжительных параметров или как числа/проценты для параметров категорий. Продолжительные переменные сопоставлялись с использованием метода ANOVA; Т-теста и Wilcoxon–Mann–Whitney теста. Переменные категории сравнивались по χ-критерию Пирсона и критерию Фишера. Для определения независимых соответствий применялся метод многофакторной логистической регрессии. Величина $p<0,05$ считалась статистически значимой.

Результаты и обсуждение

Оценивая такие показатели, как осложнения и выживаемость, стоит отметить, что ни один из 55 пациентов не имел интраоперационных осложнений. В раннем послеоперационном периоде, согласно результатам ЭхоКГ в динамике, данных за травматическое повреждение ЛЖ не было. Лабораторные показатели активности креатинкиназы, время накопления и пиковый уровень тропонина Т оставались неизменными. По результатам 24-часового Холтеровского ЭКГ мониторинга, проведенного через 6, 12 и 36 месяцев после процедуры, нарушений ритма сердца зарегистрировано не было. Все пациенты были выписаны из стационара на 3–5-е сутки.

За полгода наблюдения смертность от СН составила 5,4% (3 пациента), еще 1 (1,8%) больной умер от внесердечных причин. После 12 месяцев летальность от вышеуказанных причин составила соответственно 14,5% (8 пациентов) и 5,4% (3 пациента), еще 1 (1,8%) больному выполнена операция ортотопической трансплантации сердца, а через 36 месяцев от СН умерли 32,7% (18 пациентов) и 7,2% (4 пациента) больных умерли от внесердечных причин.

Анализ клинических данных показал, что у пациентов после выполнения имплантации МФККМ, ФК стенокардии достоверно снизился (с 2,7±0,1 в начале исследования до 1,9±0,1 через 6 и 12 месяцев), ($p<0,05$). Через 36 месяцев отмечалось небольшое увеличение ФК стенокардии до 2,2±0,2. Расстояние, пройденное пациентами при проведении 6-мин теста ходьбы, после имплантации МФККМ значительно возросло: с исходных 216±11 м до 297±12 м во время проведения 6-месячного контроля и до 304±14 м на этапе 12 месяцев ($p<0,05$). Через 36 месяцев отмечалось небольшое снижение данного показателя до 281±14 м. Класс СН снизился с 2,9±0,1 в начале исследования до 2,4±0,1 через 6 и 12 месяцев и стабилизировался на уровне 2,5±0,1 во время проведения 36-месячного контроля ($p<0,05$).

Таблица 1. Клинико-функциональные показатели у обследованных пациентов, M±m

Показатель	Исходно (n=55)	6 месяцев наблюдения (n=51)	1 год наблюдения (n=43)	3 года наблюдения (n=32)
Стенокардия ФК	2,7±0,1	1,9±0,1*	1,9±0,1*	2,2±0,2*
ФК СН	2,9±0,1	2,4±0,1*	2,4±0,1*	2,5±0,1*
ФВ ЛЖ, %	25,4±0,7	30,0 ±0,1	31,4 ±1,1	31,6±1,1
КДО ЛЖ мл	242,7±9,0	227,5±8,2*	215,9±9,4*	210,5±10,8*
КСО ЛЖ мл	179,1±0,2	162,6±8,2*	154,6±7,4*	145,6±8,7*
6-мин тест, м	215,7±11,1	297,6±12,2	304,3±13,5*	281,1±13,5*

* – p<0,05 относительно исходных данных

Таблица 2. Данные сцинтиграфии миокарда у обследованных пациентов в баллах (M±m)

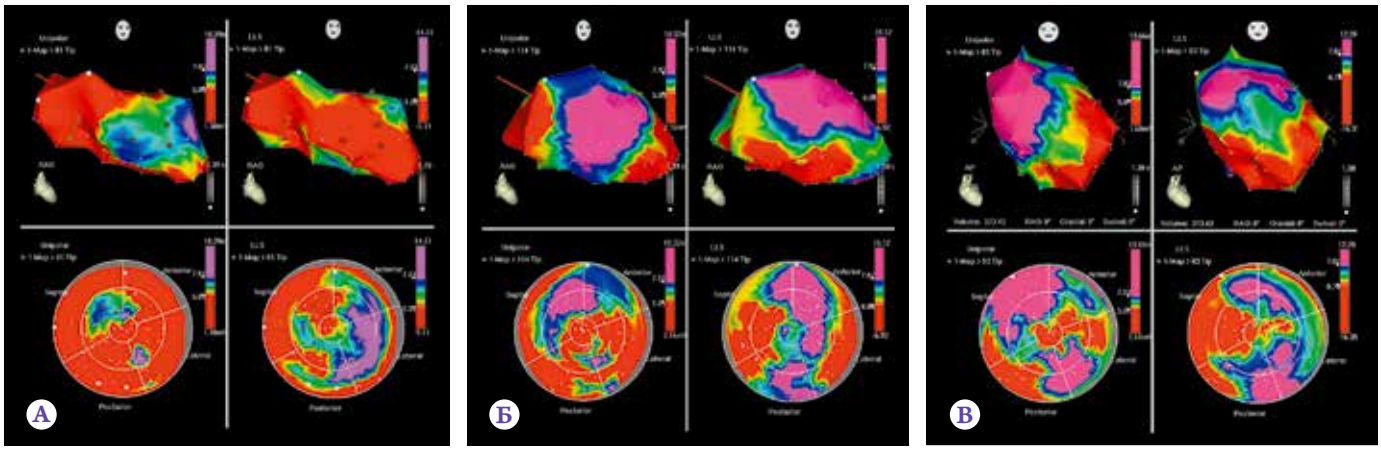
Этап исследования	Суммарный индекс перфузии миокарда		
	В покое	В ходе нагрузки	Разница показателей
Исходно	28,6±1,5	31,3±1,6	–3,3±0,1
1 год после лечения	25,4±1,3	27,1±1,4	–1,7±0,1
3 года после лечения	26,8±2,7	29,4±2,1	–2,5±0,6

Функция ЛЖ в целом также улучшилась на всех этапах контроля. Фракция выброса ЛЖ увеличилась в среднем от исходной 25,4±0,7% до 31,6±1,1% через 36 месяцев (p<0,05), (табл. 1). Конечно-диастолический размер и ударный объем ЛЖ оставались практически неизменными. Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы статистически значимо снизились от исходных 242,7±9,0 мл и 179,1±7,7 мл до 210,5±10,8 мл и 145,6±8,7 мл соответственно через 36 месяцев (p<0,05).

Суммарный индекс перфузии в покое улучшился в течение 6 мес (с 28,6±1,5 до 25,4±1,3) и остался практически неизменным через 36 мес (26,8±2,7; p=0,02). В ходе нагрузки также отмечалась практически одинаковая с результатами в покое тенденция (исходно – 31,3±1,6, 6 месяцев – 27,1±1,4, и 29,4±2,1 через 12 мес) с ее сохранением через 36 мес (p=0,01), (табл. 2).

Электроанатомическое картирование ЛЖ проводилось пациентам через 6, 12 и 36 мес. На всех контрольных этапах его проведения общее число точек и их распределение (число точек в сегменте) незначительно отличалось от первоначального картирования. Общий униполярный вольтаж (UV) увеличился от исходного 9,1±2,4 mV до 14,2±3,2 через 12 мес (p=0,03), в основном за счет увеличенного вольтажа в тех сегментах, в которые была имплантирована МФККМ (5,6±1,2 mV исходно и 11,2±2,1 mV через 12 мес; p=0,006), и в дальнейшем наблюдался незначительный рост данных показателей в течение 36 мес (рис. 1А, Б, В). В тех сегментах, в которые МФККМ не вводилась, униполярный вольтаж оставался практически неизменным на протяжении 36 мес (14,3±3,2 mV и 15,6±2,8 mV; p=0,2).

Целью данного исследования была оценка результатов 3-летнего исследования влияния трансэндокардиальной имплантации МФККМ на клиническое состояние больных ИБС с тяжелой СН. Были получены следующие результаты: трансэндокардиальное введение аутологичных клеток костного мозга пациентам с хронической ИБС и выраженной дисфункцией ЛЖ хорошо переносится пациентами и не вызывает интраоперационных осложнений; у большинства пациентов наблюдается улучшение функции ЛЖ, а также снижение ангинальных симптомов. Значительно меньшее число пациентов, получивших инъекции клеток, нуждается в повторной госпитализации для лечения декомпенсированной СН. Имплантация МФККМ способствует улучшению миокардиальной перфузии в ишемизированных сегментах и не способствует увеличению рубцовой зоны.



(А) – до начала лечения, отмечается зона нарушения перфузии (красный цвет) на фоне миокарда с нормальной перфузией (сиреневый цвет); (Б) – через 12 мес., (В) – через 36 мес. после лечения, улучшение перфузии миокарда в ранее нарушенных участках (уменьшение зоны красного цвета).

Рисунок 1. Данные электрофизиологического исследования миокарда пациента Ш., 59 лет.

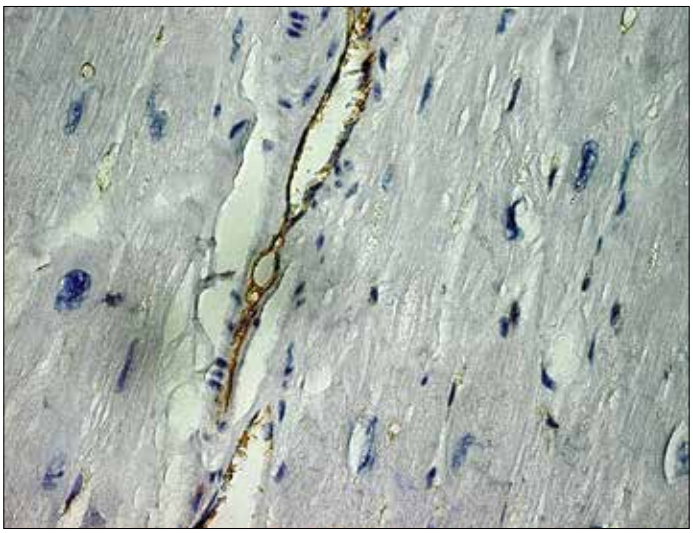


Рисунок 2. Миокард левого желудочка. Очаги скопления кровеносных сосудов малого диаметра с позитивным окрашиванием эндотелиальной выстилки на CD31 (увеличение ×400).

Однако не у всех пациентов наблюдался положительный эффект от имплантации МФККМ. Были случаи, когда ФК стенокардии снижался, качество жизни улучшалось, но увеличение миокардиальной перфузии, оцененной с помощью SPECT, было недостоверно. Не у всех пациентов было отмечено увеличение ФВ, несмотря на снижение ФК СН по NYHA. У некоторых больных улучшение качества жизни было основным проявлением эффекта лечения. В совокупности данные результаты указывают на необходимость более глубокого изучения механизма влияния клеточной трансплантации в миокард. Возможно, полученные результаты исследования связаны с активацией ангиогенеза клетками костного мозга из-за продукции ангиогенных цитокинов и апрегуляции экспрессии эндогенных цитокинов, приводящих к увеличению миокардиальной перфузии и функции [12]. На это же указывают и результаты проведенного нами морфологического исследования миокарда пациента с трехлетним анамнезом после имплантации МФККМ, который умер от внесердечных причин в первые часы после проведенной операции ортотопической трансплантации сердца. Позитивное окрашивание эндотелиальной выстилки на CD31 при проведении иммуногистохимического исследования показало, что на фоне участков кардиосклероза в миокарде ЛЖ выделяются очаги скопления кровеносных сосудов малого диаметра (рис. 2).

Клиническое состояние пациентов, включенных в данное исследование, оценивалось как тяжелое. Учитывая полученные данные коронарографии, пациентам было отказано в прямой реваскуляризации из-за диффузного поражения коронарного русла и угрозы фатальных осложнений. Таким пациентам проводится медикаментозная терапия, которая, несмотря на все успехи современной

- Стабильный контроль АД в течение суток
- Профилактика сердечно-сосудистых осложнений
- Новая форма, растворимая во рту, для молодых, активных пациентов

Состав*. Престариум® А 2,5 мг, 5 мг, 10 мг: таблетки, покрытые пленочной оболочкой/диспергируемые в полости рта, содержащие каждая 2,5 мг, 5 мг, 10 мг периндоприла аргинина. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению*.** Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность. Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом) у пациентов, перенесших инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Стабильная ИБС: снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной ИБС. **Способ применения и дозы*.** Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, утром, перед приемом пищи. Престариум® А таблетки, диспергируемые в полости рта: таблетку следует положить на язык и, после того как она распадется на поверхности языка, проглотить ее со слюной. *Артериальная гипертензия:* рекомендуемая начальная доза – 5 мг один раз в сутки. Через месяц после начала терапии можно увеличить дозу препарата до 10 мг 1 раз в сутки. При невозможности отменить диуретики необходимо контролировать функции почек и содержание калия в сыворотке крови. Рекомендуемая начальная доза для пациентов с выраженной активностью системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. У больных пожилого возраста лечение следует начинать с дозы 2,5 мг в сутки. При необходимости через месяц после начала терапии дозу можно увеличить до 5 мг в сутки, а затем до максимальной дозы – 10 мг в сутки. *Сердечная недостаточность:* рекомендуется начинать под тщательным медицинским наблюдением в дозе 2,5 мг 1 раз в день, утром. В зависимости от переносимости и ответа на терапию через две недели лечения доза препарата может быть повышена до 5 мг 1 раз в день. *Профилактика повторного инсульта (комбинированная терапия с индапамидом):* у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями в анамнезе терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 2,5 мг в течение первых двух недель до введения индапамида. *ИБС:* снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию, терапию препаратом Престариум® А следует начинать с дозы 5 мг 1 раз в день в течение двух недель. Через 2 недели, при хорошей переносимости препарата и с учетом состояния функции почек, доза может быть увеличена до 10 мг 1 раз в сутки. *Пожилым пациентам* следует начинать терапию с дозы 2,5 мг 1 раз в день в течение одной недели, затем по 5 мг один раз в день в течение следующей недели перед увеличением дозы до 10 мг 1 раз в день. *Подбор доз при почечной недостаточности.* Рекомендуется следующий режим дозирования: КК≥60: 5 мг/сут, 30<КК<60: 2,5 мг/сут, 15<КК<30: 2,5 мг через день, больные на гемодиализе: КК<15: 2,5 мг в день диализа. *Возраст до 18 лет:* противопоказан. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, а также к другим ингибиторам АПФ; ангионевротический отек в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ; наследственный/идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания; одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73м²). **Особые указания*.** *Повышенная чувствительность/ангионевротический отек:* при появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. *Гемодиализ:* следует избегать назначения ингибиторов АПФ при использовании высокопроточных мембран (например, AN69®). *Анафилактоидные реакции* при проведении афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) или при проведении десенсибилизации: следует временно прекратить терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой. *Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия:* с осторожностью следует применять Престариум® А у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида. Таким пациентам рекомендуется периодически контролировать содержание лейкоцитов в крови. *Беременность:* при планировании беременности или при ее наступлении следует немедленно прекратить прием препарата и при необходимости назначить другую гипотензивную терапию. *Артериальная гипотензия:* у пациентов с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии (со сниженным ОЦК, что может отмечаться на фоне терапии диуретиками, при соблюдении строгой бессолевой диеты, гемодиализе, диарее и рвоте, а также у пациентов с тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина) и у пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями необходимо тщательно контролировать АД, функцию почек и содержание калия в сыворотке крови. Преходящая артериальная гипотензия не является препятствием для дальнейшего приема препарата. После восстановления ОЦК и АД лечение может быть продолжено. *Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия:* с осторожностью. *ИБС:* снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, ранее перенесших инфаркт миокарда и/или коронарную реваскуляризацию. При развитии нестабильной стенокардии в течение первого месяца терапии следует оценить преимущества и риск до продолжения терапии. *Нарушение функции почек:* необходим регулярный контроль концентрации креатинина и калия в сыворотке крови. Лечение пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий, стенозом артерии единственной почки или с наличием реноваскулярной гипертензии начинают под тщательным медицинским наблюдением с применением низких доз препарата и дальнейшим адекватным подбором доз. *Нарушение функции печени:* при появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов следует прекратить прием препарата. *Этнические различия:* у пациентов негроидной расы Престариум® А менее эффективен в отношении снижения АД и риск развития ангионевротического отека более высок. *Упорный сухой кашель. Хирургическое вмешательство/общая анестезия:* прием препарата Престариум® А нужно прекратить за сутки до хирургического вмешательства. *Гиперкалиемия:* лечение должно проводиться с осторожностью на фоне регулярного контроля содержания калия в сыворотке крови при почечной недостаточности, снижении функции почек, возрасте старше 70 лет, сахарном диабете, дегидратации, острой сердечной недостаточности, метаболическом ацидозе, одновременном приеме калийсберегающих диуретиков, пищевых добавок/препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли. *Пациенты с сахарным диабетом:* в течение первого месяца терапии необходимо регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. *Трансплантация почки:* данные о применении препарата у пациентов после трансплантации почки отсутствуют. *Дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкоза-галактозной мальабсорбции:* противопоказан к применению. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** *Противопоказано сочетание с:* Алискиреном (у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек). *Не рекомендуется одновременное применение с:* Алискиреном (у пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушений функции почек), антагонистами рецепторов ангиотензина II, Эстрамустином, калийсберегающими диуретиками или препаратами калия, калийсодержащими продуктами и пищевыми добавками, препаратами лития. *С особой осторожностью:* гипогликемические средства (инсулин, гипогликемические средства для приема внутрь), Баклофен, калийнесберегающие диуретики, калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту (аспирин) ≥3 г/сутки. *С определенной осторожностью:* гипотензивные препараты, вазодилататоры, глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин), трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики) и средства для общей анестезии, симпатомиметики, препараты золота. *Лекарственные средства, вызывающие гиперкалиемию:* алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарин, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм. **Беременность и период кормления грудью*.** Не рекомендуется в I триместре беременности и в период кормления грудью. Противопоказан во II и III триместрах беременности. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*:** с осторожностью, в связи с опасностью развития артериальной гипотензии и головокружения. **Побочные эффекты*.** *Часто:* кашель, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, нарушение вкуса, диарея, запор, диспепсия, кожная сыпь, кожный зуд, сыпь, парестезия, головная боль, вертиго, астения, головокружение, шум в ушах, чрезмерное снижение АД, нарушения зрения, спазмы мышц. *Нечасто:* эозинофилия, гипогликемия, гипонатриемия, лабильность настроения, нарушения сна, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, крапивница, ангионевротический отек лица, губ, верхних и нижних конечностей, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, фотосенсибилизация, пузырчатка, повышенное потоотделение, артралгия, миалгия, почечная недостаточность, эректильная дисфункция, боль в грудной клетке, периферические отеки*, слабость, лихорадка, падения, повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. *Редко:* повышение активности «печеночных» трансаминаз и билирубина в сыворотке крови. *Очень редко:* агранулоцитоз или панцитопения, снижение гемоглобина и гематокрита, тромбоцитопения, лейкопения/нейтропения, гемолитическая анемия у пациентов с врожденным дефицитом глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, спутанность сознания, нарушения сердечного ритма, стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт, эозинофильная пневмония, ринит, панкреатит, гепатит (холестатический или цитолитический), мультиформная эритема, острая почечная недостаточность. **Передозировка*. Свойства*.** Периндоприл представляет собой ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). Ангиотензинпревращающий фермент, или кининаза, является экзопептидазой, которая осуществляет как превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II, так и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида. Периндоприл уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, что приводит к снижению артериального давления. **Форма выпуска*.** *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.* Таблетки по 2,5 мг, 10 мг: по 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Таблетки по 5,0 мг: по 14 и 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. При расфасовке (упаковке)/производстве на ООО «Сердикс», Россия. *Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг.* Таблетки по 5,0 мг: по 14 и 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. Таблетки по 10 мг: по 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. *Упаковка для стационаров:* по 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия. По 30 флаконов по 30 таблеток в картонном поддоне для флаконов с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную с контролем первого вскрытия. *Таблетки, диспергируемые в полости рта, 2,5 мг, 5 мг и 10 мг.* По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель. По 1 флакону по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.
Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция). 115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3, тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01. www.servier.ru.
Регистрационные номера: ЛСР-000257/08, ЛП-001805.
*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.
На правах рекламы

SERVIER

фармакологии, не способна полностью корригировать миокардиальную дисфункцию. Как следствие, возрастает частота повторных госпитализаций. Возможности трансплантации сердца значительно ограничены нехваткой доноров, высоким риском. Клеточная терапия открывает новые возможности в лечении тяжелой категории пациентов с ИБС [13, 14].

Клинические исследования Perin с соавт. [3, 4] подтвердили, что трансэндокардиальная имплантация клеток уменьшает проявления СН и симптомы стенокардии, а также улучшает функцию ЛЖ. Положительный эффект клеточной терапии может удерживаться в течение 12 мес [15–18], а по нашим данным этот временной показатель может достигать и 36 мес. Тем не менее проведенные ранее исследования имели ряд серьезных недостатков, таких как малое число пациентов, короткий период наблюдения, недостаток рандомизации; в то время как мы пытались компенсировать эти недостатки и получили обнадеживающие результаты. И хотя большинство клинических данных (электроанатомическое картирование, функция ЛЖ и миокардиальная перфузия) были проанализированы двумя независимыми исследователями, нельзя полностью исключить позитивный эффект плацебо, что явилось некоторым ограничением нашего исследования.

Картирование NOGA может использоваться для оптимизации применения клеточной терапии в клинической практике. Точное электрическое и механическое картирование позволяет выбрать лучшее место для введения стволовых клеток, благодаря чему может достигаться максимальный положительный эффект клеточной терапии. Повторное NOGA картирование в рамках данного исследования выявило улучшение электрической функции и сократимости миокарда, причем не только в местах введения клеток, но также и в смежных зонах.

В заключение стоит отметить, что трансэндокардиальная имплантация МФККМ пациентам с ИБС и выраженной дисфункцией ЛЖ является безопасным методом ми улучшает клинические данные и прогноз. Введение клеток в ишемизированные сегменты улучшает перфузию без индукции дополнительных рубцовых зон. К сожалению, в настоящее время не существует другой альтернативы для адекватной терапии пациентов с проявлениями СН, которая давала бы минимальное число негативных эффектов и в то же время обеспечивала бы пациентам вполне реальный шанс на положительный эффект терапии. Использование клеточных технологий позволяет у большинства тяжелых пациентов с ИБС уменьшить выраженность явлений СН, стабилизировать состояние, уменьшить частоту повторных госпитализаций, а в ряде случаев дождаться операции трансплантации сердца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tse HF, Kwong YL, Chan JK et al. Angiogenesis in ischemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. Lancet. 2003 Jan 4;361 (9351:47–9.
2. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41 (10):1721–4.
3. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al. Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. Circulation. 2003 May 13;107 (18):2294–302.
4. Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al. Improved exercise capacity and ischemia 6 and 12 months after transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells for ischemic cardiomyopathy. Circulation. 2004 Sep 14;110 (11 Suppl 1):II213–8.
5. Beeres SL, Bax JJ, Dibbets P et al. Effect of intramyocardial injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells on perfusion, function, and viability in patients with drug-refractory chronic ischemia. J Nucl Med. 2006 Apr;47 (4):574–80.
6. Perin EC, Silva GV, Sarmento-Leite R et al. Assessing myocardial viability and infarct transmurality with left ventricular electromechanical mapping in patients with stable coronary artery disease: validation by delayed-enhancement magnetic resonance imaging. Circulation. 2002 Aug 20;106 (8):957–61.
7. Wrobleski D, Houghtaling C, Josephson ME et al. Use of electrogram characteristics during sinus rhythm to delineate the endocardial scar in a porcine model of healed myocardial infarction. J Cardiovasc Electrophysiol. 2003 May;14 (5):524–9.
8. Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD, Zado E. Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic andnonischemic cardiomyopathy. Circulation. 2000 Mar 21;101 (11):1288–96.
9. Ben-Haim SA, Osadchy D, Schuster I et al. Nonfluoroscopic, in vivo navigation and mapping technology. Nat Med. 1996 Dec;2 (12):1393–5.
10. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. Circulation. 1997 Mar 18;95 (6):1611–22.
11. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 1995 Sep;26 (3):639–47.
12. Liu Y, Guo J, Zhang P et al. Bone marrow mononuclear cell transplantation into heart elevates the expression of angiogenic factors. Microvasc Res. 2004 Nov;68 (3):156–60.
13. Orlic D, Hill JM, Arai AE. Stem cells for myocardial regeneration. Circ Res. 2002 Dec;91 (12):1092–102.
14. Silva GV, Perin EC, Dohmann HF et al. Catheter-based transendocardial delivery of autologous bone-marrow-derived mononuclear cells in patients listed for heart transplantation. Tex Heart Inst J. 2004;31 (3):214–9.
15. Dohmann HF, Silva SA, Souza AL et al. Bone-marrow mononuclear cell therapy of severe ischemic heart failure. C R Biol. 2007 Jun-Jul;330 (6-7):543–9.
16. Fuchs S, Satler LF, Kornowski R et al. Catheter-based autologous bone marrow myocardial injection in no-option patients with advanced coronary artery disease: a feasibility study. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41 (10):1721–4.
17. Fuchs S, Kornowski R, Weisz G et al. Safety and feasibility of transendocardial autologous bone-marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. Am J Cardiol. 2006 Mar 15;97 (6):823–9.
18. Tse HF, Kwong YL, Chan JK et al. Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. Lancet. 2003 Jan 4;361 (9351):47–9.

Материал поступил в редакцию 23/10/2014

Синькова М. Н.[1], Исаков Л. К.[1], Ватутин М. К.[1], Пепеляева Т. В.[2], Тарасов Н. И.[1], Тепляков А. Т.[3]
[1] – ГБОУ ВПО «КемГМА» МЗ РФ, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
[2] – ФКУЗ «МСЧ МВД РФ по Кемеровской области», 650099, Кемерово, ул. Кузбасская, д. 10а
[3] – ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а

Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным сердечной недостаточностью

УДК 616.127–005.8–085

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, сердечная недостаточность, цитопротективная терапия

Ссылка для цитирования: Синькова М. Н., Исаков Л. К., Ватутин М. К. и др. Влияние миокардиальной цитопротекции и инотропной стимуляции на годовой прогноз у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, осложненным сердечной недостаточностью. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):25–29

Резюме

Актуальность. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о том, насколько эффективно и безопасно сочетанное применение цитопротекторов и инотропных стимуляторов в острой стадии ИМ, осложненного СН. *Цель.* Оценить влияние терапии мельдония дигидратом и левосименданом на годовой прогноз у больных ИМ, осложненным острой СН II–III класса по Killip, подвергнутых чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике. *Материалы и методы.* В исследование включено 130 больных ИМ с подъемом ST, с наличием СН Killip II–III, поступивших в первые 12 часов от начала заболевания. Больные рандомизировались в четыре группы. Группа А – пациенты, получавшие стандартную комплексную терапию, группа В – пациенты, получавшие стандартную терапию и терапию мельдония дигидратом, группа С – пациенты, получавшие стандартную терапию и терапию левосименданом, группа D – пациенты. получавшие стандартную терапию, терапию мельдония дигидратом, терапию левосименданом. *Результаты.* В группе D к концу 12 мес наблюдения отмечено увеличение ФВ ЛЖ, снижение частоты реинфарктов, повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием ИБС и СН. *Заключение.* Комбинированное применение мельдония дигидрата и левосимендана приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики и улучшает годовой прогноз.

Sinkova M. N.[1], Isakov L. K.[1], Vatutin M. K.[1], Pepelyaeva T. V.[2], Tarasov N. I.[1], Teplyakov A. T.[3]
[1] – State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, "Kemerovo State Medical Academy" of the RF Ministry of Health Care, Voroshilova 22a, Kemerovo 650029
[2] – Federal Government Institution of Health Care, "Medical Sanitary Unit of the RF Ministry of Internal Affairs for the Kemerovo Region", Kuzbasskaya 10a, Kemerovo 650099
[3] – Federal State Budgetary Institution, "Research Institute of Cardiology" at the Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Kievskaya 111a, Tomsk 634012

Effects of myocardial cytoprotection and inotropic stimulation on one-year prediction in patients with ST segment elevation myocardial infarction complicated with heart failure

Keywords: ST-segment elevation myocardial infarction, heart failure, cytoprotective therapy

For citation: Sinkova M. N., Isakov L. K., Vatutin M. K. et al. Effects of myocardial cytoprotection and inotropic stimulation on one-year prediction in patients with ST segment elevation myocardial infarction complicated with heart failure. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):25–29

Summary

Background. Convincing evidence for efficacy and safety of the cytoprotector and inotropic stimulator combination treatment in acute MI complicated with HF is presently unavailable. *Aim.* To evaluate the effect of meldonium dihydrate and levosimendan on the one-year prediction in patients with MI complicated with Killip class II–III acute HF, after transcutaneous transluminal coronary angioplasty. *Materials and methods.* The study included 130 patients with ST segment elevation MI and Killip class II–III HF who were admitted within the first 12 hours of the disease onset. Patients were randomized to four groups. Group A consisted of patients receiving a standard multimodality therapy; Group B included patients receiving the standard therapy plus the meldonium dehydrate treatment. Group C consisted of patients receiving the standard therapy plus the levosimendan treatment. Group D received the standard therapy plus the meldonium dehydrate treatment and the levosimendan treatment. *Results.* In Group D at the end of 12-months follow-up, LV EF was increased, the reinfarction rate was decreased, and the rate of readmission for progression of IHD and HF was decreased. *Conclusion.* The combination treatment with meldonium dehydrate and levosimendan improved both intracardiac hemodynamics and the one-year prediction.

За минувшие три десятилетия представления врачей о диагностике и лечении ИМ претерпели кардинальные изменения. Совершенно очевидно, что одной из основных стратегических целей ИМ является ранняя реперфузия миокарда или коронарная реваскуляризация, а также предотвращение дальнейшего тромбообразования. Приоритетным направлением в лечении ИБС, в частности, ИМ остается улучшение прогноза путем профилактики [1]. Эти цели достигаются осуществлением мероприятий по изменению образа жизни, использованием инвазивных и фармакологических вмешательств. Приблизительно у 30% больных, перенесших ИМ, развивается СН. Прогноз у таких больных неблагоприятный. Летальность достигает 50% в течение первого года. Почти у половины больных с клиническими признаками СН, ФВ ЛЖ не достигает 40%, что является прогностически неблагоприятным фактором в развитии ИБС [2]. Своевременное и рациональное назначение коронароактивных препаратов, дезагрегантов, гиполипидемической терапии позволяет существенно улучшить результаты восстановительного лечения и оптимизировать прогноз больных острыми формами ИБС [3]. В лечении ИМ и предупреждении его осложнений имеется ряд нерешенных, порой противоречивых вопросов [4]. В последнее время усилился интерес к использованию препаратов с цитопротективным эффектом, увеличению доз статинов, применению ω-3 полиненасыщенных жирных кислот. В настоящее время доказано отсутствие эффекта поляризующей смеси, солей магния для профилактики аритмий, однако зачастую практические врачи все же используют эти средства в лечении ИМ. Остается актуальным вопрос об использовании антикоагулянтов, как прямых, так и непрямых, продолжительности их применения и дозировках [5].

Перспективным направлением современной кардиологии является поиск и применение лекарственных препаратов, позволяющих сохранить жизнеспособный миокард в зоне инфаркта. В настоящее время отсутствуют убедительные данные о том, насколько эффективно и безопасно сочетанное применение цитопротекторов и инотропных стимуляторов в острой стадии ИМ, осложненного СН.

Поэтому, хотя в арсенале врачей и имеется большое количество лекарственных препаратов для лечения и профилактики ИМ, выбор правильной тактики лечения как после инвазивных вмешательств, так и без них, остается весьма сложным.

Цель исследования – оценить влияние терапии цитопротектором мельдония дигидратом и инотропным стимулятором левосименданом на годовой прогноз у больных ИМ, осложненным острой СН II–III класса по Killip, подвергнутых чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике (ЧТКА).

Материалы и методы

В исследование было включено 130 больных (50 женщин, 80 мужчин), в возрасте от 43 до 75 лет, ИМ с подъемом ST, с наличием СН Killip II–III, поступивших в первые 12 часов от начала заболевания в отделение острой коронарной патологии Кемеровского кардиологического диспансера. К критериям включения относились: пациенты с острым ИМ, осложненным СН II–III класса по Killip, выжившие в течение первых 3-х суток с момента госпитализации, проведение ЧТКА симптом-зависимой коронарной артерии (СЗКА) в первые 12 часов от ИМ, ФВ по данным ЭхоКГ <40%, возраст от 40 до 75 лет включительно, отсутствие психических заболеваний в анамнезе, при наличии сопутствующих хронических заболеваний – фаза ремиссии, подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: признаки кардиогенного шока на момент госпитализации, серьезная сопутствующая патология, требующая медикаментозной коррекции (острые и хронические заболевания легких, тяжелое течение СД, печеночная и почечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения, перенесенное в течение предыдущих 6 месяцев, психические и моторные нарушения, онкологические заболевания), невозможность последующего наблюдения.

До включения в исследование все пациенты получали традиционную медикаментозную терапию, включавшую комбинацию β-АБ и иАПФ, диуретики, АСа$^{2+}$, статины, нитраты, дезагреганты до стабилизации гемодинамики. На 3-и сутки течения ИМ, после стабилизации состояния, на этапе включения в исследование, методом случайной выборки пациенты были разделены на группы. Группа А (n=36) – пациенты, получавшие стандартную комплексную терапию; группа В (n=29) – пациенты получали стандартную терапию и терапию цитопротектором мельдония дигидратом в течение 10 дней после рандомизации в виде внутривенной инфузии; группа С (n=31) – пациенты получали стандартную терапию и терапию инотропным стимулятором левосименданом на 3-и сутки ИМ в виде однократной внутривенной инфузии, группа D (n=34) – пациенты получали стандартную терапию, терапию мельдония дигидратом в течение 10 дней после рандомизации, терапию левосименданом на 3-и сутки течения ИМ, в виде однократной внутривенной инфузии. Исследуемые группы достоверно не различались по полу, возрасту, количеству ИМ в анамнезе, тяжести СН по классификации Killip, сопутствующей патологии, тяжести поражения коронарного русла (табл. 1, 2).

Этап реконвалесценции ИМ (амбулаторный–поликлинический этап) предусматривал оценку через 6 и 12 месяцев следующих показателей: клинические особенности течения постинфарктного периода; результаты теста

Таблица 1. Клинико-анамнестические и демографические данные включенных пациентов

Критерии	A (n=36)	B (n=29)	C (n=31)	D (n=34)	H	p
Возраст	68,14; 67,5; 64–71,5	65,17; 65; 59–72	68,12; 65, 64–72	67,23; 67; 64–71	0,572	0,462
Мужской пол	20 (55,56%)	18 (62,07%)	20 (64,52%)	22 (64,71%)	0,623	0,8912
Передний инфаркт	17 (47,22%)	20 (68,97%)	19 (61,29%)	18 (52,94%)	3,530	0,319
Задний инфаркт	17 (47,22%)	9 (31,03%)	11 (35,48%)	12 (35,29%)	1,977	0,577
Передне-задний инфаркт	2 (5,56%)	–	10 (3,23%)	3 (8,82%)	1,977	0,577
Killip II	16 (44,44%)	18 (62,09)	18 (58,06%)	21 (61,76%)	2,875	0,411
ПИКС	9 (25%)	7 (24,14%)	8 (25,8%)	8 (23,53%)	0,454	0,929
ОНМК	3 (8,33%)	1 (3,57%)	2 (6,45%)	4 (11,76%)	2,97	0,396
СД	9 (25%)	7 (24,13%)	8 (25,8%)	8 (23,53%)	0,727	0,867
АГ	34 (94,44%)	28 (96,55%)	30 (96,77%)	32 (94,12%)	0,419	0,936

Таблица 2. Поражение коронарных артерий >50% при поступлении (по данным экстренной КАГ)

Группа	ПНА	ОА	ВТК	ПКА
Группа A (n=36)	30 (83,33%)	16 (44,44%)	7 (19,44%)	17 (47,22%)
Группа B (n=29)	23 (79,31%)	20 (68,96%)	5 (17,24%)	19 (65,51%)
Группа C (n=32)	30 (93,75%)	17 (53,12%)	6 (18,75%)	18 (56,25%)
Группа D (n=34)	22 (64,71%)	20 (58,82%)	10 (29,41%)	21 (61,76%)
H	8,718	4,027	1,731	2,701
p	0,033	0,259	0,630	0,4400

Таблица 3. Анализ смертности в изучаемых группах на этапах наблюдения

Время	Группа A (n=36)	Группа B (n= 29)	Группа C (n=31)	Группа D (n=34)	H	p
Госпитальный период	5 (13,89%)	4 (13,79%)	2 (6,45%)	0	5,694	0,128
6 месяцев	5 (16,12%)	3 (12%)	2 (6,45%)	1 (3,13%)*	12,978	0,039
12 месяцев	8 (25,81%)	4 (16%)	2 (6,9%)*	2 (6,25%)*	8,702	0,042

* – p<0,05 в сравнении с группой стандартной терапии

6-мин ходьбы (ТШХ); ЭхоКГ контроль внутрисердечной гемодинамики.

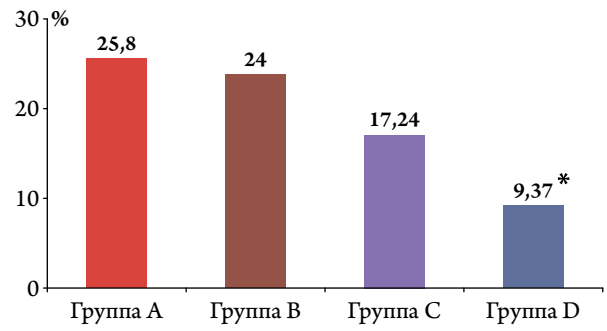
Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ STATISTICA 8.0.360.0 for Windows фирмы StatSoft, Inc. (США). Для оценки показателей до и после лечения применялись непараметрические критерии (Уилкоксона, Манна–Уитни). Дополнительно проводился анализ различия частот в трех и более группах с использованием метода Краскела–Уоллиса. Анализ различия частот в двух независимых группах велся при помощи точного критерия Фишера с двусторонней доверительной вероятностью, критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса; рассчитывали: медиану, верхний и нижний квартили [Med (25;75 pers)]. Уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Нами отмечено достоверное уменьшение смертности больных с сочетанным применением цитопротектора и левосимендана (табл. 3).

Следует отметить тенденцию к уменьшению смертности в группе B. Сходные данные получены и при анализе частоты возникновения повторных ИМ (рис. 1). Отмечено, что при сохранении достоверности в дальнейшем уменьшении частоты повторных ИМ в группе D статистической значимости подобного показателя при имеющейся тенденции к его улучшению так и не было достигнуто.

На примере 4 групп больных, перенесших ИМ, осложненный СН, нами изучена годовая частота прогрессирования стенокардии (рис. 2). В группе со стандартной



* – p<0,05 в сравнении с группой стандартной терапии

Рисунок 1. Повторный ИМ в течение 12 месяцев наблюдения

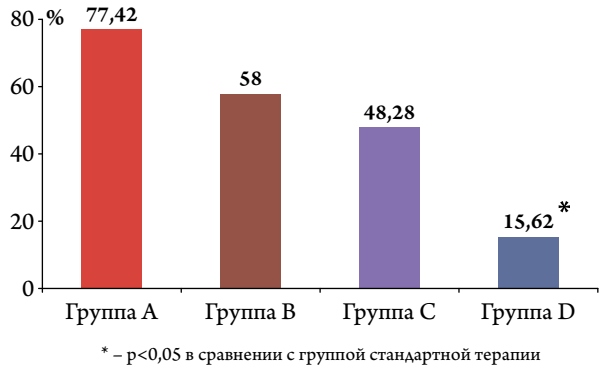


Рисунок 2. Частота прогрессирования стенокардии в течение 12 месяцев

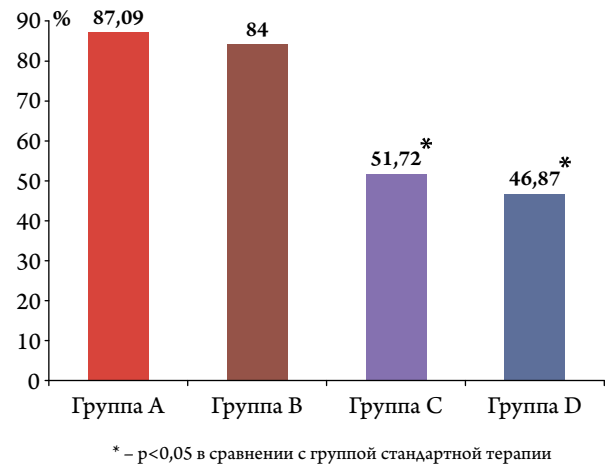


Рисунок 3. Повторные госпитализации пациентов в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ

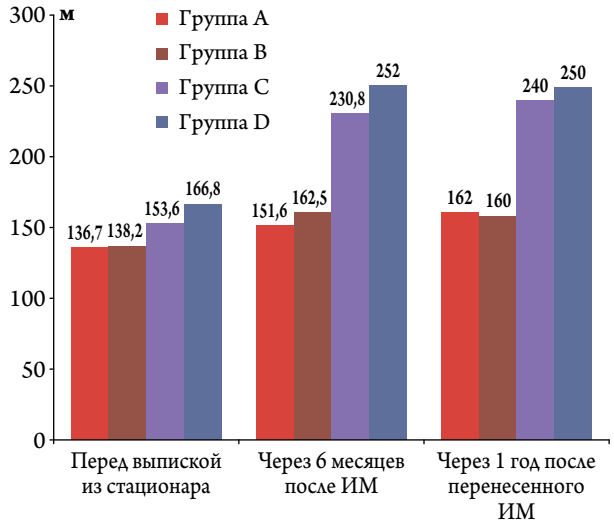


Рисунок 4. ТШХ через 12 месяцев после перенесенного ИМ

терапией прогрессирование стенокардии наблюдалось у 24 (77,42%) пациентов, в группе B (с дополнительным применением мельдония дигидрата) частота встречаемости прогрессирования стенокардии также оставалась высокой, наблюдалась у 17 пациентов, составив 58%, статистически значимого снижения встречаемости не получено (p>0,05). В группе C с применением левосимендана встречаемость прогрессирования стенокардии в течение года снизилась статистически значимо, наблюдалась у 14 больных, составив 48,28% (p=0,038). В группе D с применением комбинации стандартной терапии, мельдония дигидрата и левосимендана частота встречаемости прогрессирующей стенокардии была достоверно ниже, чем в группе стандартной терапии, сохранив таким образом достигнутую к 6-му месяцу наблюдения разницу по этому показателю (p=0,007).

Тем самым назначение дополнительных препаратов, таких как левосимендан и мельдония дигидрат, в сочетании и по раздельности, статистически значимо снижает частоту прогрессирования стенокардии у пациентов в течение первого года жизни после перенесенного ИМ, осложненного СН, однако максимальный эффект был достигнут при назначении комбинированной терапии в составе мельдония дигидрата, левосимендана и стандартной терапии. В группе со стандартным подходом к лечению ИМ 20 (64,52%) пациентов обратились за медицинской помощью в связи с декомпенсацией хронической ХСН. В группе B декомпенсация ХСН встречалась у 15 больных, составив 60%, но осталась достоверно незначимой и к концу первого года (p>0,05). В группе C с назначением левосимендана в острой стадии ИМ частота встречаемости декомпенсации ХСН статистически значимо снизилась, наблюдалась у 9 пациентов и составила 31,03% (p=0,034). При комбинированном назначении мельдония дигидрата, левосимендана и стандартной терапии в группе D данное осложнение течения ИБС наблюдалось у 9 (28,12%) пациентов, сохраняя достигнутое к 6 месяцу наблюдения статистически значимое различие с группой стандартной терапии.

Анализируя вышеизложенное, мы пришли к выводу, что, несмотря на высокую частоту декомпенсации ХСН у больных, перенесших ИМ, осложненный СН и подвергнутых ЧКВ СЗКА, назначение как левосимендана, так и мельдония дигидрата в сочетании со стандартной терапией в острой стадии ИМ снижает частоту декомпенсаций ХСН в постинфарктный период.

Сходные показатели получены и при анализе частоты повторных госпитализаций в течение года наблюдения (рис. 3): в этот период сохранялся благоприятный эффект назначения как левосимендана, так и комбинации левосимендана с мельдония дигидратом, достигнутый к 6-му месяцу наблюдения.

Анализ результатов ТШХ через 12 месяцев после перенесенного ИМ, осложненного СН, (рис. 4) выявил существенную прибавку в преодолеваемой дистанции в группе

Таблица 4. Проведение реваскуляризации миокарда в течение 1 года после перенесенного ИМ

Реваскуляризация	Группа A (n=36)	Группа B (n=29)	Группа C (n=31)	Группа D (n=34)	H	P
Плановое ЧКВ	7 (19,4%)	8 (27,59%)	7 (22,58%)	6 (17,65%)	6,021	0,111
Экстренное ЧКВ	8 (22,22%)	6 (20,6%)	4 (12,9%)	4 (11,76%)	7,61	0,055
АКШ	8 (22,22%)	4 (13,79%)	11 (3,55%)	11 (3,23%)	5,270	0,153
ЧКВ всего	15 (41,67%)	14 (48,28%)	12 (38,7%)	12 (35,29%)	6,221	0,1014

Таблица 5. Результаты ЭхоКГ через 1 год после перенесенного ИМ

Показаткль	Группа A (n=36)	Группа B (n=29)	Группа C (n=31)	Группа D (n=34)	H	p
ФВ ЛЖ (средняя; медиана; интерквартильный размах)	37,2; 37; 36–39	36,65; 36; 34–38	40,08; 40; 39–42	*40,96; 40; 38–44	26,777	0
КДО (средний; медиана; интерквартильный размах)	218; 220; 210–225	222,25; 220; 210–232,5	211,15; 210; 190–225	211,29; 210; 190–225	4,321	0,229
КСО (средний; медиана; интерквартильный размах)	117,99; 135,45; 124,7–145,1;	111,25; 133,82; 120,55–143,25	*110,06; 119; 106,4–137,6	*108,89; 112; 104,5–138,6	1,1677	0,086

* – p<0,05 в сравнении с группой стандартной терапии

C с применением левосимендана и D с применением левосимендана и мельдония дигидрата, что свидетельствует об отсутствии нивелирования положительного эффекта при применении этих препаратов в острой стадии осложненного ИМ в течение последующего года наблюдения.

Количество плановых реваскуляризаций (табл. 4) в исследуемых группах статистически значимо не различалось, что обусловлено сходной ангиографической картиной на момент включения пациентов в исследование. Экстренные ЧКВ в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ, осложненного СН, в группах C и D выполнялись реже, что и следовало ожидать после получения данных о статистически значимом снижении частоты обострений ИБС в этих группах. Учитывая стоимость выполнения таких процедур, следует говорить и об экономической эффективности применения левосимендана как отдельно, так и в комбинации с мельдония дигидратом, хотя изучение таковой и не являлось целью настоящей работы.

При анализе показателей внутрисердечной гемодинамики через 12 месяцев (табл. 5) нами определено достоверное улучшение сократимости миокарда ЛЖ и конечного систолического объема в группе D. В других группах ФВ статистически значимо не различалась. Таким образом, более высокая ФВ в группе комбинированного лечения является благоприятным прогностическим признаком у таких пациентов, что подтверждено нами и ранее при анализе неблагоприятных событий в течение 12 месяцев наблюдения.

Таким образом, комбинированное применение цитопротектора мельдония дигидрата и инотропного стимулятора левосимендана у больных, перенесших ИМ, осложненный СН II–III класса (Killip), подвергнутых ЧТКА в первые 12 часов от начала развития симптомов, улучшает годовой прогноз, способствуя снижению частоты реинфарктов, повторных госпитализаций, связанных с прогрессированием ИБС и СН. Совместное применение цитопротектора мельдония дигидрата и инотропного стимулятора левосимендана у больных, перенесших ИМ, осложненный СН, приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики, что проявляется в достоверном увеличении ФВ ЛЖ, регистрируемом спустя 12 месяцев после индексного события.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Погосова Г. В. Постстационарный этап реабилитации больных ишемической болезнью сердца. Сердце. 2005;4 (2):103–7.
2. Явелов И. С. Принципы лечения острой сердечной недостаточности. Медицина неотложных состояний.2011;1/2:171–9.
3. Мареев В. Ю., Беленков Ю. Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная недостаточность. 2002;3 (3):109–14.
4. Садовникова И. И. Кардиопротекторы. Недооцененные возможности. РМЖ. 2009;17 (18).
5. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL et al. Predicting prognosis in stable angina – results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. BMJ. 2006 Feb 4;332 (7536):262–7.

Материал поступил в редакцию 20/05/2014

Говорин А. В., Рацина Е. В., Соколова Н. А., Фетисова Н. В.
ГБОУ ВПО «ЧГМА» МЗ РФ, 672090, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, д. 39а

Содержание в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и биомаркеров коллагена у пациентов с острым трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным аневризмой

УДК 616.127–005.8–036–007

Ключевые слова: аневризма, инфаркт миокарда, матриксные металлопротеиназы, прогноз

Ссылка для цитирования: Говорин А. В., Рацина Е. В., Соколова Н. А. и др. Содержание в крови матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 и биомаркеров коллагена у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда, осложненным аневризмой. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):30–33

Резюме

Актуальность. Постинфарктная аневризма существенно усугубляет СН и повышает риск развития сердечных аритмий и тромбоэмболических осложнений. *Цель.* Изучить динамику биомаркеров синтеза (PICP) и деградации (CITP) коллагена, а также матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) при остром переднем трансмуральном ИМ, осложненном аневризмой. *Материалы и методы.* Обследовано 46 больных с острым трансмуральным передним ИМ, у которых показатели MMP-9, TIMP-1, PICP и CITP были изучены в динамике. *Результаты.* В 1–3-и сутки у больных ИМ без аневризмы отмечалось значительное повышение MMP-9 до 229,8 нг/мл, к 10–12-му дню – снижение и вновь нарастание до 237,3 нг/мл к 18–22-му дню. У больных ИМ с аневризмой в 1–3 и 10–12-е сутки содержание MMP-9 увеличивалось незначительно, и лишь к 18–22-му дню отмечалось более существенное повышение показателей до 159,2 нг/мл. При ИМ, осложненным аневризмой, в 1–3-и сутки обследования наблюдалось повышение содержания CITP до 0,504 нг/мл, а в дальнейшем происходило его постепенное снижение на 10–12-е сутки до 0,467 нг/мл, а на 8–22-е сутки – до 0,448 нг/мл. У больных ИМ без аневризмы во все периоды обследования повышение CITP было незначительным. У пациентов без аневризмы показатели PICP увеличивались в 1–3-и сутки до 61,4 нг/мл и сохранялось высоким в течение всего периода обследования. При ИМ с аневризмой отмечено незначительное повышение содержания PICP во все сроки обследования. *Заключение.* Полученные данные свидетельствуют о возможном превалировании процессов деградации компонентов соединительной ткани над их синтезом, что, вероятно, ведет к истончению стенки ЛЖ в зоне инфаркта и ее выпячиванию.

Govorin A. V., Ratsina E. V., Sokolova N. A., Fetisova N. V.
State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Edication, “Chita State Medical Academy” of the RF Ministry of Health Care, Gorkogo 39a, Chita 672090, Transbaikalia Territory

Blood levels of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteases-1, and collagen biomarkers in patients with acute transmural myocardial infarction complicated with aneurysm

Keywords: aneurysm, myocardial infarction, matrix metalloproteinases, prognosis

For citation: Govorin A. V., Ratsina E. V., Sokolova N. A. et al. Blood levels of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteases-1, and collagen biomarkers in patients with acute transmural myocardial infarction complicated with aneurysm. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):30–33

Summary

Background. Postinfarction aneurysm considerably aggravates HF and increases the risk for heart arrhythmias and thromboembolic complications. *Aim.* To study time-related changes in biomarkers for collagen synthesis (PICP) and degradation (CITP), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) in acute anterior transmural MI complicated with aneurysm. *Materials and methods.* We evaluated 46 patients with acute transmural anterior MI for whom time-related changes in MMP-9, TIMP-1, PICP, and CITP were studied. *Results.* In MI patients without aneurysm, MMP-9 was significantly increased to 229.8 ng/ml at 1–3 days, decreased at 10–12 days and increased again to 237.3 hg/ml at 18–22 days. In MI patients with aneurysm, MMP-9 was slightly increased at 1–3 and 10–12 days; a greater increase in MMP-9 to 159.2 ng/ml was observed only at 18–22 days. In MI complicated with aneurysm, CIPT was increased to 0.504 ng/ml at 1–3 days; then CIPT gradually decreased to 0.467 ng/ml at 10–12 days and to 0.448 ng/ml at 8–22 days. In MI patients without aneurysm, increases in CIPT were insignificant in all periods of the follow-up. In patients without aneurysm, PICP was increased to 61.4 ng/ml at 1–3 days and remained high throughout all follow-up periods. In MI with aneurysm, PICP was slightly increased during all follow-up periods. *Conclusion.* The data obtained suggest that degradation of connective tissue components possibly prevail over their synthesis, which may result in thinning and bulging of the LV wall in the infarct area.

У 10–35% больных острым ИМ формируется постинфарктная аневризма, что существенно усугубляет СН и повышает риск развития сердечных аритмий и тромбоэмболических осложнений [1].

Как известно, репарация ИМ происходит за счет соединительной ткани, состоящей из клеточных элементов и внеклеточного матрикса [2, 3, 4]. Большая часть коллагеновых волокон внеклеточного матрикса миокарда представлена коллагеном I и III типов [2, 5]. Деградация коллагеновых волокон осуществляется под воздействием матриксных металлопротеиназ – семейства ферментов, которые ингибируются специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ [6, 7, 8, 9]. Все циркулирующие биомаркеры метаболизма коллагена можно разделить на 2 группы: биомаркеры, связанные с синтезом молекул коллагена и связанные с его деградацией. К первым относятся карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (PICP) и аминотерминальный пропептид проколлагена I типа (PINP), а ко вторым – карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (CITP) [5].

Таким образом, система матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов, а также биомаркеры синтеза и деградации коллагена могут отражать процессы репарации, протекающие в сердечной мышце после развития ИМ.

Целью нашего исследования явилось изучение динамику биомаркеров синтеза (PICP) и деградации (CITP) коллагена, а также матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) при остром переднем трансмуральном ИМ, осложненном аневризмой.

Материалы и методы

Обследовано 46 больных (18 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 44 до 84 лет с острым трансмуральным передне-боковым ИМ, находившихся на лечении в палате интенсивной терапии ГУЗ Городская клиническая больница № 1 г. Читы. Из них у 20 (43,5%) пациентов ИМ осложнился развитием постинфарктной аневризмы. Всем больным диагноз ИМ выставлялся на основании клинических, лабораторных (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тропониновый тест) и инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ) данных. Верификация постинфарктной аневризмы осуществлялась с помощью ЭхоКГ. Критериями исключения являлись: повторные ИМ, СД, острые и обострения хронических воспалительных заболеваний, онкологические заболевания, ХСН IIБ стадии, почечная и печеночная недостаточность.

Также у этих больных проводилось исследование содержания карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP) как маркера синтеза коллагена, карбокситерминального телопептида коллагена I типа (CITP) как маркера деградации коллагена, матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1). Контрольную группу составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Для исследования использовались образцы крови, взятые утром натощак из локтевой вены. Плазму получали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 20 минут. Забор крови проводился в динамике трижды согласно фазовому течению репаративных процессов [3]: 1-й – в первые трое суток ИМ, 2-й – в период с 10-го по 12-й день, 3-й – на 18–22-й день ИМ. Исследование PICP и CITP осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка материала проводилась методом непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа MicrosoftExel и Statistica 6.0. Статистически значимыми считались отклонения при $p<0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, статистически значимой разницы по полу, возрасту, срокам госпитализации, наличию или отсутствию АГ и проведенному тромболизису, содержанию КФК, КФК-МВ, ЛДГ между группами больных ИМ с аневризмой и без нее выявлено не было.

Содержание в сыворотке крови MMP-9 у больных ИМ без аневризмы в 1–3-и сутки составило 229,8 [120,7; 246,5] нг/мл, что превышает показатели контроля более, чем в 8 раз (табл. 2). В динамике к 10–12-му дню наблюдалось снижение MMP-9 до 104,7 [69,9; 243,8] нг/мл, однако к 18–22-му дню вновь отмечалось значительное ее повышение до 237,3 [90; 247,7] нг/мл.

У больных ИМ с аневризмой в 1–3-и сутки содержание MMP-9 в сыворотке крови увеличивалось незначительно (превышало показатели здоровых лиц в 1,5 раза) и сохранялось на таком же уровне к 10–12-му дню. К 18–22-му дню содержание MMP-9 повышалось более существенно до 159,2 [75,2; 241,9] нг/мл.

Таблица 1. Характеристика больных острым трансмуральным передним ИМ (Me [25-й; 75-й перцентиль])

Показатели	ИМ без аневризмы (n=26)	ИМ, осложненный аневризмой (n=20)
Пол: м/ж, n (%)	19/7 (73/27)	9/11 (45/55)
Возраст	58,5 [54; 67,8]	59 [54,5; 67]
Сроки госпитализации: до 6 ч/6–12 ч/ более 12 ч, n (%)	15/3/8 (58/12/30)	14/3/3 (70/15/15)
Тромболизис: проводился/нет, n (%)	20/6 (77/23)	17/3 (85/15)
Наличие предшествующей артериальной гипертензии: да/нет, n (%)	24/2 (92/8)	17/3 (85/15)
КФК, ЕД/л	160,8 [106,4; 727,5]	325 [178,6; 757,2]
КФК-МВ, ЕД/л	13,7 [3,6; 38,8]	22,2 [7,3; 87,7]
ЛДГ, ЕД/л	363 [314,8; 999,8]	400,2 [252,7; 653,5]

Таблица 2. Содержание в сыворотке крови MMP-9 и TIMP-1 у больных трансмуральным передним ИМ (Me [25-й; 75-й перцентиль])

Дни обследования	Контроль		1-я группа Больные ИМ с аневризмой (n=20)		2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)	
	MMP-9 нг/мл	TIMP-1 нг/мл	MMP-9 нг/мл	TIMP-1 нг/мл	MMP-9 нг/мл	TIMP-1 нг/мл
1–3 сутки	27,7 [23,1; 32,2]	831,56 [797,9; 934,2]	45,4 [35,7; 64,7]*,#	3629,5 [1852,7; 10129,5]*,#	229,8 [120,7; 246,5]#	698,9 [434,6; 736,3]#
10–12 сутки	–	–	42,7 [28,5; 69,1]*,#	2343,2 [987,6; 3975]*,#	104,7 [69,9; 243,8]#	787,1 [611,3; 1133,5]
18–22 сутки	–	–	159,2 [75,2; 241,9]#	999,2 [756,5; 1113]	237,3 [90; 247,7]#	942,3 [542,5; 1535,2]#

* – p<0,05 при сравнении с группой больных ИМ без аневризмы; # – p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

Таблица 3. Содержание в сыворотке крови PICP и CITP у больных трансмуральным передним ИМ (Me [25-й; 75-й перцентиль])

Дни обследования	Контроль		1-я группа Больные ИМ с аневризмой (n=20)		2-я группа Больные ИМ без аневризмы (n=26)	
	PICP нг/мл	CITP нг/мл	PICP нг/мл	CITP нг/мл	PICP нг/мл	CITP нг/мл
1–3 сутки	39,5 [37,9; 44,1]	0,339 [0,325; 0,345]	45,9 [34,9; 54,9]*	0,504 [0,392; 0,619]#	61,4 [54,1; 71,0]#	0,365 [0,342; 0,492]
10–12 сутки	–	–	50,1 [43,4; 56,0]*,#	0,467 [0,409; 0,536]#	56,8 [54,0; 68,0]#	0,358 [0,335; 0,469]
18–22 сутки	–	–	49,1 [43,6; 52,1]#	0,448 [0,415; 0,650]#	58,8 [46,4; 69,7]#	0,361 [0,337; 0,445]

* – p<0,05 при сравнении с группой больных ИМ без аневризмы; # – p<0,05 при сравнении с контрольной группой.

TIMP-1 у больных ИМ без аневризмы в 1–3-и сутки составил 698,9 [434,6; 736,3] нг/мл, что меньше, чем у здоровых лиц. В дальнейшем отмечалось нарастание содержания TIMP-1 в сыворотке крови: на 10–12-е сутки – до 787,1 [611,3; 1133,5] нг/мл, а на 18–22-е сутки – до 942,3 [542,5; 1535,2] нг/мл.

У больных ИМ с аневризмой содержание TIMP-1 в сыворотке крови в 1–3-и сутки было максимальным и составляло 3 629,5 [1 852,7; 10 129,5] нг/мл, что превышало показатели контроля в 4,5 раза. К 10–12-му дню уровень TIMP-1 несколько уменьшился, однако оставался повышенным (табл. 2). И лишь к 18–22-му дню отмечалось существенное снижение содержания TIMP-1 до 999,2 [756,5; 1113] нг/мл, что сопоставимо с показателями TIMP-1 в группе больных ИМ без аневризмы в эти сроки.

В группе больных ИМ без аневризмы в 1–3-и сутки отмечалось повышение содержания в крови PICP до 61,4 [54,1; 71,0] нг/мл, что превышало показатели здоровых лиц в 1,6 раза (p<0,05) (табл. 3). На 10–12-е сутки наблюдалось уменьшение PICP до 56,8 [54,0; 68,0] нг/мл, на 18–22-е – вновь повышение до 58,8 [46,4; 69,7] нг/мл, что соответственно в 1,4 и 1,5 раза больше показателей контрольной группы.

Во 2-й группе больных в 1–3-и сутки обследования отмечалось незначительное повышение содержания PICP до 45,9 [34,9; 54,9] нг/мл, что в 1,3 раза меньше, чем в аналогичные сроки в 1-й группе. На 10–12 и 18–22-е сутки обследования показатели PICP у больных 2-й группы оставались повышенными (50,1 [43,4; 56,0] нг/мл и 49,1 [43,6; 52,1] нг/мл соответственно), но в меньшей степени, чем в группе больных ИМ без аневризмы.

При этом у больных ИМ, осложненным аневризмой, в 1–3-и сутки обследования отмечалось повышение содержания CITP до 0,504 [0,392; 0,619] нг/мл, что в 1,5 раза превысило показатели контрольной группы и в 1,4 раза – показатели CITP больных 1-й группы в аналогичные сроки обследования. В дальнейшем содержание CITP в крови больных 2-й группы постепенно уменьшалось: в 10–12-е сутки – до 0,467 [0,409; 0,536] нг/мл, 18–22-е сутки – до 0,448 [0,415; 0,650] нг/мл. Однако статистически значимая разница при сравнении с контрольной группой сохранялась во все дни обследования. Показатели CITP больных 2-й группы в 10–12 и 18–22-е дни обследования превышали таковые у пациентов 1-й группы в 1,3 и 1,4 раза соответственно. Однако достоверной разницы между группами во все периоды обследования не выявлено.

Обсуждение

Под действием матриксных металлопротеинз (MMPs) происходит распад погибших компонентов внеклеточного матрикса и часть макрофагов в зоне повреждения начинают вырабатывать ангиотензиноген и АПФ [2]. Под влиянием образовавшегося AII стимулируется экспрессия TGF-β, который активирует фибробласты и подавляет активность нейтрофилов [2]. Таким образом, происходит ингибирование MMPs и активация синтеза новой коллагеновой сети. Синтез коллагена полностью активирован уже через 2 дня после ИМ, при этом полностью ингибирована активность MMPs, которые вновь начинают свою работу к 7-м суткам, регулируя количество синтезируемого коллагена для предотвращения избыточного фиброза [10].

В работе Лупач Н.М. с соавт. [11] отмечено, что концентрация комплекса MMP-9/TIMP-1 при ИМ увели-

чивалась в 3,7 раза по сравнению с контрольной группой. При оценке динамики MMPs в период пребывания в стационаре установлено, что уровни ММР-1,3,9 на 12-е сутки ИМ оказались в 1,1–1,6 раза выше, чем в 1-е сутки заболевания ($p<0,05$). При сравнительном анализе концентраций MMPs в сыворотке крови между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом определено, что у пациентов с неблагоприятным исходом в 1-е и 12-е сутки ИМ регистрируются более высокие медианные концентрации ММР-3 и ММР-9. При этом достоверные различия между группами получены только для ММР-9 [12].

При изучении динамики ММР-2 и ММР-9 и их связи с ЭхоКГ параметрами функции и ремоделирования ЛЖ KellyD. с соавт. [13] показано, что уровень ММР-2 в периоды 0–12, 12–24, 24–48, 48–72, 72–96 и более 96 часов был примерно одинаков, но выше по сравнению с контролем и никак не коррелировал с ЭхоКГ параметрами функции ЛЖ. Максимальный уровень ММР-9 был отмечен в период 0–12 ч, а в последующие периоды оставался примерно на одном уровне (плато). Более высокий максимальный уровень ММР-9 сочетался с низкой ФВ ЛЖ при поступлении и с большими изменениями в конечно-диастолическом объеме ЛЖ при поступлении и при выписке, в то время как более высокий уровень плато ММР-9 коррелировал с относительной сохранностью функции ЛЖ (увеличение ФВ) и меньшими изменениями конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ при поступлении и при выписке.

В исследовании EPHESUS (Eplerenon Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) [14] обнаружено, что исходно высокие уровни CITP и натрийуретического мозгового пептида ассоциируются с более высоким риском неблагоприятных событий (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, случаи госпитализации по поводу обострения ХСН). В исследовании Cerisano G. с соавт. [15] отмечено, что при ремоделировании ЛЖ фиксируются более высокие показатели CITP и мозгового натрийуретического пептида и более низкие PICP/CITP, чем у пациентов без ремоделирования ЛЖ.

Эти данные подтверждены и в нашей работе. В 1–3-и сутки обследования в обеих группах отмечалось повышение содержания ММР-9, что свидетельствует о процессах распада погибших компонентов внеклеточного матрикса. К 10–12-м суткам в обеих группах происходило также снижение содержания ММР-9, что говорит об активации процессов синтеза коллагена на месте погибшего миокарда. К третьему периоду обследования (18–22-е сутки) вновь в обеих группах зарегистрировано повышение ММР-9. Однако во все сроки более существенным повышение ММР-9 было в группе больных ИМ без аневризмы (что подтверждает выводы KellyD. с соавт. [13]). Вероятно, это свидетельствует о замедлении процессов обновления внеклеточного матрикса, замедлении процессов синтеза коллагена у больных ИМ, осложненным аневризмой. Как мы видим, это подтверждается при исследовании показателей PICP и CITP. Повышение CITP (маркера деградации коллагена I типа) и более низкое содержание PICP (как маркера синтеза коллагена I типа) у больных ИМ, осложненным аневризмой, говорят о значении высоких показателей CITP как маркера неблагоприятных вариантов ремоделирования миокарда и свидетельствуют о возможном превалировании процессов деградации компонентов соединительной ткани над их синтезом, что, вероятно, ведет к истончению стенки ЛЖ в зоне инфаркта и ее выпячиванию.

Список литературы

1. Гороховский Б.И. Аневризмы и разрывы сердца. – М.: ООО «Медицинское Информационное Агентство». – 2001. – 1075 с.
2. Капелько В.И. Внеклеточный матрикс миокарда и его изменения при заболеваниях сердца. Кардиология. 2000;50(9):76-90.
3. Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г. и др. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза. Бюлл. СО РАМН. 2005;3:53-63.
4. Шаде Г. О клиническом значении соединительной ткани. Новое в медицине. – М. : Медицинская книга. – 192.
5. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. Circulation. 2010 Apr 13;121(14):1645–54.
6. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E et al. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. J Mol Cell Cardiol. 1995 Jun;27(6):1281-92.
7. Ikeda U, Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery disease. Clin Cardiol. 2003 Feb;26(2):55-9.
8. Lalu MM, Pasini E, Schulze CJ et al. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart. Eur Heart J. 2005 Jan;26(1):27-35.
9. Agewall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. Eur Heart J. 2006 Jan;27(2):121-2.
10. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. Physiol Rev. 2007 Oct;87(4):1285-342.
11. Лупач Н.М., Хлудеева Е.А., Потапов В.Н. и др. Матриксные металлопротеиназы, оксидатный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Тихоокеанский медицинский журнал. 2010;4:71-4;
12. Печерина Т.Б., Груздева О.В., Кашталап В.В. и др. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. Кардиология. 2013;53(6):18-24.
13. Kelly D, Cockerill G, Ng LL et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2007 Mar;28(6):711-8.
14. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) study. Circulation. 2009 May 12;119(18):2471-9.
15. Cerisano G1, Pucci PD, Sulla A et al. Relation between plasma brain natriuretic peptide, serum indexes of collagen type I turnover, and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2007 Mar 1;99(5):651–6.

Материал поступил в редакцию 11/11/2014

Емелина Е. И.
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Баланс пользы и риска при терапии антиагрегантами

УДК 616.151.511–085

Ключевые слова: антиагреганты, атеросклероз, ацетилсалициловая кислота, кардиомагнил, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, тромбоз

Ссылка для цитирования: Емелина Е. И. Баланс пользы и риска при терапии антиагрегантами. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):34–40

Резюме

Важность предотвращения сердечно-сосудистых событий у больных атеросклерозом определяет необходимость использования длительной антитромботической терапии. До настоящего времени среди антитромбоцитарных препаратов позиции высокой эффективности сохраняет ацетилсалициловая кислота (АСК). В клинической практике профиль безопасности и хорошей переносимости является особенно принципиальным, учитывая необходимость продолжительного использования АСК. Поиск новых форм АСК связан с желанием минимизировать побочные эффекты и увеличить приверженность больных к лечению. Кардиомагнил является единственным в России препаратом, представляющим сочетание АСК и невсасывающегося антацида – гидроксида магния. Высокая эффективность и доступность кардиомагнила в сочетании с улучшенным профилем безопасности выделяет его и среди общей группы антиагрегантов, и среди новых форм АСК.

Emelina E. I.
State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the RF Ministry of Health Care, Ostrovityanova 1, Moscow 117997

Benefit and risk balance in antiplatelet therapy

Keywords: antiaggregates, atherosclerosis, acetylsalicylic acid, cardiomagnyl, preventive measures, cardiovascular diseases, thrombosis

For citation: Emelina E. I. Benefit and risk balance in antiplatelet therapy. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):34–40

Summary

Importance of preventing cardiovascular events in patients with atherosclerosis predetermines the requirement for long-term antiplatelet therapy. Up to the present, acetylsalicylic acid (ASA) has been considered highly effective among antiplatelet drugs. In clinical practice, safety profile and good tolerability are particularly essential considering the need for chronic ASA treatment. New ASA forms have been searched for to minimize side effects and increase patients' compliance with the treatment. Cardiomagnil is the only drug in Russia, which represents a combination of ASA and a non-absorbing antacid, magnesium hydroxide. High efficacy and availability of cardiomagnil along with its improved safety profile distinguish cardiomagnil from both other antiplatelet drugs and new ASA forms.

Развитие атеросклероза начинается задолго до появления какой-либо клинической симптоматики, но нередко его кульминацией становятся такие грозные сердечно-сосудистые события, как инфаркт и инсульт. У многих больных эти осложнения атеросклероза являются первым, а иногда и последним известием о выраженности атеросклеротического процесса. Его прогрессирование с различными клиническими проявлениями определяет огромное количество летальных исходов, преобладая в структуре общей смертности в большинстве стран мира. Ежегодно в России от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 млн. человек. Заболевания, связанные с атеросклерозом, являются также самой частой причиной инвалидизации населения, что значительно увеличивает затраты на лечение [1].

Ключевую роль в развитии различных, нередко фатальных, сердечно-сосудистых осложнений играет тромбообразование. Формирование тромба определяется тремя патологическими процессами, известными, как триада Вирхова: повреждением эндотелия сосудистой стенки, замедлением сосудистого кровотока и повышенной свертываемостью, т. е. гиперкоагуляцией [2].

Прогрессирование атеросклеротического процесса определяет изменения сосудистой стенки и характеристик кровотока: развивается дисфункция эндотелия артерий, его воспаление, повреждение покрышки атеросклеротической бляшки, замедление кровотока и формирование внутрисосудистого тромба – заключительного этапа атеротромбоза [3].

При атеросклеротическом повреждении эндотелия сосудов различной локализации развиваются регионарные и системные изменения коагуляционного потенциала крови. Повышается агрегационная и адгезивная активность тромбоцитов и эритроцитов, происходит активация плазменных коагуляционных факторов, таких как фибриноген, фибринстабилизирующий фактор, появляются фибрин-мономерные комплексы, что приводит к истощению активности антикоагулянтных компонен-

тов крови, угнетению фибринолиза и сдвигу характеристик кровотока в сторону гиперкоагуляции [4].

В процессе образования тромба тромбоцит проходит 4 стадии: активации, высвобождения активных биологических веществ – тромбоксанов, АДФ, серотонина, гликопротеидных рецепторов – IIIa/IIb, а также стадию агрегации и стадию адгезии. Повышение активности процессов макро- и микротромбообразования отмечается при дестабилизации сосудистого кровотока. Сужение просвета сосуда атеросклеротической бляшкой создает условия для формирования турбулентного тока крови, что, в свою очередь, способствует повреждению эндотелия, развитию эндотелиальной дисфункции с обнажением коллагена, одного из главных факторов агрегации и адгезии тромбоцитов. Тромбоциты вступают в контакт с субэндотелиальным слоем, в первую очередь с коллагеном, являющимся главным стимулятором адгезии. В дальнейшем при активации рецепторов IIIa/IIb происходит образование фибриновых мостиков между тромбоцитами, запускается процесс агрегации с образованием тромбоцитарных конгломератов и их адгезия к поврежденной интиме сосудов с образованием белого тромба [5].

В условиях измененной коагуляции активированные тромбоциты синтезируют простаноиды, главным образом тромбоксан A_2, оказывают воздействие на структуру протеинов, включая интерлейкин-1, а также являются источником хемокинов, цитокинов и ростовых факторов. То есть принципиальным является участие тромбоцитов в прогрессировании воспалительных процессов и дальнейшем повреждении сосудистой стенки. Патогенетически важной является возможность через тромбоциты оказывать влияние на воспалительные и пролиферативные процессы, обусловленные ответными реакциями [6].

Взаимосвязь процессов атерогенеза и тромбообразования делает обоснованным проведение долговременной антитромботической терапии. Ведущая роль в профилактике осложнений атеросклероза принадлежит препаратам группы антиагрегантов [7].

В основе разделения антитромбоцитарных препаратов лежат принципы доказательной медицины, использующие понятия эффективности и наличия побочных эффектов. Для ряда препаратов доказательная база в отношении антитромбоцитарной эффективности и безопасности отсутствует – это сульфинпиразон, дипиридамол, простациклин, блокаторы синтетазы тромбоксана A_2, антагонисты рецепторов тромбоксана A_2, ингибиторы IIIa/IIb рецепторов тромбоцитов для приема внутрь [8].

Другие препараты являются базой современной антитромбоцитарной терапии: ацетилсалициловая кислота (АСК), тиенопиридины – клопидогрел, тиклопидин и блокаторы ГП рецепторов IIIa/IIb для внутривенного применения – абциксимаб, эптифибатид, тирофибан [9].

Таким образом, в настоящее время, помимо известной АСК, появилось много новых лекарственных средств, имеющих различные механизмы антитромботического воздействия.

Тиклопидин,

являясь производным тиенопиридина, блокирует АДФ – рецепторы тромбоцитов, подавляет адгезию кровяных пластинок, уменьшает связывание фибриногена с IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов на заключительном этапе агрегации, увеличивает образование оксида азота клетками эндотелия, снижает вязкость крови. Несмотря на то, что антиагрегантный эффект тиклопидина сопоставим с эффектом АСК, тиклопидин редко применяется для длительного лечения больных в связи с возможными побочными явлениями в виде нейтропении, панцитопении и повышения содержания ЛПНП и ЛПОНП [10].

Тиклопидин может использоваться у больных после операции АКШ или ЧКВ в виде коротких (до 1–2 мес) курсов антитромбоцитарной терапии. Терапевтический эффект наступает достаточно медленно, через 3–5 дней после начала лечения и сохраняется в течение 10 дней после отмены препарата, в связи с чем тиклопидин не является препаратом первой линии для лечения ОКС. При использовании тиклопидина необходим контроль анализа крови каждые 2 недели в течение всего периода лечения. Необходимо учитывать, что тиклопидин снижает концентрацию дигоксина на 15%, замедляет метаболизм препаратов, в биотрансформации которых участвуют микросомальные ферменты печени – снотворные, седативные препараты и др., а также увеличивает концентрацию в крови цефалоспоринов [11].

Другой представитель группы тиенопиридинов – клопидогрел является мощным антиагрегантом, механизм действия которого связан с ингибированием АДФ-индуцированной активации тромбоцитов за счет блокады пуриновых рецепторов P2Y12. Клопидогрел применяется для вторичной профилактики в группе больных высокого риска – при наличии ИМ и/или инсульта в анамнезе, с атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей, СД; профилактике тромбоза и реокклюзии после АКШ, ЧКВ; ОКС без подъема ST; при непереносимости или резистентности к АСК [12].

Рекомендуется проведение сочетанной терапии клопидогрелом и АСК у больных очень высокого риска в течение 1 года после острого нарушения коронарного кровообращения или эндоваскулярного вмешательства. Антитромбоцитарный эффект развивается через 2 ч после приема нагрузочной дозы препарата – отмечается снижение агрегации на 40%. Максимальный эффект отмечается

на 4–7-й день постоянного приема и сохраняется на протяжении 7–10 дней. По сравнению с тиклопидином действие клопидогрела наступает быстрее, реже отмечаются гематологические и диспептические осложнения [13].

В настоящее время известно, что в результате активации тромбоцитов изменяется конфигурация гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, что повышает их способность к фиксации фибриногена и других адгезивных белков и в конечном итоге стимулирует агрегацию тромбоцитов. Этот процесс не зависит от типа активатора и является конечным и единственным механизмом агрегации тромбоцитов. Препарат абциксимаб, являющийся представителем группы антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов, связывается с ними на длительное время – до 10–14 дней. В результате блокады более 80% рецепторов происходит нарушение агрегации тромбоцитов на ее конечном этапе. Кроме того, абциксимаб блокирует рецепторы витронектина эндотелиоцитов, вовлеченных в миграцию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, а также рецепторы Mac-1 на активированных моноцитах и нейтрофилах. Однако клиническое значение этих эффектов пока не изучено. Появление антител к абциксимабу или к его комплексу с рецептором тромбоцитов может явиться причиной анафилаксии и угрожающей тромбоцитопении [14].

Показана способность абциксимаба улучшать прогноз больных, подвергнувшихся ЧКВ, а также у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Препарат может использоваться для профилактики тромбоза и реокклюзии в связи с проведением ЧКВ (в том числе с установкой стента) у пациентов с ОКС (с подъемом и без подъема сегмента ST), а также у пациентов из группы высокого риска. В отличие от эптифибатида и тирофибана эффективность абциксимаба при консервативном лечении ОКС не доказана, исследуются возможности комбинации препарата и других антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов с тромболитиками при лечении ОКС с подъемом ST [15].

Блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов из класса RGD миметиков – эптифибатид по механизму действия сходен с абциксимабом. Используется для профилактики тромбоза и реокклюзии в связи с проведением ЧКВ, в том числе с установкой стента; при ОКС без подъема ST в сочетании с АСК, нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином, а также с тиклопидином [16].

Непептидный блокатор гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов обратимого действия тирофибан обеспечивает блокаду рецепторов на 4–6 ч после прекращения инфузии. В настоящее время тирофибан не нашел широкого применения в клинической практике, т. к. нет доказательств его преимуществ перед другими антиагрегантами. Может использоваться в сочетании с АСК и гепарином для предупреждения ИМ у больных нестабильной стенокардией [17].

К сожалению, прогресс в разработке новых антиагрегантных препаратов сопровождался не только увеличением их эффективности, но и неизбежным ростом числа геморрагических осложнений, в том числе геморрагических инсультов [18]. При этом длительность терапии антиагрегантами определяет очень высокие требования к ее безопасности и переносимости. Имеющаяся на сегодняшний день большая доказательная база различных антиагрегантов, а также Европейские и Российские рекомендации позволяют утверждать, что из всех антитромбоцитарных препаратов в настоящее время баланс риска и пользы оптимален у АСК. АСК используется как в условиях монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими антиагрегантами в зависимости от показаний [19, 20].

Применение АСК, как антиагрегантного средства, включено в рекомендации как отечественных, так и европейских и американских профессиональных сообществ кардиологов, неврологов и врачей других специальностей. В настоящее время АСК, по данным ряда исследований, используется как в первичной, так и для широкого круга вторичной профилактики ССЗ [21, 22].

Продемонстрировано, что использование АСК в остром периоде ИМ уменьшает сердечно-сосудистую смертность на 23%, частоту повторных ИМ на 49%, частоту ишемических инсультов на 46%. Прием АСК при нестабильной стенокардии уменьшает риск смерти и ИМ более чем на 50%. Назначение АСК после коронарного шунтирования снижает частоту тромбоза шунтов на 50%. В раннем послеоперационном периоде (до 48 часов) назначение АСК уменьшает частоту послеоперационной смерти, риск ИМ, инсульта, почечной недостаточности и инфаркта кишечника. Назначение АСК при стабильной стенокардии снижает риск ИМ и внезапной смерти на 34%, а сосудистой смерти, инсульта и общей смертности – на 22–32% [23–25].

Как известно, антитромботический эффект АСК связан с необратимым ингибированием циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, следствием которого является уменьшение образования тромбоксана A_2 – одного из основных индукторов агрегации, а также мощного вазоконстриктора, высвобождающегося из тромбоцитов при их активации.

При этом блокада ЦОГ тромбоцитов носит необратимый характер и сохраняется в течение 7–10 дней, т. е. на протяжении всего периода жизни тромбоцитов, обеспечивая длительность эффекта и его сохранение и после выведения АСК из организма. Ингибирование синтеза ЦОГ в тромбоцитах не только полное, но и необратимое, поскольку тром-

боцит, как безъядерная клетка, не может синтезировать новую ЦОГ, и только синтез новых тромбоцитов восстанавливает агрегационную активность крови [26].

Существуют и другие механизмы действия АСК, которые отличают ее от других антиагрегантных препаратов и обусловливают уникальность этого препарата. АСК оказывает ингибирующее влияние на образование фибрина, подавляя образования тромбина и функциональное состояние фибриногена через блокаду лизина в молекулах фибриногена. Одновременно АСК обладает способностью активировать фибринолиз, оказывая влияние на высвобождение активаторов плазминогена и разрыхление волокон фибрина [27].

Важно отметить, что наибольшее воздействие АСК на ЦОГ-1 тромбоцитов осуществляется в системе портального кровообращения, поэтому антитромбоцитарный эффект препарата не зависит от его распределения в системном кровотоке, что объясняет биохимическую селективность малых доз АСК [28].

Именно сочетание особенностей фармакодинамики АСК и физиологии тромбоцитов обеспечивает ее высокую эффективность в предотвращении тромбозов. Клиническая эффективность АСК в отношении снижения частоты ИМ, инсульта и сосудистой смерти в группах высокого риска подтверждена результатами многочисленных контролируемых исследований и мета-анализов [29–31].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов для длительного применения у пациентов высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений признана доза АСК 75–150 мг/сут. Подчеркивается, что для исключения возможных побочных действий препарата врачам желательно использовать дозу 75 мг АСК, которая доказала свою эффективность [32]. Как правило, АСК хорошо переносится больными, но в некоторых случаях ее применение может сопровождаться развитием побочных эффектов, частота и тяжесть которых в первую очередь связана с дозой препарата [33, 34].

Наибольшая настороженность при назначении АСК зачастую связана с возможным развитием кровотечений, хотя их число в абсолютных цифрах является незначительным. При использовании АСК в дозе 75 мг риск развития кровотечений составляет не более 2,3%, увеличение дозы до 150 мг может сопровождаться развитием кровотечений у 3,2% больных, до 300 мг – у 3,9% больных [35–38].

Основными ФР развития желудочно-кишечных кровотечений при длительном приеме АСК являются предшествующий анамнез желудочно-кишечных кровотечений, совместное применение НПВП, антикоагулянтов, кортикостероидов, возраст старше 60 (и особенно >75 лет). В некоторых исследованиях в качестве ФР рассматривается также наличие *Helicobacter pylori* [39].

АРИФОН® РЕТАРД

1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ

ИНДАПАМИД 1,5 МГ – КОНТРОЛИРУЕМОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

24-ЧАСОВОЙ КОНТРОЛЬ АД [1, 2]

КАРДИОПРОТЕКЦИЯ [5, 7]

ЗАЩИТА ОТ ИНСУЛЬТА [5, 6]

УМЕНЬШЕНИЕ МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ [8]

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ НЕЙТРАЛЬНОСТЬ [3]

БЕЗОПАСЕН ДЛЯ УРОВНЯ КАЛИЯ [9]

УСИЛИВАЕТ ЛЮБУЮ АГ-ТЕРАПИЮ [4]

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата АРИФОН® РЕТАРД

Состав*: Арифон Ретард: одна таблетка содержит Индапамида 1,5 мг. В качестве вспомогательного вещества содержит лактозу. **Показания к применению*:** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы*:** Внутрь одна таблетка в сутки, желательно утром. Почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин): Арифон® ретард противопоказан. Пожилые пациенты: У пожилых пациентов следует контролировать плазменный уровень креатинина с учетом возраста, массы тела и пола. Дети до 18 лет: не рекомендуется. **Противопоказания*:** Повышенная чувствительность к индапамиду, другим производным сульфонамида или к любому из вспомогательных веществ, тяжелая почечная недостаточность, печеночная энцефалопатия или тяжелые нарушения функции печени, гипокалиемия. **Особые указания*:** *Нарушения функции печени:* При развитии печеночной энцефалопатии прием диуретиков следует немедленно прекратить. Фоточувствительность: В случае развития реакций фоточувствительности на фоне приёма препарата следует прекратить лечение. Не рекомендуется больным с непереносимостью лактозы, галактоземией, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. *Водно-электролитный баланс:* Содержание ионов натрия в плазме крови: до начала лечения необходимо определить содержание ионов натрия в плазме крови. На фоне приема препарата следует регулярно контролировать этот показатель. *Содержание ионов калия в плазме крови:* Необходимо избегать риска развития гипокалиемии, у больных следующих категорий: пожилого возраста, ослабленных или получающих сочетанную медикаментозную терапию с другими антиаритмическими препаратами и препаратами, которые могут увеличить интервал QT, больных с циррозом печени, периферическими отеками или асцитом, ишемической болезнью сердца, сердечной недостаточностью. Во всех описанных выше случаях необходимо регулярно контролировать содержание калия в плазме крови. Первое измерение концентрации ионов калия в крови необходимо провести в течение первой недели от начала лечения. *Содержание кальция в плазме крови:* Следует отменить прием диуретических препаратов перед исследованием функции паращитовидных желез. *Мочевая кислота:* У больных подагрой может увеличиваться частота возникновения приступов или обостряться течение подагры. Диуретические препараты и функция почек: Следует учитывать, что в начале лечения у больных может наблюдаться снижение скорости клубочковой фильтрации, обусловленное гиповолемией, которая, в свою очередь, вызвана потерей жидкости и ионов натрия на фоне приема диуретических препаратов. *Сахарный диабет:* следует применять с осторожностью; необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом. *Спортсмены:* Активное вещество, входящее в состав препарата, может давать положительный результат при проведении допинг-контроля у спортсменов. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*: Нежелательное сочетание лекарственных веществ:** препараты лития. *Сочетание препаратов, требующее особого внимания:* Препараты, способные вызывать аритмию типа «пируэт»: антиаритмические препараты Ia класса (хинидин, гидрохинидин, дизопирамид), антиаритмические препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид, ибутилид), некоторые нейролептики: фенотиазины (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифторперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие: бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин (в/в), галофантрин, мизоластин, пентамидин, сparфлоксацин, моксифлоксацин, астемизол, винкамин (в/в), нестероидные противовоспалительные препараты (при системном назначении), включая селективные ингибиторы ЦОГ-2, высокие дозы салицилатов (≥ 3 г/сутки), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), другие препараты, способные вызывать гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника, баклофен, сердечные гликозиды. *Сочетание препаратов, требующее внимания:* калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие контрастные вещества, трициклические антидепрессанты, антипсихотические средства (нейролептики), соли кальция, циклоспорин, такролимус, кортикостероидные препараты, тетракозактид (при системном назначении). **Беременность*:** В период беременности не следует назначать диуретические препараты. Нельзя использовать эти препараты для лечения физиологических отеков при беременности. **Период кормления грудью*:** Не рекомендуется назначать кормящим матерям. **Влияние на способность управлять автомобилем и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*:** у некоторых людей в ответ на снижение артериального давления могут развиться различные индивидуальные реакции, особенно в начале терапии или при добавлении к проводимой терапии других гипотензивных средств. **Побочные эффекты*:** Часто: макулопапулезная сыпь; Нечасто: рвота, геморрагический васкулит; Редко: астения, головная боль, парестезии, вертиго, тошнота, запор, сухость слизистой оболочки полости рта; Очень редко: тромбоцитопения, лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, гемолитическая анемия, аритмия, выраженное снижение АД, панкреатит, почечная недостаточность, нарушение функции печени, ангионевротический отек и/или крапивница, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, гиперкальциемия; Неуточненной частоты: обморок, аритмия типа «пируэт», печеночная энцефалопатия, в случае печеночной недостаточности, гепатит, у пациентов с острой формой системной красной волчанки возможно ухудшение течения заболевания, фоточувствительность, увеличение QT интервала на ЭКГ, повышение концентрации мочевой кислоты и глюкозы в крови, повышение активности «печеночных» трансаминаз, снижение содержания калия и развитие гипокалиемии, гипонатриемия, сопровождающаяся гиповолемией, дегидратацией и ортостатической гипотензией. **Передозировка*:** Индапамид даже в очень высоких дозах не оказывает токсического действия. **Свойства*:** Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона.Не влияет на показатели обмена липидов и углеводов. **Форма выпуска*:** Таблетки с контролируемым высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 1,5 мг. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Упаковка для стационаров: По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 3 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. По 30 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 10 блистеров в пачку картонную (пачку не маркируют). По 3 пачки картонные с инструкциями по медицинскому применению в коробку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Jaillon P, Asmar R. And the Investigators of the 32-h ABPM study. J Hypertens. 2001; 19(suppl 2):S234. 2. London G, Schmieder R, Calvo C, Asmar R. Am J Hypertension. 2006; 19:113–121. 3. Ambrosioni E, Safar M, Degautec J-P, et al. J Hypertens. 1998; 16: 1677–1684. 4. Akram J, Sheikh UE, Mahmood M, Donnelly R. Cur Med Res 0pin.2007;23:2929-2936.5. Gaciong Z, Symonides B. Expert Opin. Pharmacother.2010; 11:2579–2597. 6. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. NEngl J Med. 2008; 358:1887–1898. 7. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. J Hypertens. 2000; 18:1465–1475. 8. Marre M, Garcia J, Kokot F, et al. J Hypertens. 2004; 22:1613-1622. EDIPSO 11 FL1013 VA – This document is intended only for the use of Servier representatives. 9. Недогода С.В., Сердце, 2007, Том 6 №3

Регистрационный номер П №015249/01

SERVIER

Представительство АО «Лаборатории Сервье» (Франция).
115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3,
тел. (495) 937-07-00, факс (495) 937-07-01.
www.servier.ru

На правах рекламы

Наибольшую опасность представляют церебральные (геморрагический инсульт или внутричерепные кровоизлияния) и желудочно-кишечные кровотечения, однако данные осложнения достаточно редки. По результатам мета-анализа, проведенного Международным комитетом по испытанию антитромбоцитарных препаратов в 2002 году, назначение антиагрегантов сопровождалось увеличением числа больших кровотечений в 1,6 раза. При этом геморрагических инсультов было больше на 22%, однако их абсолютное количество в каждом исследовании не превышало 1 на 1000 пациентов в год. При этом прием антитромбоцитарных препаратов приводил к уменьшению риска ишемического инсульта на 30%, а общее количество инсультов снизилось на 22% [40].

Артериальная гипертония часто рассматривается как противопоказание к приему АСК, поскольку считается, что это связано с повышенным риском церебральных кровотечений. Результаты исследования HOT показали, что применение малых доз АСК у больных АГ в условиях подобранной гипотензивной терапии приводит к снижению риска развития ИМ без повышения риска геморрагического инсульта [41].

При длительном применении АСК клинически более значимо появление у больных нежелательных явлений, развивающихся со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, то есть появление гастропатии. Раздражающее влияние АСК на слизистую оболочку желудка может проявляться различными ощущениями дискомфорта в области живота, изжогой, тошнотой и т. п. Механизмы ее развития складываются из непосредственного воздействия АСК на слизистую желудка, снижения ее защитных свойств в связи со снижением синтеза простагландинов E и F, снижения микроциркуляции в связи с нарушением синтеза тромбоксана и простациклина. Наличие диспепсии, как каждодневного симптома, безусловно, существенно снижает качество жизни пациента. В случаях развития побочных явлений, прием препарата зачастую прекращается больным самостоятельно, без уведомления об этом врача и возможности скорректировать терапию. Таким образом, очень важно на старте долговременной терапии обеспечить хорошую переносимость препарата [42].

Частично развитие побочных эффектов можно уменьшить при снижении дозы препарата, но более перспективным является улучшение переносимости АСК с использованием особых форм препарата. Одним из направлений в снижении риска эрозивно-язвенных повреждений слизистой желудка рассматривались препараты, препятствующие контакту слизистой оболочки желудка с АСК – кишечнорастворимые формы. Но, к сожалению, при использовании таких препаратов не изменяется системный эффект АСК, обусловленный ингибированием ЦОГ. При применении АСК в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, достаточно часто происходит образование эрозий и язв желудка. Установлено, что рубцевание эрозий и язвенных дефектов у больных происходит только после отмены этих форм препарата. Иными словами использование кишечнорастворимых форм АСК не решает проблемы язвенных и диспептических нарушений [43].

Не менее важно, что кишечнорастворимая оболочка существенно замедляет всасывание АСК и снижает ее биодоступность, являясь причиной псевдорезистентности к препарату [44].

Для уменьшения числа осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта более целесообразным является применение гастропротективной терапии, которая заключается в одновременном приеме АСК и препаратов, подавляющих кислотную секрецию в желудке. Наиболее эффективными из них в настоящее время являются невсасывающиеся антациды, ингибиторы протоновой помпы, H_2-блокаторы, комбинации с которыми при использовании АСК, достаточно давно и широко используются в западных странах [45].

В настоящее время единственным препаратом в России, содержащим АСК в сочетании с невсасывающимся антацидом – гидроксидом магния, является кардиомагнил. Невсасывающиеся антациды часто применяются при лечении язвенной болезни. Свой положительный эффект они реализуют, адсорбируя соляную кислоту и образуя с ней буферные соединения. Кроме того, невсасывающиеся антациды имеют ряд других позитивных свойств: снижают активность пепсина, обладают обволакивающим действием, связывают лизолецитин и желчные кислоты, оказывающие неблагоприятное влияние на слизистую желудка [46].

Гидроксид магния, входящий в состав кардиомагнила, является наиболее быстродействующим антацидом по сравнению с гидроксидом алюминия, что чрезвычайно важно при использовании особых форм АСК. Гидроксид магния защищает слизистую оболочку ЖКТ от воздействия АСК. Кроме того, используемый в составе кардиомагнила гидроксид магния не влияет на всасываемость АСК и тем самым не оказывает влияния на антиагрегантную эффективность препарата [47].

Хороший профиль безопасности кардиомагнила был продемонстрирован в проведенных клинических исследованиях. Данные о большей безопасности кардиомагнила по сравнению с кишечно-растворимыми формами АСК получены и в исследовании Яковенко Э. П. с соавт., в котором изучалась частота развития симптомов диспепсии и состояние слизистой оболочки ЖКТ. Было выявлено, что при длительном (не менее 1 года) применении кардиомагнила в дозе 150 мг/сут частота появления

диспепсии и болей в эпигастрии была существенно ниже, чем при приеме кишечнорастворимой формы АСК в дозе 100 мг/сут. При приеме кардиомагнила существенно реже развивались эритематозно-геморрагические изменения слизистой желудка и 12-перстной кишки [48].

В исследовании А.Л. Верткина было показано снижение на 65% относительного риска возникновения эрозивных поражений слизистой желудка и 12-перстной кишки у пациентов, получавших кардиомагнил (150 мг АСК) в сравнении с пациентами, получавшими тромбоАСС (50 и 100 мг АСК). Кроме того, отмечалось снижение суммарной длительности диспепсии у пациентов, получавших кардиомагнил [49].

В 2004 году Баркаганом З.С. и Котовщиковой Е.Ф. было проведено прямое сравнение эффективности разных форм АСК (обычной АСК 150 мг/сут, кардиомагнила 75 мг/сут и тромбоАСС 100 мг/сут) с оценкой агрегационной активности тромбоцитов и переносимости. По результатам исследования все три препарата снижали исходно повышенные показатели индуцированной и спонтанной агрегации тромбоцитов. При этом тромбоАСС уступал обычной АСК и кардиомагнилу по влиянию на агрегацию тромбоцитов. Высокая эффективность кардиомагнила может объясняться началом действия буферной формы, которое наступает быстрее и происходит в полости желудка, повышая биодоступность препарата. Это подтверждается результатами исследования M. Feldman, B. Cryer (1999), которое выявило, что после приема буферной АСК уже через 12,0±2,3 мин наступает 50%-е снижение уровня $ТХВ_2$ [50].

Ломакиным Н.В. представлены результаты сравнительного исследования эффективности двух форм АСК – тромбоАСС и кардиомагнила. Полученные данные продемонстрировали, что кардиомагнил в значительно большей степени по сравнению с тромбоАСС проявляет дезагрегантную активность, наблюдаемую уже в первые сутки приема по результатам тестов АДФ-индуцируемой агрегации тромбоцитов. Кардиомагнил сохранял свое преимущество на протяжении всего исследования, значимо сильнее подавляя синтез $ТХВ_2$. Также в группе пациентов, получавших кардиомагнил, отмечено достоверно меньшее число случаев резистентности. То есть проведенный анализ выявил достоверные различия в дезагрегантной активности сравниваемых препаратов АСК. Оказалось, что буферная форма кардиомагнила обладает более выраженным антиагрегантным действием и на его фоне выявляется меньше случаев резистентности к АСК по сравнению с тромбоАСС [51].

Дозировка АСК в кардиомагниле соответствует современным рекомендациям по лечению и профилактике ССЗ – 75 и 150 мг. Таким образом, кардиомагнил благодаря высокой эффективности, хорошего профиля безопасности, доступности для пациентов является препаратом выбора в длительной терапии АСК [52].

Таким образом, являясь первой в России комбинацией АСК и антацида – гидроксида магния, кардиомагнил позволяет снизить риск ульцерогенного и диспептического действия АСК, предотвращая развитие побочных эффектов и увеличивая приверженность больных к длительному приему препарата. Применение кардиомагнила в клинической практике позволит обеспечить долговременные прогностические эффекты препарата, что имеет приоритетную клиническую значимость.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ломоносова А.А., Золозова Е.А., Саютина Е.В., Чининева В.В. Современные представления о дезагрегантной терапии для больных с кардиоваскулярными заболеваниями. Cardio Соматика. 2012;4:73–7.
2. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия. Атеротромбоз. 2008;1:22–6.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;4 (1):4–9.
4. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovasc Dis. 2002;13 (Suppl 1):1–6.
5. Ольбинская Л.И., Гофман А.М. Лечение и профилактика тромбозов. – М.: Вагриус, 2000. – 256с.
6. Староверов И.И. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных острым коронарным синдромом. Consilium medicum. 2000;2 (11):463–5.
7. Павлова Т.В., Дупляков Д.В., Кузина Т.Н., Гусева Г.Н. Антиагрегантная терапия в реальной клинической практике. Атмосфера. Новости кардиологии. 2013;2:19–22.
8. Лагута П.С., Панченко Е.П. Актуальные вопросы терапии аспирином. Сердце. 2005;4 (1):17–23.
9. Fuster V, Fallon JT, Badimon JJ, Nemerson Y. The unstable atherosclerotic plaque: clinical significance and therapeutic intervention. Thromb Hemost. 1997 Jul;78 (1):247–55.
10. Hass WK, Easton JD, Adams HP et al. A randomised trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. N Engl J Med. 1989 Aug 24;321 (8):501–7.
11. Gent M, Blakely JA, Easton JD et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. Lancet. 1989 Jun 3;1 (8649):1215–20.
12. Сторожаков Г.И., Тронина О.А. Современные аспекты применения препарата клопидогрел для лечения и профилактики атеротромбоза. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011;1:29–36.
13. Добровольский А.В. Клопидогрел в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. Российский Медицинский Журнал. 2009;17 (8):558–69.
14. EPILOG investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low – dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med. 1997 Jun 12;336 (24):1689–96.
15. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. N Engl J Med. 1998 Aug 13;339 (7):436–43.
16. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non – Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management

in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM – PLUS) Study Investigators. N Engl J Med. 1998 May 21;338 (21):1488–97.
17. Гарькина С. В., Дупляков Д. В., Павлова Т. В. Проблемы применения антитромбоцитарной терапии в кардиологии. Эффективная фармакотерапия. 2012;1:24–7.
18. Levine MN, Raslob G, Beyth RJ et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference of Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep;126 (3 Suppl): 287s – 310s.
19. Monalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34 (38):2949–3003.
20. Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. (Рекомендации ВНОК и НОАТ). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8 (6 Прил 6):2–20.
21. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Chest. 2012 Feb;141 (2 Suppl): 637–68.
22. Slattery DE, Pollack CV. Balancing potency of platelet inhibition with bleeding risk in the early treatment of acute coronary syndrome. West J Emerg Med. 2009 Aug;10 (3):163–75.
23. Weisman SM, Graham DY. Evaluation of the benefits and risks of low-dose aspirin in the secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular events. Arch Intern Med. 2002 Oct 28;162 (19):2197–202.
24. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. 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 May 30;373 (9678):1849–60.
25. Mehta SR, Yusuf S. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme; rationale, design and baseline characteristics including a meta – analysis of the effects of thienopyridines in vascular disease. Eur Heart J. 2000 Dec;21 (24):2033–41.
26. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res. 2003 Jun 15;110 (5-6):255–8.
27. Остроумова О. Д., Фомина В. М., Шорикова Е. Г. Ацетилсалициловая кислота в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены? Атмосфера. Новости кардиологии. 2012;3:20–4.
28. Максимов М. Л. Ацетилсалициловая кислота в профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Атмосфера. Новости кардиологии. 2012;2:8–12.
29. Mangano DT. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. N Engl J Med. 2002 Oct 24;347 (17):1309–17.
30. Patrono C, Bachmann F, Baigent C et al. Expert Consensus Document on the use of antiplatelet agents. The Task Force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004 Jan;25 (2):166–81.
31. Rocca B, Petrucci G. Variability in the responsiveness to low-dose aspirin: pharmacological and disease-related mechanisms. Thrombosis. 2012;2012:376721.
32. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013 Oct;34 (38):2949–3003.
33. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133 (6 Suppl): 199–233.
34. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2009 May 30;373 (9678):1849–60.
35. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. Lancet. 1994 Mar 26;343 (8900):769–72.
36. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Concurrent use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and oral anticoagulants places elderly persons at high risk for hemorrhagic peptic ulcer disease. Arch Intern Med. 1993 Jul 26;153 (14):1665–70.
37. Piper JM, Griffin MR, Daugherty JR et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med. 1991 Feb 15;114 (4):257–63.
38. Gutthann SP, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS. Individual nonsteroidal anti-inflammatory drugs and other risk factor for upper gastrointestinal bleeding and perforation. Epidemiology. 1997 Jan;8 (1):18–24.
39. Chan FK, Chung SC, Suen BY et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patient with Helicobacter pylori infection who are taken low dose aspirin or naproxen. N Engl J Med. 2001 Mar 29;344 (13):967–73.
40. Antithrombotic Triaists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002 Jan 12;324 (7329):71–86.
41. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998 Jun 13;351 (9118):1755–62.
42. Vane JR, Botting RM. Pharmacodynamic profile of prostacyclin. Am J Cardiol. 1995 Jan 19;75 (3):3A-10A.
43. Шахматова О. О., Комаров А. Л. Ацетилсалициловая кислота. Последние новости о дозах, эффективности и безопасности длительного лечения. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011;3:2–10.
44. Ушкалова Е. А. Аспиринорезистентность: механизмы развития, методы определения и клиническое значение. Фарматека. 2006;13 (128):35–41.
45. Остроумова О. Д. Ацетилсалициловая кислота – препарат номер один для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Основные показания к применению, клинические преимущества, эффективные дозы и пути повышения переносимости. Российский медицинский журнал. 2003;11 (5):275.
46. Емелина Е. И. Кардиомагнил: улучшение приверженности к лечению за счет снижения частоты побочных эффектов. Атмосфера. Новости кардиологии. 2011;1:14–8.
47. Кукес В. Г., Остроумова О. Д. Кардиомагнил. Новый взгляд на ацетилсалициловую кислоту: пособие для врачей. – Киев, 2004–112с.
48. Яковенко Э. П., Краснолюбова Л. П., Яковенко А. В. и др. Влияние препаратов ацетилсалициловой кислоты на морфофункциональной состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. Сердце. 2013;12 (3):145–50.
49. Верткин А. Л., Аристархова О. Ю. Адонина Е. В. и др. Безопасность и фармакоэкономическая эффективность применения различных препаратов ацетилсалициловой кислоты у пациентов с ИБС. Русский медицинский журнал. 2009;17 (8):570–5.
50. Баркаган З. С., Колговщикова Е. Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. Клиническая фармакология и терапия. 2004;13 (3):1–4.
51. Ломакин Н. В., Русанова А. В., Бурячковская Л. И., Вершинина М. Г. Сравнение антиагрегантной эффективности разных форм ацетилсалициловой кислоты. Сердце. 2014;13 (4):206–14.
52. Дроздов В. Н., Трубицина И. Е., Ким В. А. Механизм гастропротективного действия Кардиомагнила. Атмосфера. Новости кардиологии. 2010;1:8–10.

Материал поступил в редакцию 23/12/2014

Александрова И. И., Череватый Г. Г., Киричук С. В., Смирнова Г. О.
ГБУЗ КО «КОКБ», 248000, Калуга, ул. Вишневского, д. 1.

Инфаркт миокарда как дебют инфекционного эндокардита

УДК 616.127–005.8:616.126.3–002.1

Ключевые слова: инфаркт миокарда,инфекционный эндокардит

Ссылка для цитирования: Александрова И. И., Череватый Г. Г., Киричук С. В. и др. Инфаркт миокарда как дебют инфекционного эндокардита. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):41–44

Резюме

Описана клиническая ситуация дебюта инфекционного эндокардита в виде острого ИМ эмболического генеза. Септическая природа заболевания исключала возможность проведения системного тромболизиса. Несмотря на современные стандарты ведения больных ИМ при выборе режима терапии следует помнить о завещании не навредить больному.

Aleksandrova I. I., Cherevatyi G. G., Kirichuk S. V., Smirnova G. O.
State Budgetary Institution of Health Care of Kaluga Region, "Kaluga Regional Clinical Hospital", Vishnevskogo 1, Kaluga 248000

Myocardial infarction as the onset of infectious endocarditis

Keywords: myocardial infarction, infective endocarditis

For citation: Aleksandrova I. I., Cherevatyi G. G., Kirichuk S. V. et al. Myocardial infarction as the onset of infectious endocarditis. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):41–44

Summary

The article describes a clinical case of the infectious endocarditis onset in the form of acute MI of embolic origin. Septic nature of the disease excluded a possibility for systemic thrombolysis. Despite up-to-date standards of managing MI patients, the principle of "do not harm the patient" should be kept in mind when selecting a treatment plan.

Инфекционный эндокардит – воспаление эндокарда, вызываемое инфекционными возбудителями, которое локализуется в большинстве случаев на клапанах сердца, редко – на стенках аорты, легочной артерии [1]. Заболеваемость ИЭ сравнительно невелика и составляет согласно статистическим данным США и некоторых стран Европы 14–42 случая на 1 млн. жителей. Наиболее частыми возбудителями являются грамположительные кокки (стафило- и стрептококки). Для инфекционного эндокардита характерны вегетации, формирующиеся на участках эндокарда или эндотелия аорты, легочной артерии. При жизни лишь примерно в трети случаев распознается наличие эмболий. Эмболизация крупных артерий проявляется неврологическими нарушениями, инфарктом селезенки, почки, редко ИМ, полной слепотой в результате окклюзии центральной артерии сетчатки и др. Примечательно, что метастазирование инфекции наиболее часто наблюдается при стафилококковом эндокардите.

Ниже приводим описание случая эмбологенного ИМ у больного инфекционным эндокардитом.

Пациент Н., 39 лет, 21.06.2013 г. в 14.15 самостоятельно обратился в приемное отделение ГБУЗ КО «КОКБ» с жалобами на впервые возникшие интенсивные жгучие боли в области сердца. Ангинозные боли возникли в покое впервые в жизни за 30 мин до обращения. На зарегистрированной ЭКГ отмечалась элевация сегмента ST в отведениях V_2–V_6. Больной был экстренно госпитализирован в отделение неотложной кардиологии с БИТ. В анамнезе повышение АД максимально до максимально до 150–160/100 мм рт. ст. При распросе больного было установлено, что в начале июня 2013 г. он обращался к стоматологу по поводу интенсивной зубной боли, проводились лечебные мероприятия. За 2 недели до поступления в стационар у пациента повышалась температура до 38–39° С. Амбулаторно проводилось эмпирическое лечение по поводу предполагаемой пневмонии цефотаксимом по 1,03 раза/день внутримышечно. Не обследовался. На фоне антибактериальной терапии температура тела снизилась до субфебрильных цифр. Страдает эпилепсией, в связи с чем принимает финлепсин по 200 мг/сут. Туберкулез, гепатит, операции, травмы в анамнезе отрицает. Злоупотребляет алкоголем.

Объективный статус при поступлении: общее состояние стабильное, тяжелое. Кожные покровы бледные. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, шумы не выслушиваются. АД 150/100 мм рт. ст., ЧСС 80 уд/мин, ЧДД 18 в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Отеков нет. Температура тела при поступлении в пределах нормы. На ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 76 уд/мин; элевация сегмента ST в V_2–V_6 реципрокные изменения – депрессия сегмента ST на 1–1,5 мм в отведениях III, AVF (рис. 1). Анализ крови:

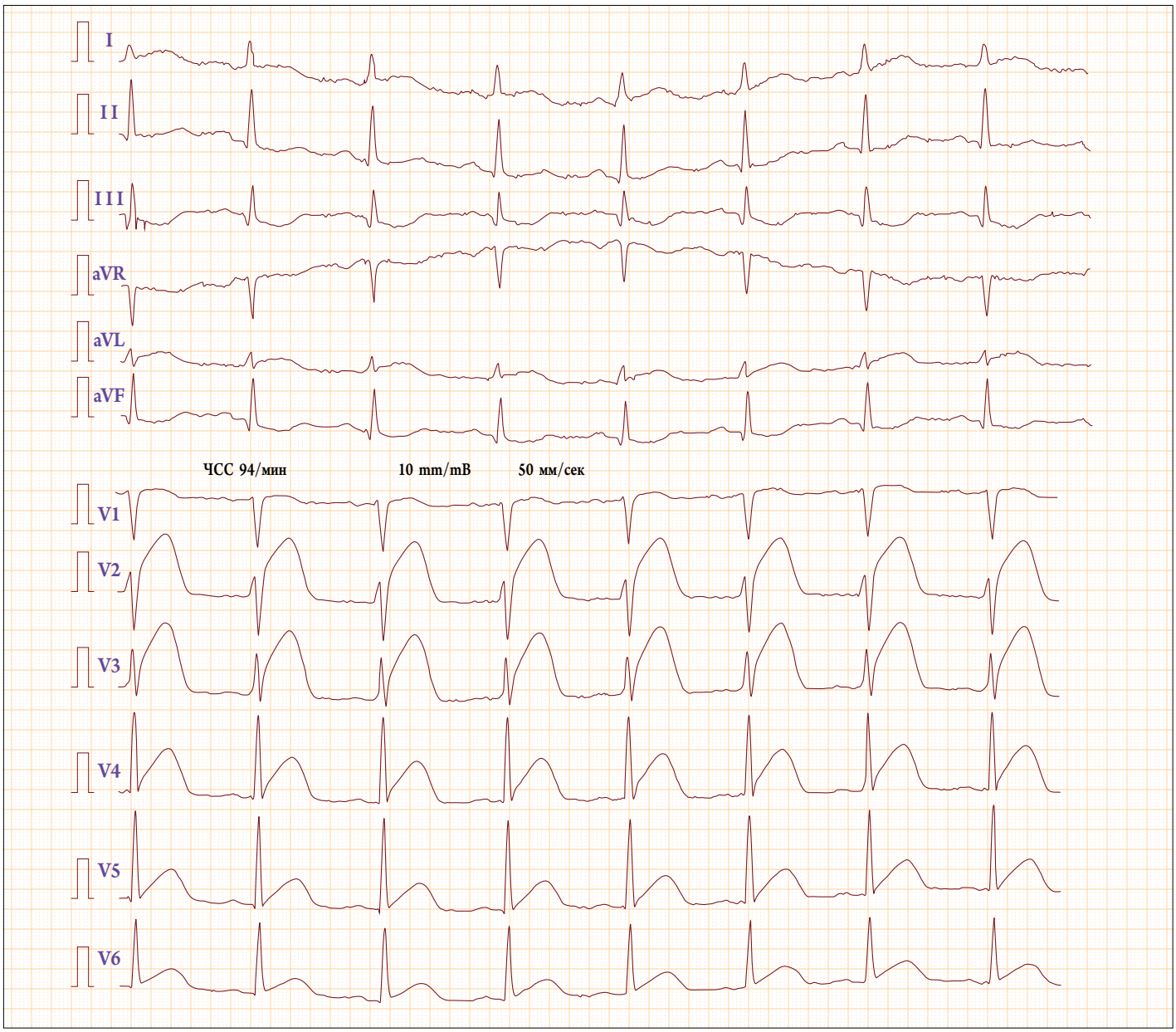


Рисунок 1. ЭКГ больного Н. при поступлении в стационар 21.06.2013 г.

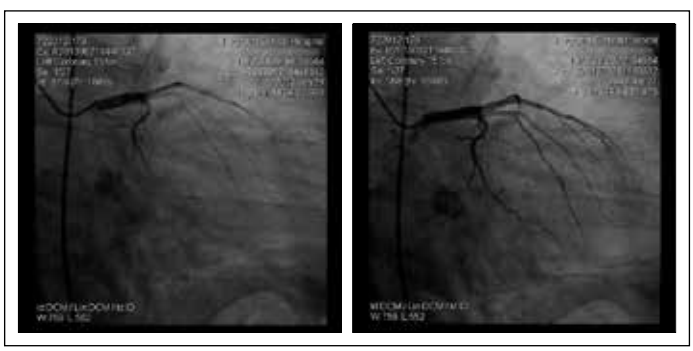


Рисунок 2. Коронарограмма больного Н.

Рисунок 3. Температурный лист больного Н.

тропонин Т – 80,9 нг/л, эритроциты – $3{,}57\times10^{12}$/л; гемоглобин – 111 г/л, лейкоциты $10{,}59\times10^{9}$/л, палочкоядерные нейтрофилы – 10%, сегментоядерные – 64%, лимфоциты – 18%, моноциты – 8%, СОЭ – 26 мм рт. ст. Анализ мочи: относительная плотность – 1019, белок – 0,017 г/л, лейкоциты – 0, эритроциты – 1–2 в п/зр.

Учитывая длительность от начала болевого синдрома до поступления в отделение неотложной кариологии с БИТ 40 мин, было решено провести экстренное ЧКВ. Результаты КАГ: мышечные мостики среднего сегмента правой межжелудочковой ветви (ПМЖВ), острая окклюзия среднего сегмента. С помощью транслюмбальной

баллонной ангиопластики (ТлБАП) окклюзия устранена. На контрольной КАГ артерия проходима, без признаков диссекции и стенозирования, кровоток TIMI 2. (рис. 2)

После выполнения ЧКВ ангинозные боли не рецидивировали, гемодинамика оставалась стабильной. Проводимая терапия соответствовала стандартам лечения пациентов с ОКС [2].

24.06.2013 г. состояние больного резко ухудшилось – температуры тела повысилась до 39° С (рис. 3), пациент заторможен, появились дизартрия, дезориентация во времени, в месте, собственной личности. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз до $23{,}68\times10^9$/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (палочкоядреные нейтрофилы – 23%), СОЭ 37 мм/час; в биохимическом анализе крови: С-реактивный белок – 33,69 мг/л. МРТ головного мозга от 26.06.2013 г.: признаки менгиоэнцефалита, абсцесса левого полушария мозжечка. Результаты анализа спинномозговой жидкости: 1-я порция – ликвор прозрачный, бесцветный, цитоз – 245/3, белок – 0,41%, лимфоциты – 12,0%, нейтрофилы – 88%, эритроциты – 50 в 1 мкл; 2-я порция – ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз – 42/3, белок – 0,44%; лимфоциты – 12%, нейтрофилы – 88%, эритроциты – 200 в 1 мкл. При 3-кратном посеве крови рост *Staphylococcus aureus*. В ликворе: рост микрофлоры не выявлен. Бактериологический анализ мочи: рост ассоциации дрожжеподобных грибов, бактериурия до 100000 в 1 мл мочи.

ЭхоКГ (рис. 4): вегетации на митральном клапене («нежные» эхопозитивные малоподвижные наслоения). Недостаточность митрального клапана, митральная регургитация 1–2 ст. Снижение систолической функции ЛЖ (ФВ 49%). Выпот в полость перикарда до 100 мм (по передней стенке ЛЖ).

Рентгенография органов грудной клетки от 26.06.2013 г.: двусторонняя нижнедолевая пневмония. Левосторонний гидроторакс.

Динамика ЭКГ (22.06.2013 г., 28.06.2013 г. , 1.07.2013 г.): синусовая тахикардия до 110 уд/мин. Низкий вольтаж зубцов R V_2–V_4; отрицательный зубец Т в этих отведениях.

Уточнен клинический диагноз: стафилококковый сепсис, стафилококковый эндокардит с поражением митрального клапана. ОКС от 21.06.2013 г. Состояние после КАГ, ТлБАП (мышечные мостики ПМЖВ, острая окклюзия ПМЖВ в среднем сегменте) от 21.06.2013 г. Менингоэнцефалит, абсцесс левого полушария мозжечка. Сопутствующие заболевания: АГ 3 ст., риск 4; симптоматическая эпилепсия.

Лечение: инфузионная терапия, свежезамороженная плазма, меропенем 2,0 г × 3 раза/сут внутривенно струйно; ванкомицин 1,0 г × 2 раза/сут внутривенно капельно; клексан 0,4 мг × 2 раза/сут подкожно; имму-

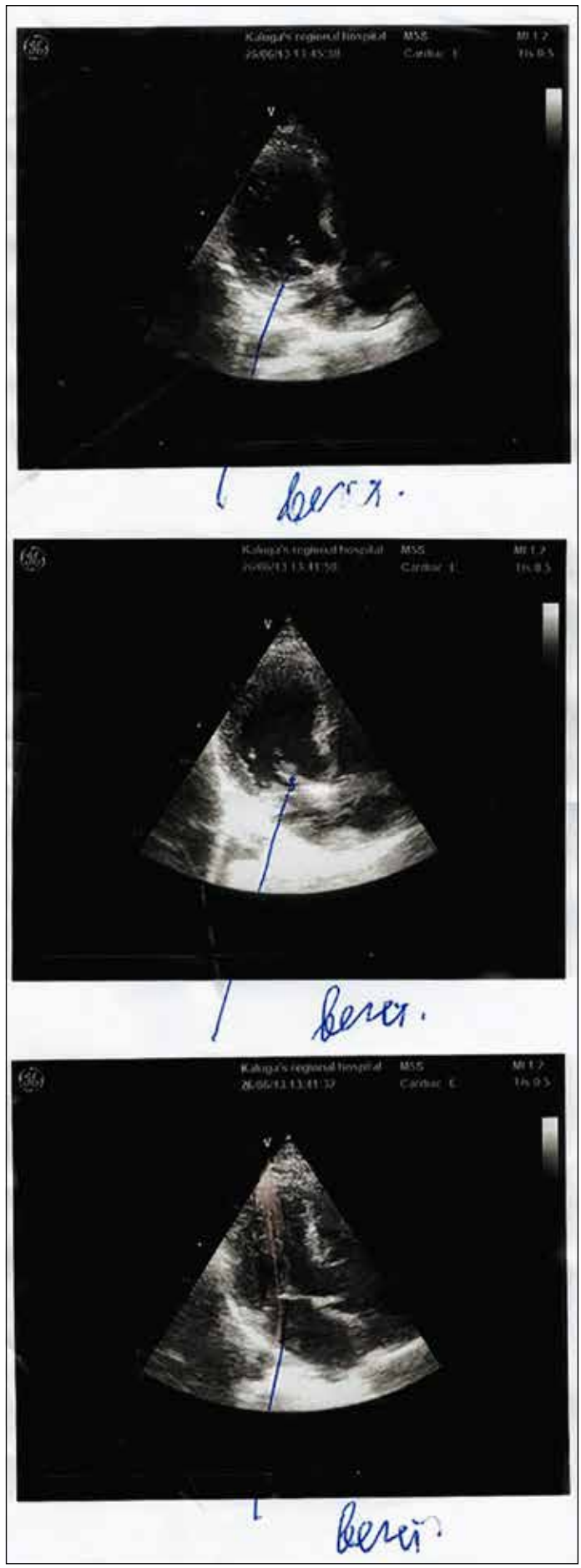


Рисунок 4. ЭхоКГ больного Н. (стрелками указаны вегетации)

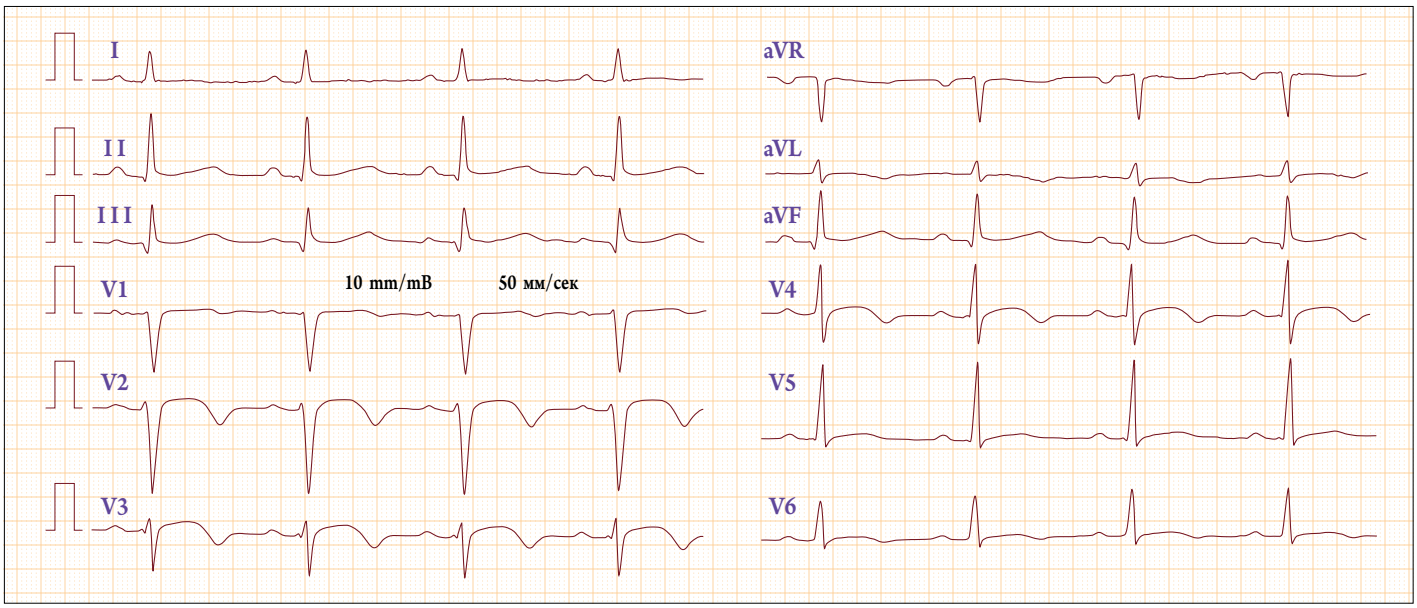


Рисунок 5. ЭКГ больного Н. от 10.07.2013 г.

ноглобулин 100,0 мл внутривенно капельно; метрогил 100 мг × 3 раза/сут внутривенно капельно.

На фоне проводимого лечения состояние пациента оставалось тяжелым. В сознании. Менингеальные знаки отрицательные. Парез взора вверх, вправо. Сохранялась дизартрия. Выполнял простые инструкции. Лихорадка 37,5–38,3° С. 30.06.2013 г. появились жалобы на боли в пальцах правой кисти, стопы. На дистальной фаланге IV пальца правой кисти некроз, на V пальце краевой некроз. На I, V пальцах левой ноги краевые некрозы.

В связи с отсутствием эффекта проведена смена антибактериальной терапии на: дорипрекс 500 мг × 3 раза/сут внутривенно капельно; линезолид 600 мг × 2 раза/сут внутривенно капельно.

При повторной МРТ: множественное поражение головного мозга, возможны абсцессы грибковой этиологии, не исключено метастазирование. Кровоизлияние в очаговое образование в мозжечке. В связи с полученными результатами к терапии добавлен кансидас 50 мг × 1 раз/сут внутривенно капельно.

В общем анализе крови пациента сохранялся лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ; а клинически – субфебрильная температура тела. ЭКГ-динамика не Q-образующего переднего ИМ (рис. 5).

2.08.2013 г. выполнено оперативное вмешательство в объеме резекционной трепанации задней черепной ямки. Обнаружена распадающаяся внутримозговая гематома, представленная бурозеленоватыми сгустками. Данное образование было удалено. Гистологически образование представляло собой гематому мозжечка с отложениями гемосидерина и грануляционной тканью.

В дальнейшем наблюдался регресс воспалительного процесса, о чем свидетельствовали лабораторные показатели, нормализация температуры тела. В удовлетворительном состоянии пациент был выписан со следующим клиническим диагнозом: ОНМК по геморрагическому типу в вертебробазилярном бассейне с формированием внутримозговой гематомы левого полушария мозжечка. Стафилококковый сепсис, стафилококковый эндокардит с поражением митрального клапана. Не Q-образующий передний ИМ от 21.06.2013 г. Состояние после КАГ, ТлБАП среднего сегмента ПМЖВ от 21.06.2013 г. Сопутствующие заболеваеия: АГ 3 ст., риск 4.

В октябре 2013 г. успешно выполнено протезирование митрального клапана в НИИ ЦСХ им. Н. И. Пирогова.

В данной клинической ситуации имело место такое редко встречающееся осложнение инфекционного эндокардита, как эмбологенный ИМ. Важен был выбор метода реперфузии в пользу первичного ЧКВ (молодой возраст, сомнительная этиология ИМ), так как системная тромболитическая терапия при септическом состоянии сопряжена с высоким риском развития кровотечения и неблагоприятным исходом [3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазур Н. А. Практическая кардиология (третье дополненное). – М.: «Медпрактика–М», 2012. –680 с.
2. Оганов Р. Г. Национальные клинические рекомендации. 2-е издание. – М.: «Силицея-Полиграф», 2009. –528 с.
3. Чазов Е. И. Очерки неотложной кардиологии. – М.: «Медицина», 1973. –175с.

Материал поступил в редакцию 22/10/2014

Долгова Е. Л., Шварц Ю. Г.
ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Фармакогенетические и клинические факторы в подборе терапевтической дозы варфарина пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий

УДК 616.12–008.3132–07–085–06:615.273.53:615.03(045)

Ключевые слова: антикоагулянты, варфарин, лечение, фибрилляция предсердий

Ссылка для цитирования: Долгова Е. Л., Шварц Ю. Г. Фармакогенетические и клинические факторы в подборе терапевтической дозы варфарина пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):45–49

Резюме

Актуальность. Основным аспектом профилактики тромбоэмболических осложнений при наличии фибрилляции предсердий (ФП) является применение антикоагулянтной терапии, в частности, варфарина. Чувствительность к данному препарату значительно варьирует у различных больных. *Цель.* Уточнение влияния различных аллельных вариантов генотипов в сочетании с клиническими факторами на особенности подбора варфарина у пациентов с неклапанной ФП. *Материалы и методы.* В исследовании принимали участие пациенты с ФП – жители города Саратова. *Результаты.* Установлена связь между терапевтической дозой варфарина и полиморфизмом генов GGCX и CYP2C9*2 у жителей Саратовского региона, что совпадает с результатами исследований других популяций. Выявлена достоверная связь длительности подбора варфарина с полиморфизмом генов VKORC1, CYP4F2 и CYP2C9*3. Причем наиболее значимым было сочетанное влияние аллельных вариантов генов с такими клиническими характеристиками, как наличие перенесенных ИМ, прием амиодарона и курение. *Заключение.* При подборе дозы варфарина необходимо уделять внимание как фармакогенетическим, так и клиническим характеристикам пациента, и что особенно важно – их комбинированному влиянию.

Dolgova E. L., Shvarts Yu. G.
State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, "V. I. Razumovsky Saratov State Medical University" of the RF Ministry of Health Care, Bolshaya Kazachiya 112, Saratov 410012

Pharmacogenetic and clinical factors in adjusting the therapeutic dose of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation

Keywords: anticoagulants, warfarin, treatment, atrial fibrillation

For citation: Dolgova E. L., Shvarts Yu. G. Pharmacogenetic and clinical factors in adjusting the therapeutic dose of warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):45–49

Summary

Background. A key aspect in prevention of thromboembolic complications associated with atrial fibrillation (AF) is the use of anticoagulation therapy, specifically warfarin. Warfarin sensitivity considerably varies in different patients. *Aim.* To specify effects of different allele variants of genotype in combination with clinical factors on the pattern of adjusting the warfarin therapy in patients with non-valvular AF. *Materials and methods.* The study included patients with AF who were residents of the Saratov city. *Results.* Therapeutic doses of warfarin were related with GGCX и CYP2C9*2 gene polymorphisms in residents of the Saratov region. This finding is consistent with results of studies on other populations. Duration of warfarin dose adjustment significantly correlated with VKORC1, CYP4F2 and CYP2C9*3 gene polymorphisms. Furthermore, the highest significance was observed for the combination effect of gene allele variants and such clinical characteristics as history of MI, amiodarone therapy and smoking. *Conclusion.* In adjusting the warfarin dose, both pharmacogenetic and clinical characteristics of the patient and, most important, their combination effect, should be taken into consideration.

Основным аспектом профилактики тромбоэмболических осложнений при наличии фибрилляции предсердий (ФП) является применение антикоагулянтной терапии, в частности, варфарина. Несмотря на активное внедрение новых антикоагулянтнов, варфарин остается и, вероятно, останется одним из широко рекомендуемых средств. Чувствительность к данному препарату значительно варьирует у различных больных, что определяет большой разброс в поддерживающих дозах варфарина, обеспечивающих адекватный уровень гипокоагуляции. Для варфарина величина поддерживающей дозы может колебаться от 0,625 мг в сутки до 20 мг в сутки и выше. При этом, если поддерживающая доза варфарина составляет менее 1 мг в сутки, говорят о высокой чувствительности пациента к варфарину, а если более 15 мг в сутки – о резистентности к варфарину или кумаринорезистентности. Это зависит от многочисленных факторов, которые условно можно разделит на две группы – модифицируемые и немодифицируемые. К изменяющимся факторам можно отнести ИМТ, сопутствующие заболевания, вредные привычки, лекарственные взаимодействия, приверженность к определенным пищевым

продуктам. К немодифицируемым – пол, возраст, генетические особенности.

В настоящее время генетические особенности расцениваются, как ведущий фактор чувствительности пациента к оральным антикоагулянтам, а следовательно, обусловливающий величину поддерживающей дозы варфарина. Установлено, что генами, ассоциированными с дозировкой варфарина, являются CYP2C9, CYP4F2, GGCX и VKORC1, что вполне согласуется с механизмом действия и биотрансформацией данного антикоагулянта.

CYP2C9 – главный фермент метаболизма варфарина. Ген CYP2C9 локализован на 10-й хромосоме, на сегодняшний день для данного гена выявлено более 20 аллельных вариантов или полиморфизмов. В работах различных авторов описано выраженное влияние вариантов аллелей как на дозу варфарина, так и на время ее титрации. Например, лица, в генотипе которых присутствуют только аллели дикого типа CYP2C9*1, имеют нормальную интенсивность метаболизма варфарина, среднетерапевтические дозы и уровни МНО являются для таких людей наиболее приемлемыми. Наиболее часто встречающихся после аллеля дикого типа варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3, показали, что они ассоциированы с более высокими концентрациями S-варфарина в плазме крови, а также с более низкими значениями клиренса из-за замедления его метаболизма в печени [1–3]. Другие аллельные варианты гена CYP2C9 слабо изучены – аллели CYP2C9*4, CYP2C9*5 и CYP2C9*6 встречаются с частотой не более 1% людей. Несмотря на это в совокупности с CYP2C9*2 и CYP2C9*3 они могут обусловливать значимые изменения в характеристиках подбора дозы варфарина.

Полиморфизм гена VKORC1, кодирующего молекулу–мишень для оральных антикоагулянтов, может влиять на чувствительность пациентов к данной группе АС. Ген VKORC1 располагается в 16-й хромосоме. Показано, что у носителей генотипа АА по полиморфному маркеру G-1639A гена VKORC1 при применении варфарина по стандартной схеме чаще отмечаются кровотечения, выходы за пределы терапевтического диапазона МНО – и при этом меньшая поддерживающая доза варфарина [4, 5].

Полиморфизм гена CYP4F2. В литературе имеются данные, что носителям генотипа СС по полиморфному маркеру V433M гена CYP4F2 подбирались более низкие дозы варфарина и в меньший срок по сравнению с больными с генотипами СТ и ТТ [6–10]. Однако, по мнению многих авторов, существующих данных недостаточно для использования данного маркера, как предиктора дозы варфарина.

Полиморфизм гена GGCX. Первоначально не было обнаружено влияния носительства генотипов гамма глутамил карбоксилазы (GGCX) на значение подобранной дозы варфарина [11]. Однако в последующих работах были выявлены аллельные варианты, которые ассоциировались с более низкими подобранными дозами варфарина: rs12714145 G >A rs12714145 для европейских популяций и G8016A для монголоидов [12–14].

Таким образом, в настоящее время в фармакогенетическом тестировании для персонализации выбора режима дозирования оральных антикоагулянтов необходимо рассматривать полиморфизмы генов CYP2C9 (аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3) и VKORC1 (полиморфный маркер G-1639A) [15, 16]. На основании полученных данных разработаны определенные алгоритмы выбора доз оральных антикоагулянтов в зависимости от выявленных генотипов пациентов (алгоритмы Sconce, Takahashi, Tham, Гилярова М. Ю., Gage).

Существующие алгоритмы, как правило, учитывают не только генетические особенности пациентов, но и другие факторы, влияющие на чувствительность пациента к варфарину, такие как пол, возраст пациента, его рост и вес, этническую принадлежность, сопутствующую терапию и наличие никотиновой зависимости. Причем принципы алгоритмов в основном исходят из линейной, и, как минимум, однонаправленной зависимости между используемыми факторами. Помимо этого, упомянутые алгоритмы позволяют прогнозировать только терапевтическую дозу варфарина, но ни как не касаются сроков ее подбора и риска опасных колебаний МНО, каковые являются немаловажными аспектами подбора терапии.

Целью нашего исследования явилось уточнение влияния различных аллельных вариантов генотипов CYP2C9, VKORC1, CYP4F2 и GGCX в сочетании с клиническими факторами на особенности подбора варфарина у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы

В исследовании принимали участие пациенты с ФП, находившиеся на стационарном лечении в отделении кардиологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ.

Критериями включения являлись документированная неклапанная фибрилляция предсердий, как постоянная, так и персистирующая формы, высокий риск тромбоэмболических осложнений (2 и более баллов по шкале CHA_2DS_2VASc), неприменение варфарина на момент госпитализации в стационар и ранее в течение полугода, согласие пациента на участие в данном исследовании.

Критерии невключения: острый ИМ, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца, признаки органического поражения ЦНС, некорригируемая артериальная гипертензия (АГ), стенокардия напряжения IV ФК, злоупотребление алкоголем или наркотическими и психоактивными препаратами в настоящее время или в анамнезе, психические расстройства, любые онкологические заболевания в настоящее время или в анамнезе, любые другие серьезные заболевания, которые могут повлиять на про-

должительность и качество жизни пациента, противопоказания к назначению варфарина, наличие иных показаний к применению варфарина, отказ от участия в исследовании.

В исследовании приняли участие 56 пациентов (26 мужчин и 30 женщин) в возрасте от 48 до 78 лет (средний возраст 66 лет), которые по неотложным показаниям поступили в отделение кардиологии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева СГМУ в период с августа по декабрь 2013 года. Индекс по шкале вероятности развития тромбоэмболических осложнений CHA_2DS_2VASc у данной группы пациентов составлял от 2 до 6.

После стабилизации состояния в стационаре пациентам была объяснена необходимость применения антикоагулянтной терапии, был предложен подбор дозы варфарина и участие в данном исследовании. После подписания информированного согласия пациентам выполнялся забор крови на генетической полиморфизм чувствительности к варфарину. Фармакогенетический тест представляет собой процесс выявления конкретных полиморфизмов генов, влияющих на фармакологический ответ. Генотипирование проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT – PCR) и прямого секвенирования после предварительного выделения ДНК пациента. При этом в качестве источника генетического материала использовалась венозная кровь пациента. Анализ проводился с помощью диагностического набора «Фарма-скрин-Варфарин» с использованием системы «PyroMark Q24». При фармакогенетическом анализе крови определялся полиморфизм следующих генов, главным образом участвующих в биотрансформации варфарина – VKORC1, цитохрома CYP2C9, CYP4F2 и GGCX.

Варфарин назначался пациентам согласно рекомендациям ACC/AHA/ESC – один раз в сутки в фиксированное время (17.00–19.00 часов). Доза препарата подбиралась каждому пациенту индивидуально под контролем МНО. Во время пребывания в стационаре пациент обеспечивался варфарином (Варфарин Никомед, «Nycomed»), а при амбулаторном наблюдении пациент приобретал его за свой счет. Алгоритм определения МНО и коррекции дозы антикоагулянта соответствовал международным стандартам [17].

В качестве исследуемых показателей использовались подобранная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы (количество дней от начала терапии до определения оптимальной дозы) и колебания значений международного нормализованного отношения (МНО), то есть разница между максимальным и минимальным значениями, зарегистрированных в процессе титрования.

Для статистической обработки результатов применялась программа STATISTICA 6.0. Для изучения влияния отдельных показателей и их комбинаций на изучаемые

характеристики лечения применялся одно- и двухфакторный анализ ANOVA. Для оценки соответствия полученного распределения генотипов равновесию Харди–Вайнберга применяли критерий χ^2. Использовался также непараметрический коэффициент корреляции Кендалла. Данные представлены в виде средней M и стандартного отклонения SD.

Результаты и обсуждения

Величина терапевтической дозы варфарина и длительность ее подбора были слабо связаны между собой (p=0,29), разброс МНО не коррелировал с величиной и длительностью подбора дозы. Данные параметры не зависели от возраста и пола.

Полученные в нашей выборке частóты аллелей генов соответствовали распределению Харди–Вайнберга (p>0,95), что свидетельствует о представительности нашей выборки и возможности экстраполяции полученных результатов на широкий контингент больных.

На подобранную терапевтическую дозу варфарина существенное влияние оказывали аллельные варианты генов GGCX и CYP2C9*2.

Гетерозиготы с генотипом CG полиморфизма GGCX в результате получали более высокие дозы варфарина по сравнению с гомозиготами CC (M 6,23 и 4,5 соответственно; p=0,034).

В группе цитохрома CYP2C9*2 аллельным вариантам гомозигот CC были подобраны значимо более низкие дозы варфарина по сравнению с гомозитами TT и гетерозиготами CT (M 4,4 и 6,125 соответственно; при p<0,05).

Приведенные результаты не противоречат уже известным данным по этому поводу [18, 19], что еще раз подчеркивает репрезентативность нашей выборки. У носителей аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отмечается снижение активности CYP2C9, что приводит к снижению скорости биотрансформации лекарственных средств (ЛС), метаболизирующихся данным изоферментом, и к повышению их концентрации в плазме крови.

Совместного взаимодействия данных групп генов в отношении влияния на характеристики лечения варфарином выявлено не было.

В ходе исследования была установлена высокая значимость различий в значениях длительности подбора терапевтической дозы варфарина у аллельных вариантов гена VKORC1. Пациентам с генотипом GA требовалось меньше времени для оптимизации дозы варфарина – примерно на 25–35% по сравнению с гомозиготами GG и AA (p=0,017).

Различные варианты гена CYP4F2 не оказали самостоятельно влияния на длительность подбора варфарина. Однако при анализе сочетанного влияния полиморфизма CYP4F2 с такими клиническими характеристиками, как перенесенные ИМ и курение, были установлены значимые особенности (табл. 1). Взаимосвязь времени подбора дозы с генотипом носила разнонаправленный характер в зависимости как от перенесенного инфаркта, так и от курения. Например, при наличии в анамнезе ИМ длительность подбора дозы антикоагулянта была выше у гетерозигот и ниже у гомозиготных аллельных вариантов.

Таблица 1. Сроки подбора дозы варфарина в зависимости от аллеля гена и наличия ИМ в анамнезе, а также никотиновой зависимости по данным двухфакторного ANOVA

Генотип CYP4F2	CT		CC	
Наличие перенесенных ИМ, (p=0,034)	нет	да	нет	да
M±SD, дни	10,1±3,07	11,6±3,69	12,4±4,29	9,0±3,16
Курение (p=0,028)	нет	да	нет	да
M±SD, дни	9,2±2,83	13,3±2,50	8,2±1,55	15,1±3,02

Данные изменения могут быть связаны с тем, что CYP4F2 является важнейшим цитохромом, ответственным за синтез гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (20-HETE), играющей важную роль в функционировании сосудов. Эффект CYP4F2 в сочетании с перенесенными ИМ или никотиновой зависимостью может быть обусловлен тем, что лица с перенесенным ИМ являются носителями специфических генов, которые в комбинации с CYP4F2 влияют как на риск самого инфаркта, так и на метаболизм лекарств.

Такая же не однонаправленная зависимость длительности периода подбора дозы от аллельных вариантов гена CYP2C9*3 выявлена у пациентов, принимающих и не принимающих амиодарон (рис. 1). Прием амиодарона уменьшает количество дней подбора терапевтической дозы варфарина, однако данная зависимость прослеживается только при взаимосвязи с генотипом и составляет у гетерозигот AC 8,0±1,67, у гомозигот AA 10,6±3,27 дня. Если этот антиаритмический препарат не используется, длительность подбора дозы варфарина больше у гетерозигот AC, чем у гомозигот (16,5±3,54 и 12,2±3,91 соответственно); p=0,030*. В предшествующих работах отмечалось только наличие связи данных характеристик с дозой варфарина. Полученные же в нашей работе корреляции другими исследователями не отмечались.

Установленные взаимосвязи генетических и клинических факторов с длительностью подбора дозы варфарина

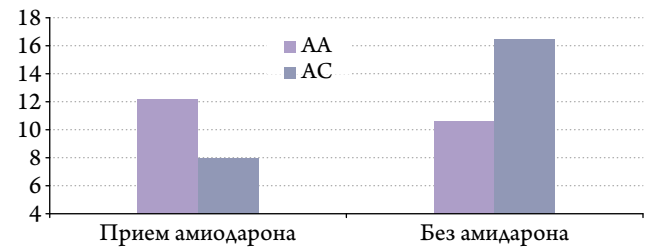


Рисунок 1. Сроки подбора дозы варфарина в зависимости от аллеля гена и приема амиодарона

очевидно отражают наличие весомой фармакогенетической составляющей этого параметра. В этой связи длительность подбора дозы варфарина при соблюдении стандартного алгоритма может рассматриваться не только как клинический параметр, но и как характеристика особенностей лекарственного метаболизма для определенного пациента.

В ходе исследований не было установлено достоверного влияния различных аллельных вариантов генов CYP2C9*5 и CYP2C9*6 на особенности подбора дозы варфарина. Возможно, это обусловлено малой вариабельностью аллельных вариантов данных генов в популяции и среди наших больных, в частности.

Не выявлено связей клинических и генетических факторов с амплитудой колебаний МНО в процессе подбора дозы варфарина.

Заключение

Несмотря на то, что разрабатываются новые классы антитромботических препаратов, варфарин по-прежнему остается незаменимым средством предупреждения внутрисосудистого тромбообразования. В ходе проведенной работы уставлена связь между терапевтической дозой варфарина и полиморфизмом генов GGCX и CYP2C9*2 у жителей Саратовского региона, что совпадает с результатами исследований других популяций и подтверждает репрезентативность выборки. Кроме того, выявлена достоверная связь длительности подбора варфарина с полиморфизмов генов VKORC1, CYP4F2 и CYP2C9*3. Причем наиболее значимым было сочетанное влияние аллельных вариантов генов с такими клиническими характеристиками, как наличие перенесенных ИМ, приема амиодарона и курения. Прогнозировать амплитуду колебаний МНО в процессе подбора дозы пока не удалось, но это, безусловно, требует продолжения исследований роли других сочетаний генетических и клинических маркеров и других полиморфизмов. С учетом развития технологий GWAS такой подход будет вполне реален. В будущем алгоритмы, основанные на линейной и, как минимум, однонаправленной зависимости между используемыми факторами и предсказывающие только терапевтическую дозу варфарина, очевидно должны быть модифицированы.

Таким образом, при подборе дозы варфарина (и не только его), а также планировании новых прикладных исследований необходимо обращать особое внимание как на фармакогенетические, так и клинические характеристики пациента, и что особенно важно – на их комбинированное влияние. При этом важно учитывать нелинейность и неоднонаправленность изучаемых взаимодействий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Herman D, Locatelli I, Grabnar I et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. Pharmacogenomics J. 2005;5 (3):193–202.
2. Scordo MG, Pengo V, Spina E et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther. 2002 Dec;72 (6):702–10.
3. Morin S, Bodin L, Loriot MA et al. Pharmacogenetics of acenocoumarol pharmacodynamics. Clin Pharmacol Ther. 2004 May;75 (5):403–14.
4. Загорская В. Л., Игнатьев И. В., Кропачева Е. С. и др. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 – новый генетический фактор, ассцоиированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямы х антикоаглуянтов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008;1:29–33.
5. Емельянов Н. В., Кропачева Е. С., Игнатьев И. В. и др. Полиморфный маркер G-1639 (3673) A гена VKORC1, особенности дозирования и побочные эффекты перорального антикоагулянта аценокумарола в московской популяции пациентов с постоянной формой мерцательной аритмии. Медицинская генетика. 2009;8 (4):40–4.
6. McDonald MG, Rieder MJ, Nakano M et al. CYP4F2 is a vitamin K1 oxidase: An explanation for altered warfarin dose in carriers of the V433M variant. Mol Pharmacol. 2009 Jun;75 (6):1337–46.
7. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. Blood. 2008 Apr 15;111 (8):4106–12.
8. Borgiani P, Ciccacci C, Forte V et al. CYP4F2 genetic variant (rs2108622) significantly contributes to warfarin dosing variability in the Italian population. Pharmacogenomics. 2009 Feb;10 (2):261–6.
9. Pérez-Andreu V, Roldán V, Antón AI et al. Pharmacogenetic relevance of CYP4F2 V433M polymorphism on acenocoumarol therapy. Blood. 2009 May 14;113 (20):4977–9.
10. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. PLoS Genet. 2009 Mar;5 (3):e1000433.
11. Loebstein R, Vecsler M, Kurnik D et al. Common genetic variants of microsomal epoxide hydrolase affect warfarin dose requirements beyond the effect of cytochrome P4502C9. Clin Pharmacol Ther. 2005 May;77 (5):365–72.
12. Chen LY, Eriksson N, Gwilliam R et al. Gamma-glutamyl carboxylase (GGCX) microsatellite and warfarin dosing. Blood. 2005 Nov 15;106 (10):3673–4.
13. Kimura R, Miyashita K, Kokubo Y et al. Genotypes of vitamin K epoxide reductase, gamma-glutamyl carboxylase, and cytochrome P4502C9 as determinants of daily warfarin dose in Japanese patients. Thromb Res. 2007;120 (2):181–6.
14. Cha PC, Mushiroda T, Takahashi A et al. High-resolution SNP and haplotype maps of the human gamma-glutamyl carboxylase gene (GGCX) and association study between polymorphisms in GGCX and the warfarin maintenance dose requirement of the Japanese population. J Hum Genet. 2007;52 (10):856–64.
15. Сычев Д. А., Михеева Ю. А., Кропачева Е. С и др. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на фармакокинетику и фармакодинамику варфарина у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий. Клиническая медицина. 2007;85 (1):57–60.
16. Загорская В. Л., Игнатьев И. В., Кропачева Е. С. и др. Полиморфный маркер G3673A гена VKORC1 – новый генетический фактор, ассоциированный с развитием геморрагических осложнений при применении непрямых антикоагулянтов. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2008;1:29–33.
17. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141 (2 Suppl): 7S-47S.
18. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements – a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Apr;65 (4):365–75.
19. Михеева Ю. А., Кропачева Е. С., Игнатьев И. В. и др. Полиморфизм гена цитохрома P4502C9 (CYP2C9) и безопасность терапии варфарином. Кардиология. 2008;48 (3):52–7.

Материал поступил в редакцию 08/12/2014

Сумин А. Н.[1], Шушунова О. В.[2], Архипов О. Г.[2]
[1] – ФГБУ «НИИ КПССЗ» СО РАМН, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
[2] – ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз», 652840, Кемеровская обл., г. Мыски, ул. Лесхозная, д. 1

Факторы, влияющие на развитие диастолической дисфункции правого желудочка у больных артериальной гипертензией

УДК 616.12–008.331.1:612.173.4–008.1

Ключевые слова: артериальная гипертензия, диастолическая дисфункция правого желудочка

Ссылка для цитирования: Сумин А. Н., Шушунова О. В., Архипов О. Г. Факторы, влияющие на развитие диастолической дисфункции правого желудочка у больных артериальной гипертензией. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14 (1):50–56

Резюме

Актуальность. У части больных АГ выявляется гипертрофия и диастолическая дисфункция ПЖ. Остается неясным, за счет чего поражаются правые отделы сердца при АГ – собственно за счет гемодинамического фактора и его последствий или за счет сопутствующих факторов, способствующих как развитию АГ, так и развитию патологии правых отделов сердца. *Цель.* Изучение распространенности диастолической дисфункции ПЖ у больных АГ и выявление факторов, ассоциированных с ее наличием. *Материалы и методы.* В исследование включено 487 больных АГ (средний возраст 58 лет) и 273 человека без АГ (средний возраст 57 лет) в качестве группы сравнения. Всем обследуемым проводили ЭхоКГ с изучением структурных показателей желудочков сердца, оценивали их систолическую и диастолическую функцию. Для оценки диастолической функции ПЖ использовали параметры транстрикуспидального потока (Ет, Ат, Ет/Ат, ВЗЕт), скорость распространения трикуспидального потока (СРТП), показатели тканевого Допплера движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (е'т, а'т, е'т/а'т). *Результаты.* У больных АГ при сопоставлении с группой сравнения больше были размеры легочной артерии (p<0,001) и ПЖ (p=0,009), толщина стенки ПЖ (p=0,085), выше индекс Теи (p=0,045), ниже отношение Ет/Ат (p=0,027). При этом показатели СРТП (p=0,17) и е'т/а'т (p=0,52) в группах не различались. В целом диастолическая дисфункция ПЖ встречалась чаще у больных АГ, чем в группе сравнения (33,5 и 26,7%; p=0,052). Независимыми факторами, влияющими на развитие диастолической дисфункции ПЖ, явились наличие ХСН, размеры правого предсердия, признаки диастолической дисфункции ЛЖ, но не наличие АГ. *Заключение.* У больных АГ по сравнению с пациентами без АГ было ниже отношение раннего и позднего транстрикуспидальных потоков, выше индекс Теи ПЖ, были больше конечно-диастолический размер ПЖ и диаметр легочной артерии. Наличие АГ не было независимым предиктором диастолической дисфункции ПЖ, соответственно, АГ является только одним из факторов, способствующих развитию дисфункции правых отделов сердца наряду с другими заболеваниями и поведенческими факторами.

Sumin A. N.[1], Shushunova O. V.[2], Arkhipov O. G.[2]
[1] – Federal State Budgetary Institution, “Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases” at the Siberian Division of the Academy of Medical Sciences, Sosnovyi Bulvar 6, Kemerovo 650002
[2] – Federal Budgetary Institution, Rehabilitation Center “Topaz” of the RF Social Insurance Fund, Leskhoznaya 1, Myski 652840, Kemerovo Region

Factors influencing the development of right ventricular dysfunction in patients with arterial hypertension

Keywords: hyperpiesis, diastolic dysfunction of the right ventricle

For citation: Sumin A. N., Shushunova O. V., Arkhipov O. G. Factors influencing the development of right ventricular dysfunction in patients with arterial hypertension. Russian Heart Journal. 2015;14 (1):50–56

Summary

Background. A part of patients with arterial hypertension (AH) develop RV hypertrophy and diastolic dysfunction. It is still unclear what damages the right heart in AH – the hemodynamic factor itself and its consequences or accompanying factors, which facilitate development of both AH and right heart abnormalities. *Aim.* To study prevalence of RV diastolic dysfunction and to identify factors associated with its presence in patients with AH. *Materials and methods.* The study included 487 patients with AH (mean age, 58) and 273 individuals without AH as a reference group. EchoCG with examination of ventricular structure parameters was performed, and ventricular systolic and diastolic function was evaluated for all participants. RV diastolic function was evaluated using transtricuspid flow parameters (Ет, Ат, Ет/Ат, and ВЗЕт), tricuspid flow propagation velocity (TFPV), and tissue Doppler indices of tricuspid annular motions (е’т, а’т, е’т/а’т). *Results.* In AH patients, dimensions of the pulmonary artery (p <0.001) and RV (p=0.009), RV wall thickness (p=0.085), and the Tei index (p=0.045) were greater whereas the Ет/Ат ratio (p=0,027) was lower than in the reference group. TFPVs (p=0.17) and е’т/а’т ratios (p=0.52) did not differ between the groups. Overall, the incidence of RV diastolic dysfunction was higher in AH patients than in the reference group (33.5 and 26.7%, respectively; p=0.052). Independent factors influencing the development of RV diastolic dysfunction included the presence of CHF, right ventricular dimensions, and signs of LV diastolic

dysfunction but not the presence of AH. *Conclusion.* Patients with AH had lower ratios of early to late transtricuspid flows, higher RV Tei indexes, and greater RV end diastolic dimensions and pulmonary artery diameter. Presence of AH was not an independent predictor of RV diastolic dysfunction. Therefore, AH is only one of factors, such as other diseases and behavioral factors, which facilitates the development of right heart dysfunction.

Наличие гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ являются характерными признаками АГ, как следствие увеличения гемодинамической нагрузки на левые отделы сердца. С правыми отделами сердца ситуация не столь однозначная. С одной стороны, при АГ чаще выявляют гипертрофию и диастолическую дисфункцию ПЖ, чем в контроле [1–3], также наличие АГ у больных ХОБЛ сопровождается более выраженными изменениями правых отделов сердца и более быстрым развитием легочного сердца, чем у больных без АГ [4]. Кроме того, в эксперименте показано, что в ответ на адренергическую стимуляцию ремоделирование правых отделов сердца более выражено и в большей степени необратимо после прекращения такой стимуляции по сравнению с левыми отделами сердца [3, 5]. С другой стороны, частота встречаемости гипертрофии ПЖ при АГ, по данным метаанализа 13 исследований, составила 28,6% [6]. Остается непонятным, за счет чего отмечается поражение правых отделов сердца при АГ – собственно за счет гемодинамического фактора и его последствий (например, из-за межжелудочкового взаимодействия при гипертрофии ЛЖ), либо за счет сопутствующих факторов, способствующих как развитию АГ, так и развитию патологии правых отделов сердца. По-видимому, есть необходимость изучения данного вопроса на более обширной выборке пациентов, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель данной работы состояла в изучении распространенности диастолической дисфункции ПЖ у больных АГ и выявление факторов, ассоциированных с ее наличием.

Материалы и методы

В исследование было включено 487 больных гипертонической болезнью (средний возраст 58 [54–63] лет; 237 мужчин и 250 женщин), проходивших обследование в кабинете ультразвуковой диагностики. Группу сравнения составили 273 человека, (средний возраст 57 [55–61] лет), проходивших профилактическое обследование, не предъявляющих жалоб, не имеющих патологических изменений на ЭКГ, анамнестических указаний в амбулаторной карте и листке профилактического осмотра на наличие АГ, с нормальными цифрами АД. Из исследования были исключены пациенты с декомпенсацией основного или сопутствующего заболевания, с поражением клапанных структур сердца, нарушением сердечного ритма, почечной и печеночной недостаточностью, СД I типа, тиреотоксикозом, онкологическими заболеваниями, а также пациенты с ХОБЛ.

У всех пациентов, включенных в исследование, были проведены инструментальные исследования, включавшие ЭКГ, ЭхоКГ, цветное дуплексное сканирование сонных артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента. Эхокардиографию проводили на ультразвуковой системе Vivid S5 (США), при помощи секторного датчика 2–3,5 МГц с фазированной решеткой. Исследования выполняли в положении пациента на левом боку, показатели регистрировались в конце неформированного выдоха, при этом оценивали средние значения, полученные при регистрации не менее 3 кардиоциклов. Оценивали показатели структуры левых и правых отделов сердца. В импульсном допплеровском режиме оценивали параметры трансмитрального и транстрикуспидального кровотока: пиковая скорость раннедиастолического потока (Е и Ет), потока предсердной систолы (А и Ат), их отношение (Е/А, Ет/Ат), время замедления раннедиастолического потока (ВЗЕ и ВЗЕт). В комбинированном цветном М-режиме измеряли скорость распространения митрального (СРМП) и трикуспидального потока (СРТП). При этом исследовании М-линия устанавливалась максимально параллельно направлению потока наполнения желудочков. Скорость распространения потока измерялась по углу наклона наиболее яркой части спектра.

В режиме спектрального тканевого допплера измеряли скорости раннего (е', е'т) и позднего (а', а'т) движения фиброзного кольца митрального и трикуспидального клапанов, их отношение е'/а' и е'т/а'т, определяли индекс общей производительности ЛЖ и ПЖ, как отношение времени от закрытия до открытия атрио-вентрикулярных клапанов к времени изгнания желудочков. Давление в правом предсердии (ДПП) рассчитывали по формуле:

$$ДПП = 0{,}8 + 1{,}7 \times Ет/е'т$$

Нарушением диастолической функции ПЖ считали отклонение значений отношения Ет/Ат от уровня 0,8–2,1, увеличение отношения Ет/е'т >6,0, снижение отношения е'т/а'т <0,6 [7], снижение скорости распространения трикуспидального потока <35 см/сек [8].

Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Лилиефорса. Для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me±Q).

Сравнение показателей проводилось с использованием теста Манна–Уитни. Связь возможных факторов с вероятностью выявления диастолической дисфункции ПЖ при ЭхоКГ оценивалась в модели однофакторной логистической регрессии. Переменные, для которых критерий статистической значимости при однофакторном анализе составлял меньше 0,1, были включены в многофакторный анализ, который выполнялся пошагово методом исключения. Первоначально выделялся признак, наиболее тесно связанный с наличием диастолической дисфункции ПЖ. Включение последующих переменных происходило только в случае, если их добавление к уже отобранным факторам демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha \leq 0{,}1$. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

Таблица 1. Характеристика группы больных артериальной гипертензией и группы сравнения

Параметры	Группа АГ (n=487)	Группа сравнения (n=273)	p
Возраст	58,0 [54,0–63,0]	57,0 [55,0–61,0]	0,77
Мужчины	237 (48,7%)	125 (45,8%)	0,44
Масса тела (кг)	82,0 [73,0–93,0]	74,0 [66,0–85,0]	<0,001
Рост (см)	167,0 [160,0–174,0]	166,0 [160,0–174,0]	0,69
Площадь поверхности тела (м^2)	1,95 [1,81–2,07]	1,85 [1,73–2,00]	<0,001
АГ I стадии	142 (29,2%)	0	<0,001
АГ II стадии	297 (61%)	0	<0,001
АГ III стадии	46 (9,4%)	0	<0,001
АГ I степени	95 (19,5%)	0	<0,001
АГ II степени	334 (68,6%)	0	<0,001
АГ III степени	62 (12,7%)	0	<0,001
Ожирение	190 (39%)	47 (17,2%)	<0,001
Аспирин	218 (46%)	12 (4,3%)	<0,001
Статины	104 (23%)	13 (4,7%)	<0,001
Бета-адреноблокаторы	193 (41,4%)	0	<0,001
Блокаторы кальциевых канальцев	63 (13,5%)	0	<0,001
Ингибиторы АПФ	253 (54%)	0	<0,001
Сартаны	117 (25,1%)	0	<0,001
Диуретики	62 (12,7%)	0	<0,001
Дефицит веса	0	0	0,89
Курение	146 (30%)	68 (24,9%)	0,25
ХОБЛ	0	0	1,0
СД 2 типа	12 (2,5%)	1 (0,4%)	0,02
Общий ХС	5,6 [4,6–6,5]	4,6 [4,5–5,6]	<0,001
Стеноз сонных артерий	100 (20,5%)	23 (8,4%)	0,0016
Стеноз артерий ПБС	120 (24,6%)	19 (7%)	0,03
ИБС	0	0	1,0
КИМ ОСА	1,0 [0,9–1,1]	0,9 [0,8–1,0]	<0,001
КИМ ОБА	1,1 [1,0–1,6]	1,0 [0,9–1,3]	0,002
ХСН 1 ст.	54 (11,1%)	0	<0,001
ХСН 2а ст.	6 (1,2%)	0	0,065
СН ФК 1 (NYHA)	54 (11,1%)	0	<0,001
СН ФК 2 (NYHA)	6 (1,2%)	0	0,13

Группа АГ – больные артериальной гипертензией; ДДЛЖ – наличие диастолической дисфункции ЛЖ; ДДПЖ – наличие диастолической дисфункции ПЖ; ПБС – подвздошно-бедренный сегмент; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; КИМ ОСА – толщина комплекса интима-медия на сонных артериях: КИМ ОБА – толщина комплекса интима-медия на общих бедренных артериях: СН ФК 1(2) (NYHA) – ФК СН в соответствии с Нью-Йоркской классификацией кардиологов.

Результаты

Группы исследуемых были сопоставимы по возрасту, половому составу (табл. 1). Площадь поверхности тела у больных АГ была на 4,1% больше, чем в группе сравнения, а масса тела была на 10% больше, чем в группе сравнения (p<0,001 в обоих случаях). Соответственно, число лиц с ожирением было в два раза больше в группе АГ (p<0,001) В группе пациентов с АГ значительно больше было больных СД 2 типа (p=0,02), отмечена слабая тенденция к увеличению количества курящих (p=0,25).

В группе АГ больных со стенозами сонных артерий было в 2,4 раза больше (p=0,0016), а со стенозами артерий подвздошно-бедренного сегмента в 3,5 раза больше, чем в группе сравнения (p=0,03). Толщина комплекса интима-медия на сонных и общих бедренных артериях в группе АГ была на 11 и 10% больше (p=0,0008 и p=0,002 соответственно). Поскольку пациентов с проявлениями атеросклероза в группе АГ было больше, соответственно, значительно больше в этой группе было больных, употребляющих аспирин и сартаны (p<0,001 в обоих случаях).

Пациентов с проявлениями ХСН в группе АГ было 12,3%, в группе сравнения таких больных не было.

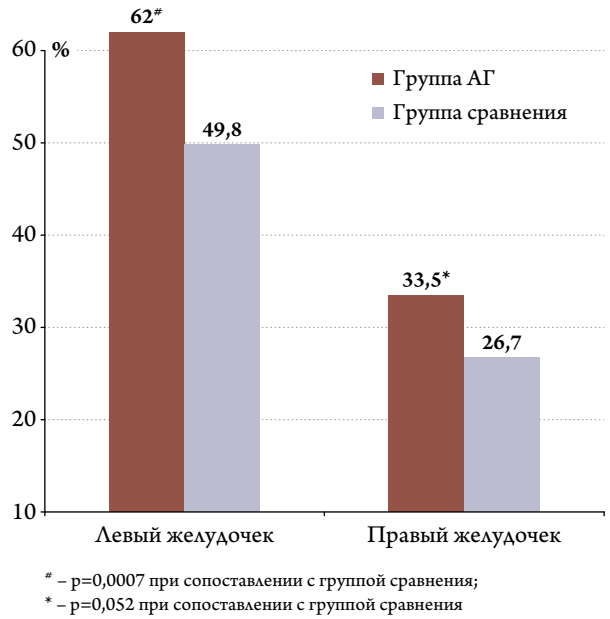


Рисунок 1. Частота выявления диастолической дисфункции желудочков сердца в группах АГ и сравнения

Таблица 2. Структурные показатели ЭхоКГ, показатели систолической функции желудочков и данные давления в легочной артерии у группы больных артериальной гипертензией и группы сравнения

Показатели	Группа АГ (n=487)	Группа сравнения (n=273)	p
ЛП (мм)	36,0 [32,0–38,0]	34,0 [31,0–36,0]	<0,001
КДР ЛЖ (мм)	51,0 [48,0–53,0]	49,0 [46,0–52,0]	0,0002
КДО ЛЖ (мм)	119 [103,0–133,0]	107,0 [93,0–126,0]	<0,001
ФВ ЛЖ %	65,0 [60,0–69,0]	65,0 [62,0–68,0]	0,57
Масса ЛЖ (г)	182,0 [160,0–205,0]	143,0 [124,0–162,0]	0,001
ИММЛЖ	91,0 [81,4–102,7]	77,3 [66,7–86,7]	<0,001
СПЖд	5,0 [4,5–5,0]	4,5 [4,0–5,0]	0,085
ЛА (мм)	21,0 [20,0–22,0]	20,0 [19,0–21,0]	<0,001
ПП (мм)	33,0 [31,0–35,0]	32,0 [30,0–36,0]	0,15
ПЖ (мм)	29,2 [27,0–31,2]	28,6 [27,1–31,0]	0,009
TAPSE мм	25,0 [20,0–25,0]	25,0 [19,0–25,0]	0,51
ЛАДср (мм рт. ст.)	9,0 [9,0–18,0]	9,0 [9,0–16,0]	0,31
ГДТР (мм рт. ст.)	16,0 [10,0–19,0]	15,0 [11,0–17,0]	0,27

ЛП – поперечный диаметр левого предсердия; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ; ЛА – диаметр легочной артерии; ПП – конечный диастолический размер правого предсердия; ПЖ – конечный диастолический размер ПЖ; СПЖд – толщина стенки ПЖ в диастолу; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана;. ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; ЛАДср – среднее давление в легочной артерии; ГДТР – градиент давления трикуспидальной регургитации.

Встречаемость диастолической дисфункции ЛЖ (рис. 1) у больных группы АГ составила 62%, что было на четверть больше, чем в группе сравнения (p=0,0007). Встречаемость диастолической дисфункции ПЖ в группах была несколько ниже, составив для группы АГ 33,5%, для группы сравнения – 26,7% (p=0,052). В качестве критерия диастолической дисфункции ПЖ изолированное снижение отношения Ет/Ат наблюдалась у 6,6% пациентов группы АГ, у 3,3% лиц группы сравнения (p=0,0007). Наличие 2-х критериев диастолической дисфункции ПЖ (снижение Ет/Ат + снижение е'т/а'т) выявлено в группах АГ и сравнения в 18,8 и 13,5% случаев соответственно (p=0,062). Встречаемость 3-х критериев диастолической дисфункции ПЖ (снижение Ет/Ат + снижение е'т/а'т + повышение Ет/е'т >6,0) составила 22,4 и 16,4% соответственно (p=0,065). Снижение скорости распространения трикуспидального потока выявлено в группах в 27,2 и 9,6% случаев соответственно (p=0,003).

При сопоставлении структурных показателей ЭхоКГ (табл. 2) в группе больных АГ было отмечено увеличение размеров левого предсердия на 5,6% (p=0,0000001), конечного диастолического размера ЛЖ на 4% (p=0,0002), массы миокарда ЛЖ на 21% (p=0,0001), индекса массы миокарда ЛЖ на 15% (p<0,001). Со стороны правых отделов сердца наблюдалось увеличение конечно-диастолического размера ПЖ на 2% (p=0009),

Таблица 3. Показатели диастолической функции левого и ПЖ (скоростей транстрикуспидальных потоков и скорости распространения раннедиастолического потока наполнения) группы больных артериальной гипертензией и группы сравнения

Показатели	Группа АГ (n=487)	Группа сравнения (n=273)	p
$ВИР_{ЛЖ}$ (мсек)	80,0 [66,0–89,0]	74,0 [67,0–90,0]	0,0001
Е (см/сек)	67,0 [57,0–83,0]	69,0 [57,0–79,0]	0,21
А (см/сек)	71,6 [58,7–81,0]	69,7 [56,8–79,3]	0,08
Е/А	0,94 [0,76–1,21]	1,02 [0,81–1,24]	0,009
ВЗЕ (мсек)	180,0 [155,0–210]	177,0 [148,0–200,0]	0,014
СРМП	45,0 [42,0–54,0]	49,0 [42,0–54,0]	0,0003
Ет (см/сек)	51,0 [45,0–62,0]	52,0 [45,0–62,0]	0,41
Ат (см/сек)	42,3 [35,6–50,7]	41,0 [35,7–48,7]	0,19
Ет/Ат	1,24 [1,0–1,44]	1,27 [1,1–1,48]	0,027
ВЗЕт (мсек)	185,0 [160,0–210,0]	180,0 [160,0–207,0]	0,16
СРТП (см/сек)	41,0 [36,0–46,0]	41,0 [37,0–42,0]	0,17

$ВИР_{ЛЖ}$ – время изоволюмической релаксации ЛЖ; Е, Ет – скорость раннего диастолического наполнения левого и правого желудочка; Е/А, Ет/Ат – отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального и транстрикуспидального потока; ВЗЕ, ВЗЕт,– время замедления раннего диастолического митрального и трикуспидального потока; СРМП – скорость распространения раннего митрального потока; СРТП – скорость распространения раннего трикуспидального потока

Таблица 4. Данные спектральной тканевой допплерометрии группы больных артериальной гипертензией и группы сравнения

Показатели	Группа АГ (n=487)	Группа сравнения (n=273)	p
е' (см/сек)	11,0 [9,0–12,3]	12,0 [9,0–13,5]	<0,001
а' (см/сек)	10,3 [8,4–12,3]	10,4 [8,8–12,2]	0,77
е'/а'	1,0 [0,80–1,30]	1,1 [0,90–1,40]	0,003
s'	10,4 [8,0–11,0]	9,8 [9,0–11,4]	0,004
Е/е'	6,2 [5, 2–7,8]	5,9 [4,9–7,2]	0,01
Индекс Теи ЛЖ	0,43 [0,33–0,50]	0,38 [0,33–0,47]	<0,001
е'т (см/сек)	13,0 [11,0–16,0]	14,0 [12,0–17,0]	0,07
а'т (см/сек)	16,1 [13,5–20,0]	17,1 [14,1–19,8]	0,27
е'т/а'т	0,82 [0,68–1,0]	0,81 [0,69–1,0]	0,52
s'т (см/сек)	15,0 [12,0–18,0]	15,0 [13,0–17,5]	0,40
Индекс Теи ПЖ	0,39 [0,32–0,47]	0,37 [0,32–0,43]	0,045
Ет/е'т	3,83 [3,13–4,62]	3,80 [3,1–4,6]	0,62
ДПП (мм рт. ст.)	7,2 [6,06–8,6]	7,26 [6,1–8,7]	0,064

е' – скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана; е'т – скорость раннего диастолического движения кольца трикуспидального клапана; а' – скорость позднего диастолического движения кольца митрального клапана; а'т – скорости позднего диастолического движения кольца трикуспидального клапана; е'/а' – отношение скоростей раннего и позднего движения кольца митрального клапана; е'т/а'т – отношение скоростей раннего и позднего движения кольца трикуспидального клапана; s', s'т – скорости систолического движения кольца митрального и трикуспидального клапана; Е/е' – отношение скорости потока раннего наполнения ЛЖ к скорости раннего диастолического движения кольца митрального клапана; Ет/е'т – отношение скорости потока раннего наполнения ПЖ к скорости раннего диастолического движения кольца трикуспидального клапана; ДПП – давление в правом предсердии ($ДПП = 0,8+1,7\times Ет/е'т$)

Таблица 5. Анализ факторов, влияющих на развитие диастолической дисфункции правого желудочка при однофакторном логистическом регрессионном анализе

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,06 (1,04–1,09)	<0,001
Артериальная гипертензия	0,72 (0,52–1,0)	0,053
Ожирение	0,2 (0,05–0,43)	0,46
Стеноз сонных артерий	1,56 (1,01–2,3)	0,04
КИМ ОСА >0,9 мм	2,64 (1,78–3,94)	<0,001
КИМ ОБА >1,1 мм	1,92 (1,26–2,9)	0,002
Курение	0,62 (0,38–1,01)	0,06
ХСН I ст.	2,01 (1,15–3,53)	0,01
СПЖ	1,4 (1,09–1,85)	0,008
ИГПЖ ≥2,7	1,66 (1,07–2,57)	0,023
Поперечник ПП ≥35 мм	1,63 (1,18–2,25)	0,003
$ВИР_{ЛЖ}$ >80 (мсек)	2,25 (1,64–3,07)	<0,001
СРМП<50 см/сек	2,4 (1,72–3,35)	<0,001
Индекс Теи ЛЖ (DTI) >0,60	2,1 (1,16–3,8)	0,01

СПЖ – толщина стенки ПЖ; ИГПЖ – индекс гипертрофии ПЖ; $ВИР_{ЛЖ}$ – время изоволюмической релаксации ЛЖ; ПП – поперечный систолический размер правого предсердия; СРМП – скорость распространения раннего митрального потока.

Таблица 6. Анализ факторов, влияющих на развитие диастолической дисфункции правого желудочка при множественном логистическом регрессионном анализе

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
ХСН I ст.	3,25 (1,12–9,43)	0,02
Поперечный размер ПП	2,83 (1,63–4,9)	0,0002
$ВИР_{ЛЖ}$>80 мсек	2,08 (1,19–3,63)	0,009
СРМП<50 см/сек	1,87 (1,05–3,31)	0,03

$ВИР_{ЛЖ}$ – время изоволюмической релаксации ЛЖ; СРМП – скорость распространения раннего митрального потока.

тенденция к увеличению толщины стенки ПЖ (p=0,085). Размеры правого предсердия в группах не различались (p=0,15), также как систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE), цифры среднего давления в легочной артерии и градиент трикуспидальной регургитации (табл. 2).

Из показателей диастолической функции ЛЖ (табл. 3) в группе пациентов с АГ было отмечено увеличение времени его изоволюмической релаксации на 7,5% (p<0,001), тенденция к увеличению скорости позднего диастолического наполнения А (p=0,08). Отношение Е/А трансмитрального потока у больных АГ было значимо снижено на 8,5% (p=0,009), также, как и скорость распространения раннедиастолического потока СРМП (p=0,0003) при увеличении времени его замедления ВЗЕ на 2,7% (p=0,014). Показатели потоков наполнения ПЖ, такие, как Ет, Ат, ВЗЕт СРТП (табл. 3), напротив, в группах значимо не отличались за исключением отношения Ет/Ат, которое было на 2,4% меньше в группе АГ (p=0,027).

При анализе данных спектральной тканевой допплерометрии (табл. 4) в группе больных АГ было выявлено достоверное снижение скорости раннего диастолического движения кольца митрального клапана е' на 9,1% (p<0,001). Отношение е'/а' в этой группе было на 10% меньше, чем в группе сравнения (p=0,003). Скорость систолического движения кольца митрального клапана s' у этих пациентов была на 5,8% меньше (p=0,004), а индекс общей производительности ЛЖ на 11,6% больше, чем в группе сравнения (p<0,001). Из данных спектральной тканевой допплерометрии трикуспидального кольца в группе АГ была отмечена тенденция к снижению скорости раннего диастолического движения кольца трикуспидального клапана е'т на 9,1% (p=0,07). Индекс Теи ПЖ в этой группе был достоверно больше (p=0,045), чем в группе сравнения (табл. 4).

При однофакторном логистическом регрессионном анализе (табл. 5) выявлено влияние на развитие диастолической дисфункции ПЖ возраста [ОШ (отношение шансов) =1,06, 95% ДИ (доверительный интервал) 1,04–1,09; p<0,001], наличие стенозов сонных артерий (ОШ=1,56, 95% ДИ 1,01–2,3; p=0,04). Тенденция к развитию диастолической дисфункции ПЖ наблюдалась при наличии АГ (ОШ 0,72, 95% ДИ 0,52–1,0; p=0,053), при курении (ОШ 0,62, 95% ДИ 0,38–1,01; p=0,06). Вероятность развития диастолической дисфункции ПЖ при увеличении толщины комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий > 0,9 мм увеличивалась в 2,64 раза (95% ДИ 1,78–3,94; p<0,001), а утолщение КИМ общих бедренных артерий >1,1 мм увеличивало риск ее развития в 1,92 раза (95% ДИ 1,26–2,9; p=0,002). Отношение шансов развития диастолической дисфункции ПЖ у больных, имеющих увеличение индекса гипертрофии ПЖ >2,7, возрастало до 1,66 раза (95% ДИ 1,07–2,57; p=0,023). Расширение поперечника правого предсердия ≥35 мм сопровождалось увеличением отношения шансов развития диастолической дисфункции ПЖ до 1,63 (95% ДИ 1,18–2,25; p=0,003). Увеличение времени изоволюмической релаксации ЛЖ >80 мсек было сопряжено с 2,25-кратным риском развития диастолической дисфункции ПЖ (95% ДИ 1,18–3,07; p<0,001). Снижение скорости распространения митрального потока <50 см/сек увеличивало отношение шансов на ее развитие в 2,4 раза (95% ДИ 1,72–3,35; p<0,001). С увеличением индекса общей производительности ЛЖ >0,60 вероятность развития диастолической дисфункции ПЖ повышалась в 2,1 раза (95% ДИ 1,16–3,8; p=0,01).

При проведении множественной логистической регрессии (табл. 6) факторами, влияющими на развитие диастолической дисфункции ПЖ, явились наличие ХСН I степени (ОШ 3,25; 95% ДИ 1,12–9,43; p=0,02), поперечник правого предсердия (ОШ 2,83; 95% ДИ 1,63–4,9; p=0,002), ВИР ЛЖ >80 мсек (ОШ 2,08; 95% ДИ 1,19–

3,63; p=0,009), снижение скорости распространения митрального потока СРМП <50 см/сек (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,05–3,31; p=0,03).

Обсуждение

У больных АГ по сравнению с контролем показатели функции ПЖ были противоречивыми. С одной стороны, у них чаще выявлялись признаки его диастолической дисфункции, ниже было отношение раннего и позднего транстрикуспидальных потоков, выше был индекс Теи ПЖ, больше конечно-диастолический размер ПЖ и диаметр легочной артерии. С другой стороны, различия между группами по этим параметрам были достаточно умеренными, а такие новые маркеры диастолической дисфункции, как скорость распространения раннедиастолического потока в полости ПЖ и отношение е'т/а'т, при тканевой допплерографии в группах и вовсе не различались.

Полученные результаты оказались достаточно неожиданными для нас. В предыдущих исследованиях обычно отмечались более выраженные изменения правых отделов сердца у больных АГ по сравнению с лицами без повышения АД [1–3]. Так, у больных в группе АГ по сравнению с контролем ниже было как отношение Е/А на трикуспидальном клапане (1,03±0,22 против 1,35±0,26; p<0,0001), так и отношение е'/а' (0,83±0,2 против 1,21±0,22; p<0,0001). Это сопровождалось гипертрофией ПЖ, толщина передней стенки ПЖ составила у больных АГ 4,8±1,1 мм, а в контроле – 3,8±0,8 мм (p<0,005) [1, 6]. Причин таких различий полученных результатов, на наш взгляд, несколько. Во-первых, диастолическая дисфункция ПЖ отмечалась в нашем исследовании только у 30% больных АГ, а у остальных она отсутствовала – как следствие, средние показатели по группе больных АГ были ближе к контролю. Это вполне соответствует данным систематического обзора, обобщившего результаты 13 исследований, включавших 1290 больных АГ и 259 контрольных лиц с нормальным уровнем АД: частота выявления гипертрофии ПЖ составила 28,6% (от 17 до 80%) в целом среди всех включенных в анализ [6]. Следует отметить, что взаимосвязь диастолической дисфункции ПЖ и гипертрофии ПЖ ранее была показана для больных гипертрофической кардиомиопатией и АГ [9]. Во-вторых, в исследование Cicala S. и соавт. были включены более молодые пациенты (средний возраст 50 лет – от 30 до 63 лет) [1]. В нашем исследовании больные были старше, поэтому в контрольной группе, несмотря на нормальный уровень АД, проявления диастолической дисфункции ПЖ также встречались, хотя и реже, чем при АГ.

В более старших возрастных группах выше вероятность наличия изменений других органов и систем, также влияющих на диастолическую функцию ПЖ. К таким факторам можно отнести ожирение [10, 11], субклинический атеросклероз [12], субклинический гипотиреоз [13], СД [14, 15], метаболический синдром [16–18].

Наличие метаболического синдрома было связано с субклинической диастолической дисфункцией ПЖ, выявляемой с помощью оценки скорости деформации ПЖ в раннюю диастолу [17, 18]. Среди ФР метаболического синдрома уровень САД, окружность талии, уровень глюкозы в плазме натощак [17], наличие дислипидемии [16] были в наибольшей степени ассоциированы с ремоделированием ПЖ. Также показано, что у данной категории больных толщина эпикардиального жира была независимо связана с наличием систолической (β=–0,332; p=0,001) и диастолической (β=–0,187; p=0,019) дисфункции ПЖ [18]. У больных субклиническим гипотиреозом были ниже конечно-диастолический объем, ФВ, продольная деформация и скорость раннедиастолической деформации ПЖ по сравнению со здоровыми лицами и больными с медикаментозно корригированным гипотиреозом [13]. У больных СД отношение Е/А на трикуспидальном клапане было ниже, чем в контроле (0,96 против 1,21; p=0,012) [15]. В недавней работе проведено прямое сопоставление влияния метаболического синдрома, СД и АГ на структуру и диастолическую функцию ПЖ. Трикуспидальное отношение Е/е' было сопоставимым в этих группах (5,3±1,2; 5,2±1,1 и 5,7±1,2 соответственно; p>0,05) [19]. Понятно, что эти факторы могут выявляться и при нормальном уровне АД, что подтверждается наличием таких пациентов в группе сравнения. Если ранее было показано, что наличие АГ способно дополнительно ухудшать диастолическую функцию ПЖ при обследовании больных с хроническим пылевым бронхитом (отношение Е/А на трикуспидальном клапане составляла 1,08±0,03 и 1,21±0,03 соответственно; p<0,05) [4], то в настоящем исследовании не отмечено таких заметных различий в группах АГ и сравнения.

Кроме того, известно влияние на диастолическую функцию ПЖ таких факторов, как курение [20, 21], уровень неэстерифицированных жирных кислот в плазме [22]. У здоровых добровольцев повышение содержания в плазме неэстерифицированных жирных кислот достигалось либо в физиологической (низкокалорийная диета), либо в патофизиологической (высокоэнергетическая диета с большим содержанием жиров) моделях [22]. В первом случае отмечалось снижение времени замедления скорости раннего транстрикуспидального потока на 27%, что сопровождалось повышением содержания ТГ в миокарде на 55% и снижением его в печени на 32%. Высокоэнергетическая диета приводила к снижению трикуспидального отношения Е/А на 19% (p<0,05), при этом содержание ТГ в миокарде не менялось, в печени – повысилось на 112% (p<0,01), а уровень белков переносчиков эфиров ХС в плазме повы-

сился на 14% (p<0,05). Это подтверждало, что развитие дисфункции ПЖ в данной модели могло быть обусловлено системным воспалением, сопровождающимся локальной макрофагальной инфильтрацией в сердце [22].

Данные факторы (курение, диета) мы никак не контролировали при обследовании пациентов, но потенциально они могли способствовать развитию диастолической дисфункции ПЖ в группе сравнения. Еще одним фактором, который может сопровождаться нарушением функции ПЖ, являются субклинические поражения легких [23], но в настоящем исследовании это маловероятно. Во-первых, больных с хронической патологией мы не включали в исследование, во-вторых, по уровню давления в легочной артерии группы АГ и сравнения не различались между собой.

Таким образом, у больных АГ по сравнению с пациентами без АГ, сопоставимых по полу и возрасту, ниже было отношение раннего и позднего транстрикуспидальных потоков, выше был индекс Теи ПЖ, больше были конечно-диастолический размер ПЖ и диаметр легочной артерии. Однако такие новые маркеры диастолической дисфункции, как скорость распространения раннедиастолического потока в полости ПЖ и отношение е'т/а'т при тканевой допплерографии в группах не различались. Независимыми факторами, влияющими на развитие диастолической дисфункции ПЖ, явились наличие ХСН, размеры правого предсердия, признаки диастолической дисфункции ЛЖ, но не наличие АГ. Хотя в группе сравнения диастолическая дисфункция ПЖ выявлялась реже, чем у больных АГ (p=0,052), тем не менее число таких больных было достаточно большим и достигало 26,7%. Таким образом, наличие АГ является только одним из факторов, способствующих развитию дисфункции правых отделов сердца наряду с другими заболеваниями и поведенческими факторами.

Список литературы

1. Cicala S, Galderisi M, Caso P et al. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue doppler. Eur J Echocardiography. 2002;3 (2):135–42.
2. Tumuklu MM, Erkorkmaz U, Ocal A. The impact of hypertension and hypertension-related left ventricle hypertrophy on right ventricle function. Echocardiography. 2007 Apr;24 (4):374–84.
3. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В., Губская П.М. Ремоделирование левого и правого желудочков сердца при артериальной гипертензии и возможности его медикаментозной коррекции. Российский медицинский журнал. 2009;2:5–9.
4. Панев Н.И., Коротенко О.Ю., Филимонов С.Н. Типы ремоделирования правых и левых отделов сердца у больных хроническим пылевым бронхитом в сочетании с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2009;1:186–90.
5. Вебер В.Р., Рубанова М.П., Жмайлова С.В. и др. Влияние дофамина на ремоделирование левого и правого желудочков сердца в эксперименте. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009;1:73–6.
6. Cuspidi C, Sala C, Muiesan ML et al. Right ventricular hypertrophy in systemic hypertension: an updated review of clinical studies. J Hypertens. 2013 May;31 (5):858–65.
7. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010 Jul;23 (7):685–713.
8. Cheng CC, Huang WC, Chiou KR et al. Tricuspid flow propagation velocity predicts exercise tolerance and readmission in patients with systemic lupus erythematosus. J Am Soc Echocardiogr. 2009 Apr;22 (4):411–7.
9. Galderisi M, Severino S, Caso P et al. Right ventricular myocardial diastolic dysfunction in different kinds of cardiac hypertrophy: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. Ital Heart J. 2001;2 (12):912–20.
10. Leggio M, Cruciani G, Sgorbini L et al. Obesity-related adjunctive systo-diastolic ventricular dysfunction in patients with hypertension: echocardiographic assessment with tissue Doppler velocity and strain imaging. Hypertens Res. 2011 Apr;34 (4):468–73.
11. Sokmen A, Sokmen G, Acar G et al. The impact of isolated obesity on right ventricular function in young adults. Arq Bras Cardiol. 2013 Aug;101 (2):160–8.
12. Akintunde AA, Adebayo PB, Aremu AA, Opadijo OG. Carotid atherosclerosis and right ventricular diastolic dysfunction in a sample of hypertensive Nigerian patients. Croat Med J. 2013 Dec;54 (6):555–60.
13. Tadic M, Ilic S, Celic V. Right ventricular and right atrial function and deformation in patients with subclinical hypothyroidism: a two- and three-dimensional echocardiographic study. Eur J Endocrinol. 2013 Nov 22;170 (1):77–85.
14. Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG et al. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. Int J Cardiol. 2007 Jan 8;114 (2):218–23.
15. Parsaee M, Bahmanziari P, Ardeshiri M, Esmaeilzadeh M. Obvious or subclinical right ventricular dysfunction in diabetes mellitus (type II): an echocardiographic tissue deformation study. J Tehran Heart Cent. 2012;7 (4):177–81.
16. Tadic M, Ivanovic B, Cuspidi C. Metabolic syndrome and right ventricle: an updated review. Eur J Intern Med. 2013 Oct;24 (7):608–16.
17. Tadic M, Cuspidi C, Sljivic A et al. Effects of the metabolic syndrome on right heart mechanics andStudy. Echocardiography. 2014 May 12. [Epub ahead of print].
18. Tadic M, Ivanovic B, Celic V, Kocabay G. The impact of metabolic syndrome, recently diagnosed diabetes and hypertension on right ventricular remodeling. Is there difference between risk factors? Clin Exp Hypertens. 2014;36 (5):295–301.
19. Karakaya O, Barutcu I, Esen AM et al. Acute smoking-induced alterations in Doppler echocardiographic measurements in chronic smokers. Tex Heart Inst J. 2006;33 (2):134–8.
20. Barutcu I, Esen AM, Kaya D et al. Effect of acute cigarette smoking on left and right ventricle filling parameters: a conventional and tissue Doppler echocardiographic study in healthy participants. Angiology. 2008 Jun;59 (3):312–6.
21. Widya RL, Hammer S, Boon MR et al. Effects of short-term nutritional interventions on right ventricular function in healthy men. PLoS One. 2013 Sep 23;8 (9):e76406. function. Can J Cardiol. 2014 Mar;30 (3):325–31.
22. Gökdeniz T, Erkol A, Kalaycıoğlu E et al. Relation of Epicardial Fat Thickness to Subclinical Right Ventricular Dysfunction Assessed by Strain and Strain Rate Imaging in Subjects with Metabolic Syndrome: A Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography
23. Sabit R, Bolton CE, Fraser AG et al. Sub-clinical left and right ventricular dysfunction in patients with COPD. Respir Med. 2010 aug;104 (8):1171–8.

Материал поступил в редакцию 20/10/2014

Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

таблетки 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг

Роксера 15 мг -
оптимальная дозировка -
гарантированный результат.

Неудержимая **сила**

Идти проторенной тропой – заслуги нет.
Проложи новый путь – и оставь свой след.
(Р. Эмерсон)

Показания к применению: 1. Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. **2.** Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. **3.** Гипертриглицеридемия. **4.** Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. **5.** Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации). **Способ применения:** 1 раз в любое время суток, вне зависимости от приема пищи. **Упаковка:** 30 таблеток, покрытых оболочкой, по 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг.

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, этаж 5, стр. 43, этаж 6
Тел.: (495) 981-10-95. Факс (495) 981-10-91, www.krka.ru

Источник информации: 1. Data on file KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia, 2011.

ООО «Гарант Медиа», 2012-17700

KRKA

Наши инновации и опыт посвящены заботе о здоровье. Стремления, последовательность и накопленные знания компании подчинены единой цели – созданию эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.

Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

«Гарант Медиа», 10/2013, Россия, 2013-20285

Показания к применению	Начальная суточная доза	Терапевтическая суточная доза	Максимальная суточная доза
Артериальная гипертензия	5 мг	5 – 10 мг	20 мг
ИБС: профилактика приступов стенокардии	5 мг	5 – 10 мг	20 мг
Хроническая сердечная недостаточность*	1,25 мг	1,25 – 10 мг	10 мг

* Необходима титрация дозы

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

1. Собственные данные компании KRKA д.д, 2012

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»
123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д. 13, стр. 41, этаж 5, стр. 43, этаж 6
Тел. (495) 981-10-95, факс (495) 981-10-91.
E-mail: info@krka.ru. www.krka.ru

KRKA

Наши инновации и опыт – залог эффективных и безопасных препаратов высочайшего качества.