

# Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество  
Кардиологов

Государственный  
научно-исследовательский центр  
профилактической медицины

## Адрес редакции:

101990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;  
тел./факс: (495) 621 00 93; (495) 621 93 02;  
e-mail: oganov@gnicpm.ru

## WWW-страница:

www.scardio.ru/journals

Журнал включен в перечень изданий,  
рекомендованных  
Высшей Аттестационной Комиссией  
(редакция – 2010 г.)  
Начиная с 2007г журнал включен в следующие  
индексы цитирования (импакт-индекс):  
Science Citation Index Expanded (SciSearch®),  
Journal Citation Reports/ Science Edition  
Полнотекстовые версии всех номеров журнала  
размещены на сайте Научной Электронной  
Библиотеки: www.elibrary.ru

## Подписной индекс каталога Роспечать:

81197 – для индивидуальных подписчиков

20847 – для предприятий и организаций

## Подписной индекс Пресса России:

42434 – для индивидуальных подписчиков

42524 – для предприятий и организаций

## Зарубежная подписка.

Каталог Роспечать: 20849, 20435

“МК-Periodica” partners or directly:

e-mail: info@periodicals.ru,

http://www.periodicals.ru

## Издатель:

ООО “Силиция-Полиграф”

## Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;

тел. (495) 323 53 88; факс (495) 324 22 34;

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

Перепечатка статей возможна только с  
письменного разрешения издательства.

Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несет рекламодатель.

Журнал зарегистрирован Министерством РФ  
по делам печати, телерадиовещания и средств  
массовых коммуникаций 30.11.2001 г.  
(ПИ № 77-11335)

Установочный тираж: 5000

Периодичность: 8 раз в год

# КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

**CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION, V.10, N 3'2011**

Основан в 2002 г.

Том 10

3'2011

## Редакционная коллегия:

Главный редактор журнала

Р.Г. Оганов (Москва)

Заместители главного редактора

А.Н. Бритов (Москва)

Я.Л. Габинский (Екатеринбург)

Ю.М. Поздняков (Жуковский)

Ответственный редактор номера

Ю.А. Васюк (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

С.А. Бойцов (Москва)

Ю.И. Бузиашвили (Москва)

Ю.А. Васюк (Москва)

В.Р. Вебер (Великий Новгород)

Э.Г. Волкова (Челябинск)

А.С. Галявич (Казань)

М.Г. Глезер (Москва)

А.П. Голиков (Москва)

Ю.И. Гринштейн (Красноярск)

А.Д. Деев (Москва)

П.Я. Довгалевский (Саратов)

В.С. Задионченко (Москва)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

В.В. Кухарчук (Москва)

В.И. Маколкин (Москва)

А.И. Мартынов (Москва)

С.Ю. Марцевич (Москва)

С.В. Недога (Волгоград)

В.И. Подзолков (Москва)

Г.И. Симонова (Новосибирск)

И.Е. Чазова (Москва)

В.Б. Чумбуридзе (Тбилиси, Грузия)

С.А. Шальнова (Москва)

Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург)

Т.А. Батыралиев (Газиантеп, Турция)

В.Л. Габинский (Атланта, США)

Ответственный за перевод

О.В. Вихирева (Москва)

Редактор

Н.В. Киселева (Москва)

Корректор

Л.Л. Чекрыгина (Москва)

Компьютерная верстка

В.Ю. Андреева (Москва)

## Содержание

### Передовая

Оганов Р.Г., Герасименко Н.Ф., Погосова Г.В., Колтунов И.Е.  
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития

Европейский конкурс “Женское Сердце”

### Оригинальные статьи

#### Артериальная гипертензия

Кириченко Л.Л., Стручков П.В., Полтанова М.Б.  
Критерии раннего ремоделирования левого желудочка в оценке эффективности антигипертензивной терапии

Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Плисюк А.Г., Арзамасцева Н.Е., Кулев Б.Д., Кузьмина А.Е., Патрушева И.Ф.  
Зофеноприл в терапии больных с артериальной гипертензией и стабильной ишемической болезнью сердца. Влияние на окислительный стресс и поток-зависимую вазодилатацию

Бруннер Х.Р., Аракава К.  
Антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила и кандесартана цилексетила в отношении снижения артериального давления в течение суток и достижения целевых уровней давления по данным суточного амбулаторного мониторинга

Агеенкова О.А., Милягин В.А., Пурьгина М.А.  
Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца

Семенкова Г.Г., Матвиенко Е.Е.  
Оценка эффективности и безопасности комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика у пациенток в постменопаузе

Тишина Е.В., Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Иванов К.П., Толстов С.Н., Чазова И.Е.  
Агонист имидазолиновых рецепторов моxonидин в лечении артериальной гипертензии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом

#### Ишемическая болезнь сердца

Кузнецов А.Н., Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г.  
Почему важна своевременная диагностика хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической болезнью сердца

Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М., Мамедова Л.Э., Хромова А.М.  
Возможности электрокардиографии высокого разрешения в выявлении причин нестабильности течения ишемической болезни сердца

#### Аритмии

Измозжерова Н.В., Андреев А.Н., Гаврилова Е.И., Попов А.А., Фоминых М.И., Козулина Е.В., Сафьяник Е.А.  
Частота нарушений сердечного ритма у женщин в постменопаузе

#### Разное

Петрик Г.Г., Павлищук С.А.  
Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп в аспекте профилактики ангиопатий

## Content

### Editorial

Oganov R.G., Gerasimenko N.F., Pogossova G.V., Koltunov I.E.  
Cardiovascular prevention: development strategies

European contest “Women at Heart”

### Original articles

#### Arterial hypertension

Kirichenko L.L., Struchkov P.V., Poltanova M.B.  
Early left ventricular remodelling criteria and antihypertensive therapy effectiveness

Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Plisyuk A.G., Arzamastseva N.E., Kulev B.D., Kuz'mina A.E., Patrusheva I.F.  
Zofenopril in the treatment of patients with arterial hypertension and stable coronary heart disease: effects on oxidative stress and flow-dependent vasodilatation

Brunner H.R., Arakawa K.  
Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals

Ageenkova O.A., Milyagin V.A., Purygina M.A.  
Combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

Semenkova G.G., Matvienko E.E.  
Effectiveness and safety of the ACE inhibitor and diuretic combination in postmenopausal women with arterial hypertension

Tishina E.V., Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Ivanov K.P., Tolstov S.N., Chazova I.E.  
Imidazoline receptor agonist moxonidine and arterial hypertension treatment in women with menopausal metabolic syndrome

#### Coronary heart disease

Kuznetsov A.N., Grigoryeva N.Yu., Sharabrin E.G.  
Importance of early diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease

Latfullin I.A., Kim Z.F., Teptin G.M., Mamedova L.E., Khromova A.M.  
High-definition electrocardiography potential in identifying the reasons for unstable clinical course of coronary heart disease

#### Arrhythmias

Izmozherova N.V., Andreev A.N., Gavrilova E.I., Popov A.A., Fominykh M.I., Kozulina E.V., Safyannik E.A.  
Cardiac arrhythmia prevalence in postmenopausal women

#### Miscellaneous

Petrik G.G., Pavlishchuk S.A.  
Hemostasis effects of various glucose-lowering medications and angiopathy prevention

## Мнение по проблеме

Толстов С.Н., Мычка В.Б.  
Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А.  
Фармакокинетика и фармакодинамика β-адреноблокатора бисопролола. От механизма действия к клиническим особенностям

## Клинические исследования

Роблес Н.Р. и соавт.  
Комбинация лерканидипина и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в лечении пациентов с протеинурией

Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Бондарева И.Б.  
Анализ дизайна и результатов исследования ОРИЕНТИР

## Обзоры

Базиль Я.Н.  
Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений

Сусеков А.В., Хохлова Н.В.  
Доказательная база аторвастатина — пятнадцать лет спустя

Ершова А.И., Мешков А.Н., Бойцов С.А., Балахонova Т.В.  
Современные возможности ультразвуковых методов оценки атеросклеротического процесса у больных семейной гиперхолестеринемией

Войченко Н.А., Кузнецова И.В., Мычка В.Б., Кириллова М.Ю., Толстов С.Н.  
Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе

## Пресс-релиз

От компании “Фармстандарт”  
Возможности отечественной фармацевтической промышленности в реализации национального проекта “Здоровье”. Фокус на препараты с доказанной эффективностью. Липтонорм

## Информация

Информационное письмо  
Российский национальный конгресс кардиологов 11-13 октября 2011г, г. Москва

Информационное письмо  
Конгресс кардиологов Кавказа с международным участием 14-15 сентября 2011г, г. Нальчик

## Opinion upon problem

72 Tolstov S.N., Mychka V.B.  
Metabolic (cytoprotective) therapy of menopausal disturbances

76 Ostroumova O.D., Smolyarchuk E.A.  
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a β-adrenoblocker bisoprolol: from mechanisms of action to clinical features

## Clinical trials

83 Robles N.R. et al.  
Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs

89 Martsevich S.Yu., Lukina Yu.V., Bondareva I.B.  
ORIENTIR Study: design and results

## Reviews

97 Basile J.N.  
The role of vasodilating β-blockers in controlling arterial hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk

103 Susekov A.V., Khokhlova N.V.  
Atorvastatin: evidence base 15 years later

113 Ershova A.I., Meshkov A.N., Boytsov S.A., Balakhonova T.V.  
Modern ultrasound methods and atherosclerosis assessment in patients with familial hypercholesterolemia

123 Voychenko N.A., Kuznetsova I.V., Mychka V.B., Kirillova M.Yu., Tolstov S.N.  
Cardiovascular prevention in peri- and postmenopausal women

## Press Release

131 From the Farmstandart company  
Potential of the Russian pharmaceutical industry in realisation of the National Project “Health”. Focus on medications with evidence-supported effectiveness. Liptonorm

## Information

133 Information Letter  
Russian National Cardiology Congress, October 11-13th 2011, Moscow

136 Information Letter  
Caucasus Cardiologists’ Congress with international participation September 14-15th 2011, Nalchik

## Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: пути развития

Р.Г. Оганов, Н.Ф. Герасименко, Г.В. Погосова, И.Е. Колтунов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины. Москва, Россия

## Cardiovascular prevention: development strategies

R.G. Oganov, N.F. Gerasimenko, G.V. Pogosova, I.E. Koltunov

State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и смертность от них остаются наиболее важной проблемой здравоохранения в большинстве стран мира в XXI веке, несмотря на значительные успехи диагностики и лечения кардиологических больных. Это объясняется двумя факторами: старением населения и дальнейшим развитием постиндустриального общества, особенно в странах с развивающейся рыночной экономикой. Известно, что это влечет за собой малоподвижный образ жизни населения в сочетании с изменением пищевых привычек — увеличением потребления животных жиров и общей калорийности питания.

В 1990г по данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) среди 10 ведущих причин инвалидизации и смертности населения Земли ишемическая болезнь сердца (ИБС) и заболевания сосудов головного мозга занимали 5 и 6 место, соответственно. Согласно прогнозу к 2020г ожидается, что ИБС станет наиболее частой причиной потери трудоспособности и смерти людей, 2 место по значимости займет депрессия, 4 место — цереброваскулярные болезни.

В настоящее время ССЗ ответственны за ~ 50 % смертей в странах Европы. В сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в Европе существуют региональные различия между странами с отчетливо возрастающим градиентом в направлении с Запада на Восток и с Юга на Север. В России сердечно-сосудистая смертность и заболеваемость продолжают оставаться одними из самых высоких в Европе, несмотря на некоторые позитивные тенденции последних лет.

Результаты исследований, проведенных в США и ряде стран Европы, свидетельствуют, что надежды, возлагавшиеся на высокие технологии в помощи пациентам с ССЗ, не оправдались. Вклад чрескожных

коронарных вмешательств и операций аортокоронарного шунтирования (только в США — 1,6 млн. ежегодно) в снижение сердечно-сосудистой смертности оказался небольшим. Конечно, это не значит, что от вмешательств по реваскуляризации миокарда следует отказаться, однако их выполнение возможно только у относительно ограниченного контингента тяжелых больных.

Последние годы показали, что существуют общие факторы риска (ФР) ССЗ, ожирения, сахарного диабета (СД), депрессии (Д), бронхолегочных и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Поэтому неудивительно, что коррекция таких ФР снижает заболеваемость и смертность не только сердечно-сосудистых, но и других ассоциированных заболеваний.

Все вышеперечисленные ФР относятся к модифицируемым, отсюда возможности положительных перемен в состоянии здоровья при адекватной коррекции ФР вызывают оптимизм. Активные мероприятия по первичной и вторичной профилактике ССЗ с экономической точки зрения успешны.

Неблагоприятная демографическая ситуация, существующая в России, сегодня зависит не только от низких показателей рождаемости, но и от избыточной преждевременной смертности населения от ХНИЗ, особенно ССЗ в молодом, трудоспособном возрасте. Поэтому наряду с мероприятиями по повышению рождаемости следует на общенациональном уровне снижать смертность от ССЗ. В противном случае многие родившиеся сегодня дети не доживут до пожилого возраста.

В 2005г ВОЗ определила главные ФР ССЗ. Чтобы снизить риск, необходимо его знать, а также определить от чего он зависит.

© Коллектив авторов, 2011  
e-mail: npogosova@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. — директор ФГУ ГНИЦ ПМ, академик РАМН, Президент Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Герасименко Н.Ф. — академик РАМН, Первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы Федерального Собрания Российской Федерации по охране здоровья, член Генерального совета Всероссийской политической партии “Единая Россия”, руководитель партийного проекта “Здоровые сердца”, Погосова Г.В. (\*контактное лицо) — руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, Колтунов И.Е. — заместитель директора ГНИЦ ПМ по научно-лечебной работе].

Ведущим фактором, определяющим состояние здоровья человека, является его образ жизни. Вклад образа жизни в здоровье составляет 50-55 % [1]. Что значит понятие “здорового образа жизни”? Согласно словарю “Основные термины и понятия” (Минздрав РФ 2001), “здоровый образ жизни” определен как категория общего понятия “образа жизни”, включающего в себя благоприятные условия жизнедеятельности человека, уровень его культуры и гигиенических навыков, позволяющих сохранять и укреплять здоровье, предупреждать развитие его нарушений и поддерживать оптимальное качество жизни.

Эксперты ВОЗ отметили 6 составляющих образа жизни, как наиболее значимо неблагоприятно влияющих на здоровье населения; они обозначены как основные ФР: психосоциальный стресс; нерациональное питание; злоупотребление алкоголем; курение; низкая физическая активность; употребление наркотиков.

Воздействию этих ФР подвержены все слои населения: богатые и бедные; все страны: наиболее экономически развитые и развивающиеся. Эти ФР в значительной степени ответственны за возникновение и развитие наиболее распространенных ХНИЗ. По прогнозам ВОЗ в ближайшие 2 десятилетия на долю этих заболеваний придется > 60 % совокупного бремени, которое общество несет в связи со всей патологией [3]. Среди ХНИЗ наиболее распространены ССЗ — прежде всего, артериальная гипертензия (АГ) и ИБС, онкологические заболевания, хронические болезни легких, СД, а также психоэмоциональные расстройства, среди которых наиболее распространена.

В последние годы в российском здравоохранении взят курс на усиление и совершенствование профилактики и формирование здорового образа жизни. В 2009г стартовал новый масштабный проект по профилактике ССЗ и формированию здорового образа жизни — Всероссийская акция “Здоровые сердца”. Учредителями его выступили крупнейшая политическая партия страны — “Единая Россия”, и профессиональное медицинское сообщество — Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК).

Первый заместитель председателя комитета по охране здоровья Государственной Думы Федерального собрания РФ, координатор проекта “Здоровое сердце”, академик РАМН Н.Ф.Герасименко отметил: “долгое время в стране было принято много говорить о высокой смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, но при этом мало что предпринималось... Именно поэтому, когда ВНОК обратилось к “Единой России”, партия решила поддержать врачей. Так появился проект “Здоровые сердца”, цель которого — привлечь внимание населения к собственному здоровью”.

На презентации Акции выступил Президент ВНОК, директор Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росмедтехнологий, академик РАМН Р.Г.Оганов: “лекарства были и будут дорогими. Лечение инфаркта или инсульта может обой-

тись человеку в среднем в 25-30 тыс. рублей. Чтобы не работать на лекарства, надо заботиться о своем здоровье изначально. Тем более что профилактика сердечно-сосудистых заболеваний обходится значительно дешевле, чем их лечение”.

**Акция преследует следующие цели:**

- Рост профессионального уровня врачей в области профилактики, ранней диагностики и лечения ССЗ.
- Просвещение населения в вопросах здоровья, ФР и путей их коррекции.
- Привлечение внимания администрации и руководителей здравоохранения субъектов РФ к проблемам укрепления здоровья, формирования здорового образа жизни и профилактики социально значимых заболеваний среди населения.

Всероссийская образовательная акция “Здоровые Сердца” проводится в соответствии с Решением Президиума Генерального совета партии “Единая Россия” в рамках партийного проекта “Здоровое сердце” совместно с ВНОК. География мероприятия — 23 крупнейших города страны; продолжительность — в течение 2009-2011 гг. Руководителями Акции “Здоровые сердца” стали первый заместитель председателя Комитета Государственной Думы Федерального Собрания РФ по охране здоровья, академик РАМН Н.Ф. Герасименко и президент ВНОК, академик РАМН Р.Г. Оганов.

Для реализации целей Акции проводятся:

- образовательные конференции и семинары для врачей по современным представлениям формирования здорового образа жизни, профилактики, диагностики и лечения ССЗ;
- образовательные мероприятия и бесплатное профилактическое обследование граждан с определением уровней основных ФР, оценкой суммарного сердечно-сосудистого риска, врачами-участниками Акции предоставляются рекомендации и, при необходимости, оформляются направления в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) для расширенного обследования и оценки состояния здоровья.

В каждом из выделенных городов Акция проходит в течение 2 дней: в 1 день в формате конференции обучаются врачи-кардиологи и терапевты с участием известных специалистов ВНОК. Выступления построены таким образом, чтобы в максимально короткий период времени представить врачам основы профилактического обследования, диагностики и коррекции ФР, а также практические аспекты профилактики и лечения наиболее распространенных ССЗ. Во 2 день проводятся образовательные мероприятия для населения и бесплатное профилактическое обследование жителей города в формате городского праздника. На одной из центральных площадей города (в холодное время года — в больших закрытых помещениях) в течение всего дня проводится образовательная программа для

населения по теме здорового образа жизни, профилактики и коррекции ФР. Программой предусмотрена демонстрация современных высокотехнологичных видеороликов по ФР ССЗ и здоровому образу жизни. Образовательные мероприятия сопровождаются культурно-развлекательными выступлениями. Одновременно жители города могут пройти бесплатную диагностику ФР с определением:

- уровня общего холестерина в крови
- уровня глюкозы в крови
- величины артериального давления
- индекса массы тела
- окружности талии
- наличия стресса и вредных привычек.

По результатам обследования каждому горожанину выдают персональное заключение по ФР и суммарному ССР, а также рекомендуют, как корректировать выявленные нарушения и предупреждать их дальнейшее прогрессирование.

По согласованию с региональными и муниципальными органами здравоохранения результаты обследования используются для определения горожан, нуждающихся в медицинской помощи; при необходимости их направляют в ЛПУ для дополнительного углубленного обследования и лечения.

В организации мероприятий в регионах Оргкомитет Акции тесно сотрудничает с представителями органов исполнительной власти, региональными обществами кардиологов, российским Национальным научным обществом “Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация”, региональными представителями исполкомов партии “Единая Россия” и муниципальной общественностью.

Акцию “Здоровые сердца” не случайно считают образовательной. Если в странах Западной Европы свой уровень холестерина знает 70 % населения, и проверяют его не реже чем раз в год, то в России люди начинают беспокоиться о своем здоровье только тогда, когда болезнь уже дала о себе знать. Однако > 50 % населения страны имеют повышенный уровень холестерина в крови, у каждого второго взрослого россиянина повышено артериальное давление.

Как считает заместитель председателя Государственной Думы Федерального собрания РФ Светлана Журова, “взрослые люди должны беречь свое сердце сами, являясь примером и для своих детей... Государство не может заставить людей заботиться о своем здоровье насильно. Именно поэтому и проводится данная Акция, призванная привлечь внимание людей и заставить их более ответственно относиться к себе”.

В 2009г Акция успешно прошла в 3 городах РФ — Астрахани (n>1000), Краснодаре (n>1300) и Челябинске (n>1100).

В 2010г Акция “Здоровые сердца” проводилась в Ростове-на-Дону, Воронеже, Екатеринбурге,

Красноярске, Волгограде, Владивостоке, Новосибирске, Томске, Самаре, Перми, Иркутске. В общей сложности в образовательных конференциях и семинарах приняли участие > 4500 врачей первичного звена здравоохранения, в образовательных мероприятиях и профилактическом обследовании по ФР > 12 тыс. жителей этих городов.

В 2011г Акция “Здоровые сердца” пройдет в 9 городах из разных регионов РФ.

7 апреля 2010г — во Всемирный день здоровья ВНОК совместно с ГНИЦ профилактической медицины и Комитетом по охране здоровья Государственной Думы Федерального собрания РФ провели беспрецедентное мероприятие — “День здорового сердца в Госдуме”, в ходе которого при активном участии первых лиц российского Парламента было проведено обследование депутатов и сотрудников аппарата на наличие ФР ССЗ. За несколько часов работы прошли обследование > 500 человек. В планах организаторов проводить Дни здорового сердца в Госдуме ежегодно.

По мнению лидеров Акции “Здоровые сердца” основными направлениями деятельности по оздоровлению образа жизни населения страны должны стать:

- Формирование федеральной и региональной политики сохранения и укрепления здоровья;
- Создание законодательной базы, отвечающей требованиям здорового образа жизни;
- Просвещение населения, инициирование и поддержание стремления людей к позитивным изменениям их образа жизни;
- Создание физической и социальной окружающей среды, благоприятствующей здоровому образу жизни;
- Усиление межсекторального сотрудничества для решения проблем здорового образа жизни;
- Расширение и ресурсное обеспечение научных исследований по формированию здорового образа жизни;
- Оптимизация ресурсов и финансирование программ, направленных на оздоровление образа жизни;
- Усиление деятельности различных служб здравоохранения по формированию здорового образа жизни и профилактике ССЗ;
- Совершенствование информационной системы, мониторингирования неблагоприятных факторов образа жизни на федеральном и региональном уровнях.

Стремление к здоровому образу жизни — ключевое направление в стратегии охраны здоровья населения и, в случае успешной реализации, укрепит здоровье населения России, значительно снизит распространенность многих заболеваний и увеличит продолжительность жизни.

Поступила 28/02-2011

## Европейский конкурс “Женское Сердце”

### European contest “Women at Heart”

Европейским Обществом Кардиологов (ESC) совместно с Европейской сетью по изучению сердца (European Heart Network — EHN) в течение 3 лет осуществлялся проект EuroHeart. В нем участвовали 30 кардиологических обществ и ассоциаций из 21 страны. Главная цель проекта состояла в определении факторов, влияющих на здоровье населения, для снижения смертности и заболеваемости в Европе. Были созданы 8 пакетов документов: пакет № 6 касается сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин. В ходе исследования было установлено, что в Европе женщины гораздо чаще умирают от ССЗ в сравнении с мужчинами (55 % женщин vs 43 % мужчин). Учитывая гендерные различия в распространенности ССЗ, необходимо усилить профилактические, лечебные мероприятия, увеличить число исследований по изучению факторов, влияющих на стиль жизни и здоровье женщин. В связи с этим в 2010г ESC совместно с EHN и Всемирной Федерацией Сердца (WHF) объявило конкурс “Women at Heart Contest” среди национальных обществ на лучший проект, направленный на повышение информированности врачей и населения по проблеме ССЗ у женщин. 9 марта 2011г на открытии Весеннего саммита ESC в Европейском Доме сердца во Франции (Sophia-Antipolis, Ницца) состоялась церемония награждения победителей конкурса “Женское сердце”, в котором участвовало 25 европейских стран. Вторая премия была присуждена проекту Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), авторами которого являются председатель секции ВНОК по метаболическому синдрому, профессор, д.м.н. Мычка В.Б., президент ВНОК, академик РАМН Оганов Р.Г., руководитель Всероссийской акции “Здоровые сердца”, академик РАМН Герасименко Н.Ф. Разработанная программа легла в основу образовательной и скрининговой акции “Женское сердце”, организованной ВНОК и партией “Единая Россия”, которая уже стартовала в Калининграде 18-19 февраля 2011г.

Победители конкурса:



1-я премия — Latvian Society of Cardiology (Латвийское общество кардиологов).



2-я премия — Society of Cardiology of the Russian Federation (общество кардиологов Российской Федерации).



3-я премия — Sociedad Espanola de Cardiologia (Общество кардиологов Испании).

## Критерии раннего ремоделирования левого желудочка в оценке эффективности антигипертензивной терапии

Л.Л. Кириченко<sup>1</sup>, П.В. Стручков<sup>2</sup>, М.Б. Полтанова<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Московский медико-стоматологический университет; <sup>2</sup>ФГУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА России и ФГОУ ДПО Институт повышения квалификации ФМБА России; <sup>3</sup>ФГУЗ Клиническая больница № 85 ФМБА. России, Москва.

## Early left ventricular remodelling criteria and antihypertensive therapy effectiveness

L.L. Kirichenko<sup>1</sup>, P.V. Struchkov<sup>2</sup>, M.B. Poltanova<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Moscow Medico-Stomatological University; <sup>2</sup>Clinical Hospital No. 85, Institute of Continuous Medical Education, Russian Federal Medico-Biological Agency; <sup>3</sup>Clinical Hospital No. 85, Russian Federal Medico-Biological Agency, Moscow.

---

**Цель.** Поиск критериев раннего ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), а также оценка морфо-функционального состояния левых и правых отделов сердца у больных артериальной гипертензией (АГ) 2 степени (ст.) до лечения, и их динамика на фоне адекватной антигипертензивной терапии (АГТ).

**Материал и методы.** Обследованы 79 человек: 35 больных АГ 2 ст. и 44 практически здоровых лица. Всем пациентам проводилась эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой стандартных морфологических и функциональных показателей ремоделирования сердца, а также предложенных авторами линейных показателей "а", "b" и "с". 25 пациентов из гр. больных АГ были обследованы повторно, через 1,5 года после адекватной АГТ.

**Результаты.** У больных АГ даже на ранней стадии имеют место функциональные изменения со стороны не только левых, но и правых отделов сердца, что свидетельствует о комплексной реакции сердца на нагрузку давлением. Найдены простые, доступные при любом ЭхоКГ исследовании, геометрические линейные параметры ЛЖ "а", "b" и "с", позволяющие оценить его ремоделирование у больных АГ на более ранней стадии, чем традиционные параметры и индекс сферичности. Адекватная АГТ приводит к изменению в сторону нормализации морфо-функциональных показателей левых и правых камер сердца, из которых наиболее чувствительными оказались предложенные параметры геометрии "а" и "b".

**Заключение.** Оценка предложенных линейных показателей может быть использована в качестве критериев ранней диагностики ремоделирования ЛЖ, а также эффективности лечения, учитывая тот факт, что их патологическое изменение у пациентов с АГ опережает изменение традиционных параметров ЭхоКГ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ремоделирование левого желудочка, антигипертензивная терапия.

**Aim.** To identify the criteria of early left ventricular (LV) remodelling; to assess the baseline structure and function of left and right cardiac chambers, as well as their dynamics during adequate antihypertensive therapy (AHT), in patients with Stage 2 arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** In total, the study included 79 individuals: 35 patients with Stage 2 AH and 44 healthy volunteers. All participants underwent echocardiography (EchoCG), with the assessment of standard structural and functional remodelling parameters, as well as the original linear parameters "a", "b", and "c", proposed by the authors. Twenty five AH patients were re-examined 1,5 years after the start of adequate AHT.

**Results.** Even early stages of AH are characterised by left and right ventricular dysfunction, as a manifestation of complex heart reaction to pressure overload. Simple, accessible EchoCG criteria, specifically, linear parameters of LV geometry "a", "b", and "c", have been proposed to assess LV remodelling at earlier stages, compared to traditional parameters and spherical index. Adequate AHT resulted in improvement of left and right heart structure and function, with geometric parameters "a" and "b" being the most sensitive criteria.

---

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: mpoltanova@mail.ru

Тел. (495) 324-45-83

[1 Кириченко Л.Л. — зав. кафедрой терапии № 2 факультета постдипломного образования, 2 Стручков П.В. — зав. кафедрой клинической физиологии и функциональной диагностики, 3 Полтанова М.Б. (\* контактное лицо) — врач отделения функциональной диагностики].

**Conclusion.** In AH patients, the proposed linear parameters could be used as diagnostic criteria for early LV remodelling, as well as indicators of АНТ effectiveness, considering their higher sensitivity, compared to traditional EchoCG parameters.

**Key words:** Arterial hypertension, left ventricular remodelling, antihypertensive therapy.

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и является одним из главных факторов риска (ФР) развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта (МИ) и летальных исходов, в т.ч. у лиц трудоспособного возраста [1,3,5,7,17]. Известно, что абсолютный риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ зависит не только от уровня АД, но и от наличия поражения органов-мишеней (ПОМ): сердца, почек, сосудов [8]. Основным методом оценки морфо-функционального состояния сердца в настоящее время является эхокардиография (ЭхоКГ). Этому исследованию отводится первостепенная роль в выявлении ремоделирования [5]. Доказано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — независимый ФР развития ССО, а также внезапной смерти (ВС) [9,12-15], поэтому актуальной задачей является определение наиболее ранних признаков ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), с целью предотвращения дальнейшего развития ГЛЖ, а также поиск эффективных параметров для использования в качестве критериев эффективности антигипертензивной терапии (АГТ). Показано, что независимо от характера лечения, достижение и поддержание длительного времени целевого уровня АД может вызвать обратное ремоделирование миокарда у больных АГ и снизить риск развития ССО [4,10,14]. Поэтому первичная диагностика и контроль динамики ремоделирования сердца на фоне лечения являются одними из ключевых проблем в терапии больного АГ.

В настоящее время для оценки ремоделирования ЛЖ используется классификация, предложенная Ganau A. в 1992г., основанная на значениях показателей индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) и относительной толщины его стенок (ОТС) [11], изменение которых может и не проявляться у больных АГ I и даже 2 ст. [6].

Попытки поиска новых параметров, позволяющих распознавать начальные признаки ремоделирования ЛЖ у больных АГ, проявляющиеся на более ранней стадии, чем изменения параметров геометрии, предлагаемые Ganau A., а также комплексная морфо-функциональная оценка левых и правых камер сердца, состояние которых остается малоизученным, в отсутствие лечения и на фоне адекватной АГТ послужили основанием для проведения настоящего исследования.

## Материал и методы

Были обследованы 79 человек: больные АГ 2 ст. из основной группы (ОГ) — 35 (средний возраст  $56 \pm 8$  лет)

и 44 практически здоровых лиц, (средний возраст  $46 \pm 7$  лет), составивших группу (гр.) контроля (ГК).

В исследовании участвовали пациенты с АГ, ранее нелеченные или не получавшие регулярной адекватной АГТ. Допускалось наличие у этих пациентов ишемической болезни сердца (ИБС): стенокардии I или II функционального класса (ФК). Исключались лица, имеющие хронические обструктивные заболевания легких, ИБС: стенокардию напряжения III-IV ФК, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, пороки сердца (врожденные и приобретенные), хорды и дополнительные трабекулы в ЛЖ, выраженные нарушения ритма сердца: фибрилляцию предсердий, частую наджелудочковую или желудочковую экстрасистолию.

Исходно у всех пациентов анализировали медицинскую документацию с целью верификации диагноза, длительности АГ и выявления наличия сопутствующих заболеваний, измерялись артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) для последующего вычисления показателей центральной гемодинамики.

После сбора необходимой информации всем пациентам проводили эхокардиография (ЭхоКГ), согласно стандартной методике, также в режиме 2-мерной ЭхоКГ (В-режим) из апикальной 4-камерной позиции измеряли дополнительные, предложенные авторами геометрические параметры ЛЖ.

25 больных из ОГ (средний возраст  $54 \pm 7$  лет) были обследованы дважды: исходно и через 1,5 года после подбора этим пациентам адекватной АГТ, позволившей достичь и поддерживать целевой уровень АД. При повторном визите этим больным выполняли ЭхоКГ для оценки морфо-функциональных изменений сердца. Полученные данные сравнивались с исходными.

ЭхоКГ проводили на аппарате “Acuson 128 XR/10” (США) с использованием датчика 2.5 МГц в М- и В-модальном режимах, а также в импульсном (PW) и постоянно-волновом (CW) доплеровских режимах.

Измеряли конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический размеры (КДР) ЛЖ; в конце диастолы оценивались: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки левого желудочка (Тзслж), исходя из которых вычислялись: конечно-диастолический объем ЛЖ (КДО) в мл, конечно-систолический объем ЛЖ (КСО) в мл, ударный объем (УО) в мл, фракция выброса ЛЖ (ФВ) в % по формуле Teicholz L., толщина передней стенки правого желудочка (Тпспж), диаметр ствола легочной артерии (ДЛА), площади поперечного сечения ЛЖ (в диастолу) по его эпикардиальному и эндокардиальному контурам для последующего вычисления массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле “площадь-длина”. Тип ремоделирования ЛЖ определялся, исходя из показателя относительной толщины стенок (ОТС):  $ОТС = (Тмжп + Тзслж) / КДР$ , который в норме имеет значение  $< 0,45$  [11] и величины индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), за норму которой принимали значения  $< 102 \text{ г/м}^2$  для мужчин и  $< 88 \text{ г/м}^2$  для женщин [16]. Из апикальной 4-камерной позиции измеряли: продольный и поперечный размеры левого предсердия (ЛП)

Таблица 1

Значения медианы (а также 25 и 75 процентиля) для морфологических показателей в гр. практически здоровых лиц и больных АГ 2 ст.

Показатель	Норма (n=44)	АГ 2 ст. (n=35)
Тмжп (мм)	8,4 (7,8;9,1)	12,0 (10,3;13,0)*
Тзслж (мм)	7,9 (7,1;8,1)	10 (9,2;11,6)*
ОТС	0,34(0,32;0,38)	0,46(0,42;0,54)*
ИММлж	68(63,75)	82(75,111)*
a/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	32,1(28,6;37,2)	25,6(23,3;27,8)*
b/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	10,1(9,2;11,1)	17,0(12,6;19,1)*
c/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	27,5(26,2;28,4)	26,3(25,1;28,5)
a/b	2,8(1,8;3,9)	1,5(1,2;2,2) *
(a+b)/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	43,0(40,2;46,9)	41,5(38,0;44,6)
a/(a+b)*100 (%)	74(64;80)	60(54;69)*
ИСд=c/(a+b)	0,61(0,58;0,66)	0,62(0,56;0,70)
Е/Амк	1,51(1,31;1,74)	0,74(0,64;0,83)*
Е/Атк	1,62(1,42;1,85)	1,04(0,81;1,19)*
СФНлж (%)	36(31;39)	47(45;51)*
СФНпж (%)	29(26;35)	44(41;47)*
КДДлж (мм рт.ст.)	9,5 (7,8,10,6)	14,7(13,4,17,0)*
КДДпж (мм рт.ст.)	7,2(6,3,9,2)	13,2(11,6,14,6)*
ср.РЛА (мм рт.ст.)	10,0 (9,4,12,5)	14,7(12,1,30,1)*

Примечание: \* достоверное различие с гр. нормы (p&lt;0,05).

(L1лп и L2лп, соответственно) и правого предсердия (L1пп и L2пп), площади правого желудочка в систолу (СПж<sub>сист.</sub>) и диастолу (СПж<sub>диаст.</sub>), а также показатели “а”, “b” и “с” в мм (в диастолу), где “с” — короткая ось ЛЖ, измеренная в самом широком его месте, она делила длинную ось ЛЖ на 2 неравных отрезка: “а” — от верхушки до “с” и “b” — от “с” до фиброзного кольца митрального клапана (рисунок 1). При анализе линейные размеры индексировались к площади поверхности тела (Стела) в м<sup>2</sup>. В импульсно-волновом доплеровском режиме (PW) оценивались параметры систолического потока в ЛА: время ускорения потока (AcT) и общее время изгнания ПЖ (RVET), параметры спектров трансмитрального и транстрикуспидального диастолических потоков: Емк, Етк, Амк, Атк — максимальные скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ в см/сек,

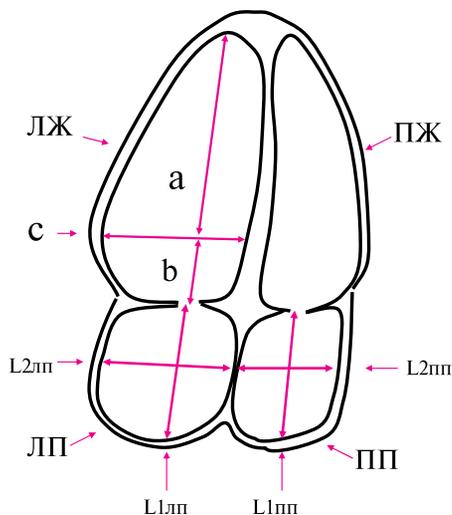


Рис. 1 Схема измерения параметров геометрии ЛЖ и предсердий.

VTIEmk, VTIAmk, VTIEtk и VTIAtk — площади под кривой соответствующего пика.

Сократительная функция ПЖ оценивалась исходя из фракции изменения его площади ( $\Delta$ СПж) в % по формуле:  $\Delta$ СПж=(СПж<sub>диаст.</sub>-СПж<sub>сист.</sub>)/СПж<sub>диаст.</sub>×100 %, за норму принимались значения  $\geq 45,9 \pm 7,3$  % [2]. Для оценки диастолической функции желудочков вычисляли отношения скоростей их раннего и позднего наполнения — Е/Амк и Е/Атк. Также рассчитывали индекс сферичности в диастолу (ИСд) по формуле: ИСд=КДР/L, где L — продольный размер (длинная ось) ЛЖ в диастолу. Из параметров центральной гемодинамики вычисляли: минутный объем сердца (МОС) в л/мин., сердечный индекс (СИ)=МОС/Стела в л/мин.×м<sup>2</sup>, общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) в дин./с/см<sup>-5</sup>. За норму ОПСС принимали значения 900–2500 дин./с/см<sup>-5</sup>.

Конечное диастолическое давление в ЛЖ (КДДлж) определялось исходя из площадей спектров доплеровского диастолического потока на митральном клапане VTIa и VTIE по формуле Stork T.V. 1989г.: КДДлж =  $1,06 + 15,15 \times (VTIAmk / VTIEmk)$ , мм рт.ст., за норму принимались значения КДДлж < 12 мм рт.ст. Для оценки КДД ПЖ условно использовали аналогичный показатель (КДДпж), вычисленный исходя из значений VTIEtk и VTIAtk доплеровского спектра диастолического трикуспидального потока.

Миокардиальный меридиональный стресс (МС), характеризующий натяжение волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, рассчитывали в диастолу (МСд) для оценки преднагрузки по формуле:  $МСд = 0,334 \times КДДлж \times КДР / Тзслж \times (1 + Тзслж / КДР)$ , в г/см<sup>2</sup>.

Для оценки функционального состояния предсердий определяли систолическую фракцию наполнения ЛЖ и ПЖ (СФНлж и СФНпж) по формуле:  $СФН = (VTIA) / (VTIE + VTIa) \times 100$  %. За норму принимали значения  $\leq 40$  % — для СФНлж и 25–34 % для СФНпж [2].

Медиана (а также 25 и 75 процентиля) индексированных значений параметров “а”, “b”, “с” и функциональных показателей левых и правых камер сердца в ГК и ОГ, имеющих “нормальную геометрию” по Ganau A

Показатель	ГК (n=44)	ОГ с НГ по Ganau A (n=13)
a/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	32,1 (28,6;37,2)	25,9 (23,6;26,9)*
b/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	10,1 (9,2;11,1)	13,7 (12,7;17,8)*
c/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	27,5 (26,2;28,4)	27,1 (25,2;28,4)
a/b	2,8 (1,8;3,9)	1,8 (1,5;2,2)*
L/Стела (мм/м <sup>2</sup> )	43,0 (40,2;46,9)	40,0 (38,0;43,7)
a/L*100 (%)	74 (64;80)	64 (59;69)*
ИСд	0,61 (0,58;0,67)	0,67 (0,60;0,73)
Е/А мк	1,40 (1,21;1,54)	0,72 (0,66;1,01)*
Е/Атк	1,56 (1,37;1,77)	1,03 (0,80;1,14)*
СФНлж (%)	36 (31;39)	47 (43;52)*
СФНпж (%)	29 (26;35)	45 (41;47)*
ср.РЛА (ммHg)	10,0 (9,4;12,5)	14,7 (11,8;17,3)*
КДДлж (ммHg)	9,5 (7,8;10,5)	14,3 (12,3;17,3)*
МСд (г/см <sup>2</sup> )	18,1 (15,3;20,7)	23,3 (21,1;26,1)*
КДДпж (ммHg)	7,2 (6,3;9,2)	13,5 (11,5; 14,6)*

Примечание: \* - достоверное различие с ГК (p<0,05).

Среднее давление в ЛА (ср.РЛА) рассчитывали по формуле Kitabotake A. 1983г.:  $lg(\text{ср.РЛА}) = -2,8 \times (\text{AcT/RVET}) + 2,4$  в мм рт.ст. (норма ср.РЛА  $\leq 20$  мм рт.ст.).

Статистическая обработка результатов проводилась при помощи программы SigmaPlot версия 11.0 фирмы Systat с применением непараметрических критериев Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни и критерия множественных сравнений Данна. Данные представлены в виде медианы и отклонений, рассчитанных по 25-ому и 75-ому перцентилем. Достоверность различий определялась при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Результаты оценки стандартных морфологических и функциональных показателей, параметров ремоделирования ЛЖ Ganau A., а также предложенных авторами, “а”, “b”, “с” в исследованных группах (гр.) (таблица 1).

Индексированные значения стандартных показателей размеров желудочков, предсердий, а также Тпспж и ДЛА достоверных различий с гр. нормы не имели.

Показатели глобальной сократительной функции желудочков (УО ЛЖ, ФВ ЛЖ,  $\Delta$ Спж) и центральной гемодинамики (МОС и СИ) сохранялись в пределах нормальных значений и с гр. практически здоровых лиц достоверно не различались.

В ОГ по сравнению с ГК достоверно меняются как параметры ремоделирования Ganau A., так и предложенные показатели. Достоверно увеличиваются толщина стенок ЛЖ (Тмжп и Тзслж), ОТС и ИММлж, причем показатели Тмжп и ОТС по медиане превосходят нормальные значения. Размер длинной полуоси ЛЖ “а” достоверно уменьшался, а короткой “b” увеличивался. При этом изменения их суммарной длины, т. е. длинной оси

ЛЖ не наблюдалось. Отношение a/b также достоверно уменьшалось. Отсутствовало также достоверное изменение поперечного размера ЛЖ в диастолу “с”. Следствием этого явилось отсутствие реакции со стороны индекса сферичности (ИСд) — отношения поперечного размера ЛЖ к его продольному размеру, часто используемого для выявления ранних морфологических изменений конфигурации ЛЖ.

Полученные результаты объясняются наличием достоверных изменений со стороны функциональных показателей сердца: диастолической дисфункцией как ЛЖ, так и ПЖ (снижением показателей Е/Амк и Е/Атк < 1), ростом КДДлж и аналогичного ему показателя для ПЖ (КДДпж), увеличением нагрузки на оба предсердия (достоверное увеличение показателей СФНлж и СФНпж). Одновременная реакция со стороны, как левых, так и правых камер сердца служит подтверждением их тесной морфофункциональной взаимосвязи. У части пациентов из ОГ выявлено даже наличие признаков легочной гипертензии, которая является следствием повышенной давления в ЛП в результате диастолической дисфункции ЛЖ и повышения в нем КДД.

Однако при разделении больных из ОГ на подгруппы по типу ремоделирования ЛЖ, согласно классификации Ganau A. 1992г., исходя из значений показателей ИММлж и ОТС, было выявлено следующее их распределение: 13 (38 %) лиц имели нормальную геометрию (НГ), 9 (24 %) — концентрическое ремоделирование (КР), 11 (32 %) — концентрическую гипертрофию (КГ) и 2 (6 %) — эксцентрическую гипертрофию. Таким образом, согласно классификации Ganau A., геометрическое ремоделирование сердца у пациентов, достигших значений АД, соответствующих 2 ст. АГ имеет место только

Таблица 3

Значения медианы (а также 25 и 75 процентиля) морфо-функциональных показателей сердца в ОГ (n=25) до и после лечения, а также % изменения после лечения по сравнению с исходными (до лечения)

Показатель	До лечения	после лечения	% изменения
Тмжп (мм)	12,0 (10,3;13,0)	8,6 (8,3;10)*	-28
Тзслж (мм)	10 (9,2;11,6)	7,5 (7,4;7,8)*	-25
ОТС	0,47 (0,43;0,55)	0,34 (0,33;0,36)*	-28
ИММлж	82,2 (76,0;106,3)	70,6 (61,9; 76,8)*	-14
ДЛА (мм)	24,3 (23,2; 26,4)	21,3 (19,2; 23,2)*	-12
“а” (мм)	45,2 (40,3; 51,5)	64,7 (59,5; 67,1)*	43
“b” (мм)	29,5 (25,3; 34,5)	11,9 (11,0; 12,0)*	-60
a/b	1,5 (1,4;2,2)	5,7 (4,8;6,2)*	280
a/L*100(%)	59 (53;65)	85 (83;86)*	44
Е/А мк	0,74 (0,66;0,84)	1,10 (0,82;1,30)*	49
Е/Атк	1,02 (0,80;1,10)	1,30 (0,98;1,51)*	27
СФНлж (%)	47 (45;50)	42 (34;45)*	-11
СФНпж (%)	45 (41;51)	35 (31;43)*	-22
КДДлж (ммHg)	14,3 (13,3;16,2)	12,0 (8,7;13,6)*	-16
КДДпж (ммHg)	12,6 (11,5;16,3)	9,2 (7,9;12,6)*	-27

Примечание: \* достоверное различие с гр нормы (p<0,05).

в 62 % случаев. В связи с этим, с целью определения наиболее ранних морфологических показателей изменения геометрии ЛЖ, сравнивали предложенные параметры геометрии, а также значения функциональных параметров отдельно в подгруппе больных ОГ, имевших НГ (по Ganau A.) с ГК. Результаты представлены в таблице 2.

ОГ больных с НГ по Ganau A, как и в общей гр., “а” и a/b достоверно уменьшились, “b”, соответственно, увеличивался. Размеры длинной и короткой осей ЛЖ в диастолу достоверно не менялись. Таким образом, на самых ранних этапах ремоделирования идет процесс “выравнивания” полуосей продольного размера ЛЖ без изменения суммарной длины его длинной оси и расширения в поперечнике, т. е. форма полости ЛЖ приближается к “эллипсоиду вращения”, предваряя его дальнейшую “сферификацию”. Изменения функциональных показателей сердца у больных ОГ с НГ также были аналогичными таковым в ОГ, и указывали на диастолическую дисфункцию как ЛЖ, так и ПЖ, повышение КДД обоих желудочков, как следствие, нарастание миокардиального меридионального диастолического стресса (МСд) в ЛЖ, и нагрузки на оба предсердия. Показатели центральной гемодинамики и сократительной функции обоих желудочков у больных ОГ с НГ с ГК достоверно не различались. Наличие повышенных КДДлж и МСд в совокупности с изменениями предложенных параметров геометрии ЛЖ (“а” и “b”) позволяет предположить, что приобретение им эллипсоидной формы в конце диастолы является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание нормального СВ в систолу при повышенном МСд. А предложенные параметры могут служить ранними маркерами геометрического ремоделирования сердца.

Для оценки чувствительности, предложенных авторами параметров геометрии ЛЖ с целью использования в качестве критериев контроля лечения АГ,

были обследованы 25 больных из ОГ через 1,5 года после подбора этим пациентам адекватной АГТ, позволившей достичь и поддерживать целевой уровень АД. Фармацевтические препараты, используемые для терапии АГ, принадлежали к следующим классам: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) — периндоприл, диуретики (Д) — индапамид, а также, в отдельных случаях,  $\beta_1$  адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) — бисопролол, метопролол, и антагонисты кальция (АК) — амлодипин. Результаты анализа, исследованных показателей, имевших статистически достоверные и диагностически значимые изменения (>10 %) [9], представлены в таблице 3.

Длительная адекватная АГТ нормализует не только функциональные показатели, но и улучшает весь спектр морфологических параметров сердца. Однако в процентном отношении, предложенные линейные параметры, продемонстрировали более выраженную динамику в ответ на лечение, чем стандартные морфологические показатели. Максимально изменился показатель “b” — уменьшился на 60 %, “а” — увеличился на 43 %, в то время как параметры геометрии уменьшились: ОТС на 28 % и ИММлж на 14 %.

### Заключение

Таким образом, показатели “а” и “b” оказались более чувствительными как к нагрузке давлением, так и к АГТ, нежели параметры геометрии Ganau A и ИС. Практическая значимость оценки линейных параметров геометрии состоит в том, что их изменение происходит на более ранней стадии АГ, на которой ремоделирование по Ganau A еще не выявляется, а более выраженная динамика их изменений в ответ на лечение может служить также критерием адекватного подбора медикаментозной терапии.

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Приложение 2 к журналу Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6): 32с.
2. Кузнецова Л.М., Подчасов Д.А. Креативная эхокардиография: концепция оценки правых отделов сердца. Анналы РНЦХ РАМН 2005; выпуск 14: 66-9.
3. Оганов Р.О. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-8.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Алехин М.Н. и др. Гипертрофия левого желудочка при гипертонической болезни. Часть II. Прогностическое значение гипертрофии левого желудочка. Кардиология 2003; 11: 98-101.
5. Руководство по артериальной гипертензии/Под редакцией академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. Москва: Медиа Медика 2005; 784с.
6. Саидова М.А., Шитов В.Н., Чихладзе Н.М. и др. Методы ранней диагностики структурных и функциональных изменений миокарда у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Функция диагн 2007; 3: 33-40.
7. Чазова И.Е. Лечение АГ как профилактика сердечно-сосудистых осложнений. Ж серд недостат 2002; 1: 14-6.
8. Чазова И.Е. Образовательный Мастер-курс по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску. Кардиология 2008; 1: 77-8.
9. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med 1986; 2: 173-8.
10. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA 2004; 19: 2350-6.
11. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. JACC 1992; 7: 1550-8.
12. Harada K. Abnormal patterns of diurnal blood pressure variation and cardiovascular remodeling in elderly hypertensive patients. Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2007; 4: 437-40.
13. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, et al. H. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 5: 345-52.
14. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 22: 1561-6.
15. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Inappropriate left ventricular mass changes during treatment adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2007; 5: 1077-83.
16. Recommendations for chamber quantification: A report from American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber quantification writing group, developed in conjunction with European Association of Echocardiography, a branch of European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005; 18: 1146-447.
17. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007; 25: 1105-87.

Поступила 21/01-2011

## Зофеноприл в терапии больных с артериальной гипертонией и стабильной ишемической болезнью сердца. Влияние на окислительный стресс и поток-зависимую вазодилатацию

Ф.Т. Агеев\*, А.Г. Овчинников, А.Г. Плисюк, Н.Е. Арзамасцева, Б.Д. Кулев, А.Е. Кузьмина, И.Ф. Патрушева

НИИ кардиологии им. А.А. Мясникова ФГУ "РКНПК Минздравсоцразвития". Москва, Россия

## Zofenopril in the treatment of patients with arterial hypertension and stable coronary heart disease: effects on oxidative stress and flow-dependent vasodilatation

F.T. Ageev\*, A.G. Ovchinnikov, A.G. Plisyuk, N.E. Arzamastseva, B.D. Kulev, A.E. Kuz'mina, I.F. Patrusheva

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical complex. Moscow, Russia

---

**Цель.** Сравнить влияние ИАПФ зофеноприла и периндоприла на функцию эндотелия и показатели окислительного стресса (ОС) у больных со стабильной ИБС и АГ.

**Материалы и методы.** 40 больных со стабильной ИБС и АГ 1-2 степени (ст.) в течение 12 нед. принимали зофеноприл 7,5-30 мг/сут. (средняя доза — 18,6±8,8 мг/сут.; n=17) или периндоприл 2-8 мг/сут. (средняя доза — 4,1±2,1 мг/сут.; n=23). Исходно и в конце исследования у всех больных была выполнена проба с реактивной гиперемией (ПРГ) для оценки потокозависимой вазодилатации плечевой артерии и определено содержание показателей ОС: малонового диальдегида (МДА) в липопротеинах низкой плотности (МДА<sub>ЛНП</sub>) и антиокислительной системы (АОС) — активность супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) в эритроцитах.

**Результаты.** В обеих группах (гр.) отмечалось сопоставимое достоверное снижение систолического и диастолического артериального давления. В гр. зофеноприла выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии при ПРГ, а также достоверное повышение активности ГПО и тенденция к снижению содержания МДА<sub>ЛНП</sub>, что свидетельствует об активизации АОС и уменьшении выраженности ОС. В гр. периндоприла отсутствовало сколько-нибудь значимое изменение указанных показателей.

**Заключение.** У больных со стабильной ИБС и АГ зофеноприл, в отличие от периндоприла, уменьшал ст. выраженности ОС и активизировал АОС, что ассоциировалось с улучшением вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, зофеноприл, окислительный стресс.

**Aim.** To compare the effects of ACE inhibitors zofenopril and perindopril on endothelial function and oxidative stress (OS) in patients with stable CHD and AH.

**Material and methods.** In total, 40 patients with stable CHD (Functional Class II-III effort angina) and Stage 1-2 AH received zofenopril (7,5-30 mg/d; mean dose 18,6±8,8 mg/d; n=17) or perindopril (2-8 mg/d; mean dose 4,1±2,1 mg/d; n=23) for 12 weeks. At baseline and in the end of the study, all patients underwent reactive hyperemia test (RHT), to assess flow-dependent vasodilatation of brachial artery, and the measurement of OS parameters (malone dialdehyde, MDA, in low-density lipoproteins, MDA<sub>LDL</sub>) and antioxidant parameters (superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPO) activity in erythrocytes).

---

©Коллектив авторов, 2011  
e-mail: ageev@cardio.ru  
Тел./факс: (495) 414-66-12

[Агеев Ф.Т. (\*контактное лицо) — руководитель научно-диспансерного отдела, Овчинников А.Г. старший научный сотрудник отдела, Плисюк А.Г. — врач-кардиолог отдела, Арзамасцева Н.Е. — младший научный сотрудник отдела, Кулев Б.Д. — научный сотрудник отдела, Кузьмина А.Е. — старший научный сотрудник отдела, Патрушева И.Ф. — старший научный сотрудник отдела].

**Results.** In both groups, a similar reduction in systolic and diastolic blood pressure levels was observed. In the zofenopril group, a significant elevation in brachial artery diameter increase during RHT, a significant increase in GPO activity, and some reduction in MDA<sub>LDL</sub> levels were observed, which points to antioxidant system (AOS) activation and OS reduction. No similar changes of these parameters were observed in the perindopril group.

**Conclusion.** In patients with stable CHD and AH, zofenopril, but not perindopril, reduced OS severity and increased AOS system activity, which was associated with improved endothelial-dependent vasodilatation.

**Key words:** Coronary heart disease, zofenopril, oxidative stress.

Считается доказанным, что окислительный стресс (ОС) является универсальным механизмом, посредством которого реализуется патологическое воздействие атерогенных факторов риска (ФР) на функцию эндотелия [1-4]. Интенсификация процессов свободнорадикального окисления приводит к снижению активности NO-синтазы и ускорению деградации оксида азота (NO) — ключевого механизма развития дисфункции сосудистого эндотелия [5,6]. Активизация окислительных процессов приводит к повышению скорости образования активных форм кислорода (АФК) и продуктов свободнорадикального окисления липидов, прежде всего липогидропероксидов. Липогидропероксиды — весьма нестойкие соединения и быстро подвергаются дальнейшей окислительной деструкции с образованием карбонильных соединений, важнейшим из которых является малоновый диальдегид (МДА). Накопление МДА, в свою очередь, приводит к изменению структуры липопротеиновых частиц и существенно повышает их атерогенный потенциал [7,8]. Накопление свободнорадикальных продуктов в условиях ишемии может быть связано с ингибированием активности антиоксидантных ферментов, прежде всего супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) [11]. Нарушение равновесия окислительных и антиоксидантных свойств плазмы способствует более интенсивному развитию атеросклероза, начиная с изменения проницаемости эндотелия и кончая формированием атеросклеротических бляшек (АБ) и их последующего разрыва.

Для уменьшения активности ОС в настоящее время используются фенольные антиоксиданты (α-токоферол, восстановленная форма коэнзима Q<sub>10</sub>) [12], представляющие собой своеобразные “ловушки радикалов”. Положительное влияние на процессы свободнорадикального окисления могут оказывать статины. Считается, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в определенной степени также обладают антиоксидантными свойствами, прежде всего препараты, содержащие сульфгидрильную (SH) группу (гр) (каптоприл, зофеноприл, альцеприл). Именно сульфгидрильная гр придает ИАПФ антиоксидантные свойства. В ряде экспериментальных исследований было показано, что зофеноприл, в отличие от ИАПФ, не содержащих SH гр, уменьшает ОС и тем самым способствует нормализации структуры и функции сосудистой стенки [13].

Однако неясно, насколько антиоксидантные свойства “сульфгидрильных” ИАПФ могут иметь самостоятельное клиническое значение.

Цель исследования — сравнить влияние ИАПФ, содержащего SH гр зофеноприла и ИАПФ, содержащего карбоксильную гр периндоприла на функцию эндотелия и показатели ОС у больных артериальной гипертензией (АГ) и стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС).

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 40 больных в возрасте 18-75 лет (средний возраст — 62 [58;72]) со стабильной ИБС — стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и АГ 1-2 степени (ст.) согласно классификации ВОЗ-МОАГ. В исследование не включали больных с: высокими цифрами артериального давления (АД) >180/110 мм рт.ст.; симптоматической АГ, симптоматической сердечной недостаточностью (СН) II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) — фракцией выброса (ФВ) <50 %; значимыми поражениями клапанов сердца, например, митральной регургитацией >II ст.; выраженной дисфункцией почек — уровнем креатинина (Кр) сыворотки >220 мкмоль/л; тяжелой стенокардией IV ФК; двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки. Всем больным, вошедшим в исследование, исходно, а также спустя 12 нед. с момента начала терапии было проведено клиническое и инструментальное обследование, включавшее помимо прочего, пробу с реактивной гиперемией (ПРГ) и определение показателей ОС.

От каждого больного было получено письменное информированное согласие на его добровольное участие в исследовании.

Всем пациентам на каждом визите проводилось офисное измерение АД. Каждый больной вел дневник самоконтроля АД.

Верификация ИБС у пациентов, ранее не переносивших инфаркт миокарда (ИМ), основывалась на клинических данных и результатов нагрузочных тестов.

ПРГ была выполнена на ультразвуковом аппарате EnVisor фирмы “Филипс” по стандартной методике [14] опытным специалистом, находившимся в неведении относительно того, какую терапию принимал тот или иной участник исследования.

О ст. выраженности процессов ОС судили по содержанию МДА в изолированных липопротеинах низкой плотности (МДА<sub>LDL</sub>). Для оценки состояния антиоксидантной системы (АОС) определяли эритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД), ответственную за обезвреживание синглетного кислорода и глутатионпероксидазы

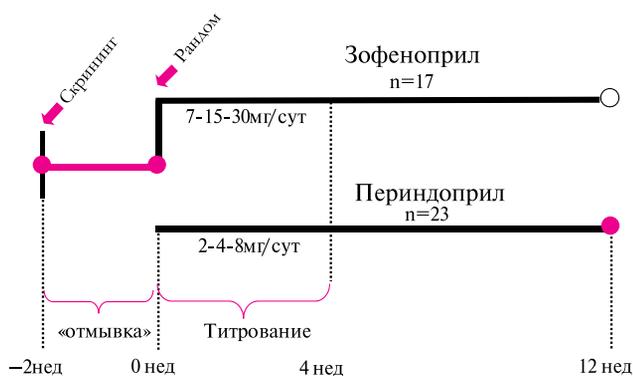


Рис. 1 Дизайн исследования.

(ГПО), участвующую в утилизации липидных гидропероксидов. Определение уровня МДА<sub>ЛНП</sub>, СОД и ГПО осуществлялось по стандартной методике [15].

**Дизайн исследования** (рисунок 1). Все больные были случайным образом распределены в группы (гр.) приема I (n=23) ИАПФ периндоприла 2 мг/сут. или II (n=17) ИАПФ зофеноприла 7,5 мг/сут. (Зокардис, Берлин Хеми АГ/группа Менарини, Германия). В случае если начальный прием ИАПФ не сопровождался нормализацией АД, дозу препаратов увеличивали (периндоприла до 4-8 мг/сут., зофеноприла до 15-30 мг/сут.). Помимо исследуемых препаратов больные могли принимать любую другую антигипертензивную (АГТ), антиангинальную, антитромботическую и гиполипидемическую терапию при условии, что данная терапия остается стабильной на протяжении, как минимум, 4 последних нед. В случае если больной на момент скрининга уже принимал ИАПФ или блокатор ангиотензиновых рецепторов (БРА), данные препараты были отменены с целью создания “чистого фона”, как минимум, за 2 нед. до предполагаемого старта. Продолжительность исследования составила 12 нед. с момента приема первой дозы одного из исследуемых препаратов.

**Статистическая обработка** полученных результатов была выполнена независимым медико-биологическим статистиком с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для “количественных” показателей рассчитывали медиану и интерквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). Для “качественных” и “порядковых” показателей определяли частоту выявления показателя в процентах или частоту регистрации разных ранговых оценок показателя, соответственно. При анализе межгрупповых различий количественных показателей рассчитывали значения U-критерия Манна-Уитни; при анализе внутригрупповой динамики исследуемых показателей применялся парный тест Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5 % (p<0,05).

## Результаты

Больные, распределенные в гр. приема зофеноприла и периндоприла, не отличались друг от друга по своим исходным клинико-демографическим показателям (таблица 1). Средняя доза зофеноприла составила 18,6±8,8 мг/сут., периндоприла — 4,1±2,1 мг/сут. Все больные на протяжении всего исследования демонстрировали хорошую приверженность исследу-

емой терапии (коэффициент приверженности от 80 % до 120 %; различия между гр. терапии не достоверны). За время наблюдения было зафиксировано возникновение сухого кашля у 2 больных из гр. периндоприла, что потребовало отмены препарата. В обеих гр. лечения к концу исследования было достигнуто сопоставимое и достоверное снижение как систолического (САД), так и диастолического АД (ДАД) (рисунок 2), а также уменьшилось количество приступов стенокардии: в гр. зофеноприла с 2,5 до 0,5 нед<sup>-1</sup>; в гр. периндоприла — с 2,0 до 0,0 нед<sup>-1</sup>, в обоих случаях p<0,05 по сравнению с исходным значением.

**Влияние ИАПФ на потокозависимую вазодилатацию (ПЗВД)** (таблица 2). При ПРГ в гр. зофеноприла было выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии, в то время как в гр. периндоприла отмечено лишь незначительное и не достоверное увеличение степени вазодилатации (различия между гр. сравнения по степени изменения показателя на фоне терапии не достоверны).

**Влияние ИАПФ на показатели ОС и АОС** (таблица 2). Прием зофеноприла сопровождался достоверным повышением активности ГПО (p<0,05 по сравнению с исходным значением), а также четкой тенденцией к снижению содержания МДА<sub>ЛНП</sub> (p<0,1 по сравнению с исходным значением), что свидетельствует об активизации АОС и уменьшении ст. выраженности ОС. В гр. периндоприла отсутствовало сколько-нибудь значимое изменение указанных показателей. Вместе с тем, между гр. отсутствовали достоверные различия по ст. изменения показателей ОС.

**Взаимосвязь изменений ОС и ПЗВД на фоне терапии ИАПФ.**

Корреляционный анализ выявил наличие высоко достоверной положительной связи между степенью повышения активности АОС и ст. улучшения ПЗВД: r=0,635; p=0,008 на фоне лечения (рисунок 3).

## Обсуждение

Полученные данные о тесной и высоко достоверной корреляционной связи динамики уровня СОД и степени изменения ПЗВД подтверждают концепцию ключевой роли нарушения окислительного равновесия плазмы в развитии эндотелиальной дисфункции (ЭД). Это позволяет предположить, что наибольшее влияние на нарушенную сосудистую функцию будет оказывать то лечение, которое будет более эффективно воздействовать на ОС.

**Улучшение эндотелиальной функции — “класс”-эффект ИАПФ.** Результаты многочисленных экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ИАПФ предотвращать процессы структурной перестройки сосудов и замедлять развитие атеросклероза. Предположение о благотворном влиянии ИАПФ на сосуды было высказано на основании данных исследований SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) и SAVE (Survival And Ventricular

Таблица 1

## Исходные характеристики участников исследования

Показатели	Зофеноприл (n=17)	Периндоприл (n=23)	p
Возраст, лет	60 (58;69)	64 (57;73)	нд
Мужчины/женщины	14/3	16/7	нд
ФК ИБС	2	2	нд
САД, мм рт.ст.	145 (135;150)	140 (125;148)	нд
ДАД, мм рт.ст.	90 (80;95)	85 (80;90)	нд
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	62 (55;71)	61 (54;68)	нд
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	26 (25;29,9)	25 (24;26)	нд
ОХС, ммоль/л	5,1 (4,7;6,1)	5,0 (4,3;6,2)	нд
Анамнез			
ИМ	29 %	48 %	нд
длительность АГ, лет	10 (7;15)	8,5 (5;22,5)	нд
число приступов стенокардии, нед <sup>-1</sup>	2,5 (1,5;5)	2 (1;3)	нд
Терапия:			
ИАПФ	50 %	40 %	нд
аспирин	100 %	100 %	нд
β-АБ	85 %	75 %	нд
статины	40 %	40 %	нд
АК	25 %	25 %	нд
нитраты	15 %	15 %	нд

Примечание: данные представлены как медиана (25-ый процентиль; 75-ый процентиль); ИМТ — индекс массы тела, ОХС — общий холестерин; β-АБ — β-адреноблокаторы; АК — антагонисты кальция.

Таблица 2

Влияние ИАПФ на показатели ОС и ПЗВД  
плечевой артерии у больных ИБС + АГ

Показатель	Зофеноприл (n=17)			Периндоприл (n=23)		
	исходно	12 нед	P0-12	исходно	12 нед	P0-12
МДАЛНП нмоль/мг белка	4,49 (3,97;5,01)	4,05 (3,57;4,71)	<0,1	4,07 (3,45;4,52)	4,14 (3,08;4,45)	нд
СОД, ед/г Нб	8270 (7722;9647)	8769 (7939;9332)	нд	7946 (7014;9017)	8207 (7593;9077)	нд
ГПО, ед/г Нб	80,7 (70,2;95,3)	89,3 (71,5;98,9)	<0,05	91,0 (76,5;99,6)	88,4 (75,9;104,3)	нд
ПЗВД, %	5,7 (3,9;6,8)	7,4 (4,6;8,4)	<0,01	5,9 (4,1; 7,4)	6,2 (4,6;7,6)	нд

Примечание. Данные представлены как медиана (25-ый процентиль;75-ый процентиль).

Enlargement study), в которых ИАПФ не только снижали риск развития СН у больных после ИМ и улучшали их прогноз, но и снижали риск сосудистых осложнений, например риск развития повторного ИМ [16,17]. Очевидно, что помимо гемодинамической разгрузки сердца и предотвращения постинфарктного ремоделирования, ИАПФ оказывали позитивное влияние и на структуру и функцию сосудов. В последующем, концепция о защитном сосудистом действии ИАПФ была подтверждена в таких крупных исследованиях, как HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study) с рамиприлом и EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) с периндоприлом [18,19]. В этих исследованиях прием ИАПФ у больных с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) сопровождался достоверным снижением риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. ИМ — осложнения, напрямую связанного с прогрессированием атеросклеротического процесса. Результаты испытаний HOPE и EUROPA во многом способствовали смещению акцента в сторону назначения ИАПФ, уже начиная с самых ранних стадий атеросклеротического

процесса. Как показывают экспериментальные данные, ИАПФ способны подавлять практически все аспекты атерогенеза, включая развитие ЭД [20,21], активацию сосудистых провоспалительных сигналов [22], окислительную модификацию ЛНП [23-28], адгезию макрофагов на поверхности сосудов и их миграцию в интиму сосудистой стенки [26-29], пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения [30,31], синтеза коллагена, а также поглощение макрофагами ЛНП [29].

В основе позитивного влияния ИАПФ на сосудистое ремоделирование лежит их способность улучшать функцию сосудистого эндотелия, главным образом, через нормализацию метаболизма брадикинина и соответствующего увеличения выработки клетками эндотелия NO [32]. Способность ИАПФ восстанавливать эндотелиальную функцию была неоднократно подтверждена как экспериментально [20,21], так и клинически. Например, в исследовании TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) прием ИАПФ квинаприла у больных с подтвержденным коронарным атеросклерозом сопровождался улучше-

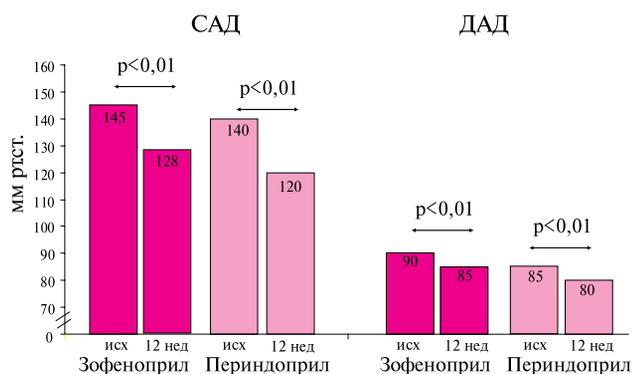


Рис. 2 Влияние ИАПФ на величину АД у больных ИБС + АГ.

нием эндотелиальной функции коронарных артерий (КА) [33].

Различия между ИАПФ по влиянию на эндотелиальную функцию и процессы сосудистого ремоделирования. Как показывают клинические и экспериментальные данные, между ИАПФ могут существовать определенные различия по влиянию на процессы сосудистого ремоделирования. В исследовании BANFF (Brachial Artery ultrasound Normalization of Forearm Flow) квинаприл — ИАПФ с высокой аффинностью к тканевым ренин-ангиотензиновым системам (РАС), — превосходил эналаприл (ИАПФ с менее выраженным сродством к тканевой РАС) по влиянию на ПЗВД плечевой артерии у больных ИБС [34]. Помимо высокого сродства к тканевой РАС в реализации сосудистых эффектов ИАПФ определенное значение имеет наличие в молекуле SH гр.

Именно SH гр. придает ИАПФ антиокислительные свойства. Это может иметь самостоятельное значение во влиянии на ремоделирование сосудов, поскольку доказано участие процессов свободнорадикального окисления в формировании ЭД и развитии атеросклероза [9-10].

В экспериментальном исследовании ИАПФ с SH гр зофеноприл препятствовал образованию свободных радикалов в эндотелиальных клетках, подвергшихся воздействию со стороны окисленных ЛНП, чего не наблюдалось при использовании эналаприла, ИАПФ с другой биохимической структурой [26]. В опыте на мышах с дефектом гена апопротеина Е зофеноприл превосходил не только эналаприл, но и другой “сульфгидрильный” ИАПФ каптоприл по способности замедлять атеросклеротические процессы, причем этот эффект зависел от дозы препарата [28]. Данные экспериментов были подтверждены в ходе клинического исследования, где 12-недельная терапия зофеноприлом у больных АГ, в отличие от терапии эналаприлом, сопровождалась снижением уровня МДА [35].

В основе антиокислительных свойств ИАПФ, содержащих SH гр, лежит их способность повышать активность NO (через подавление процессов свобод-

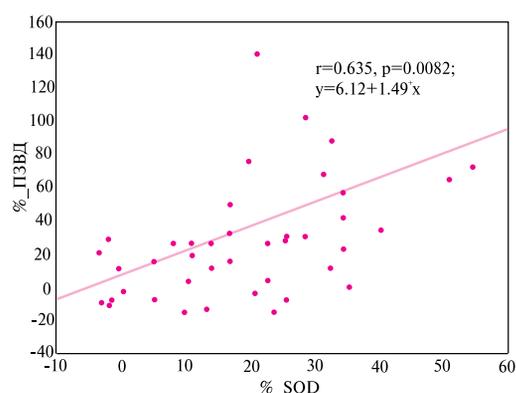


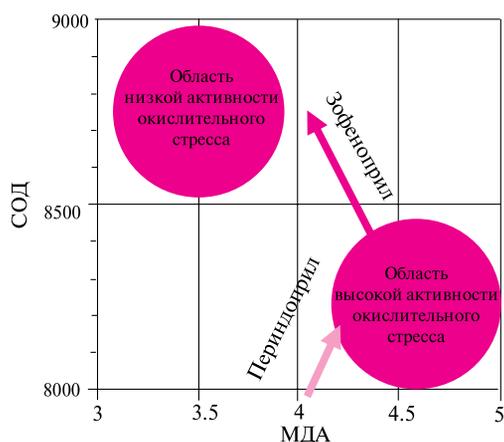
Рис. 3 Корреляционная связь изменений уровня СОД (% СОД) и величины ПЗВД (% ПЗВД) на фоне терапии.

норадикального окисления), что способствует восстановлению функции эндотелия и торможению атеросклеротического процесса [36]. Через SH гр зофеноприл может напрямую связываться с NO и тем самым увеличивать его период полувыведения. В эксперименте лишь зофеноприл увеличивал содержание NO и цГМФ (медиатора активации NO) в эндотелиальных клетках, в то время как при использовании эналаприла и каптоприла концентрация этих веществ не менялась [13]. В реализации сосудистых эффектов зофеноприла определенное значение может иметь и его высокий уровень липофильности. Данное свойство позволяет соединению проникать в клетки и подавлять активность тканевых РАС. Возможно, именно этим объясняются указанные выше различия в сосудистых эффектах между зофеноприлом и другим “сульфгидрильным” ИАПФ каптоприлом.

Выраженные сосудистые эффекты зофеноприла проявили себя с положительной стороны в серии исследований SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation), проведенных у больных с острым ИМ [39-41]. В этих многоцентровых работах ранее использование зофеноприла ассоциировалось с более значимыми клиническим и антиишемическим улучшением, которое связывали с его дополнительными антиокислительными свойствами.

Большое значение уникальных АОС в реализации сосудистых эффектов ИАПФ достаточно наглядно продемонстрировано в настоящем исследовании, в котором сравнивалось влияние ИАПФ зофеноприла и периндоприла на функцию эндотелия и показатели ОС у больных ИБС + АГ. Только прием зофеноприла сопровождался снижением ст. выраженности ОС и активизации защитных АОС (рисунок 4). В гр. периндоприла сколько-нибудь значимого изменения показателей ОС и АОС достигнуто не было. Это согласуется с данными эксперимента, в котором из 5 тестируемых ИАПФ только препараты, содержащие SH гр, продемонстрировали высокий потенциал в нейтрализации свободных радикалов кислорода [36].

С помощью ПРГ попытались понять, насколько антиокислительные свойства зофеноприла имеют самостоятельное значение в восстановлении эндо-



Примечание: зофеноприл, уменьшая содержание МДА<sub>лнп</sub> и повышая содержание СОД, смещал «окислительный баланс» в область низкой активности ОС. В отличие от этого, периндоприл практически не влиял на «окислительный баланс».

Рис. 4 Влияние ИАПФ на МДА<sub>лнп</sub> (маркер ОС) и СОД.

телиальной функции. Отметим, что в качестве ингибитора «сравнения» использовали периндоприл — ИАПФ, доказавший свою высокую эффективность у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [19]. Считают, что в основе положительного влияния периндоприла на прогноз таких больных лежит способность препарата улучшать эндотелиальную функцию. В настоящем исследовании только прием зофеноприла сопровождался улучшением вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия (достоверным увеличением ПЗВД плечевой артерии). В группе же периндоприла отмечалась лишь тенденция к увеличению степени дилатации, что, возможно, является проявлением не более чем «стандартных» сосудистых эффектов ингибиторов АПФ и отражает некоторое «оживление» эндотелиальных клеток. Достоверное же усиление ПЗВД в группе зофеноприла, по-видимому, как раз связано с дополнительными антиокислительными свойствами этого препарата.

В исследовании прием обоих препаратов сопровождался сопоставимым снижением АД, что позволяет исключить гемодинамический фактор из рассмот-

рения в качестве одной из возможных причин, могущих объяснить выявленные между препаратами различия. Отдельного рассмотрения заслуживает факт обнаружения у больных достоверного снижения частоты приступов стенокардии, причем как при приеме зофеноприла, так и периндоприла. Не исключено, что в данном случае сказался непрямой антиишемический эффект этого класса препаратов, связанный не только с улучшением функции сосудистого эндотелия, но и со снижением постнагрузки на ЛЖ (и соответствующим уменьшением потребности миокарда в кислороде) и уменьшением симпатической активности [38]. При этом, однако, следует помнить, что ИАПФ не могут быть использованы в качестве антиангинальных средств [37].

**Ограничение исследования.** В настоящем исследовании средняя доза периндоприла составила 4,1 мг/сут., что было ниже уровня, рекомендованного для лечения больных АГ (8 мг/сут.). Теоретически это могло послужить причиной отсутствия сколь угодно значимого влияния препарата на показатели ОС. Однако дизайном исследования не предусматривалось выведение всех больных на заранее оговоренный уровень дозы, и доза титровалась в зависимости от величины АД — достижения целевого уровня АД. Во многом это было связано с тем, что на момент исследования большинство больных уже принимали те или иные АГП. Тем не менее, поскольку гр. периндоприла и зофеноприла не различались по ст. снижения АД, можно предположить, что в исследовании использовались эквивалентные дозы ИАПФ.

## Заключение

Таким образом, у больных со стабильной ИБС и АГ прием ИАПФ зофеноприла сопровождался достоверным снижением АД и уменьшением числа приступов стенокардии. В основе положительного клинического эффекта зофеноприла могло лежать улучшение вазодилатирующих свойств сосудистого эндотелия, обусловленное в т.ч. значительным уменьшением выраженности ОС. По влиянию на ОС и ПЗВД терапия зофеноприлом превосходила действие периндоприла.

## Литература

1. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew T, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
2. Steinberg D, Witztum J. Lipoproteins and atherogenesis: current concepts. *JAMA* 1990; 264: 3047-52.
3. Witztum J, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
4. Witztum J. The oxidation hypothesis atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-5.
5. Napoli C, Ignaro L. Nitric oxide and atherosclerosis. *Nitric Oxide* 2001; 5: 88-97.
6. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: B2-11.
7. Witz G. Biological interactions of alpha, beta-unsaturated aldehydes. *Free Radiol Biol Med* 1989; 7: 333-49.
8. Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 341-90.
9. Hess M, Manson N, Okabe E. Involvement of free radical in the pathophysiology of ischemic heart disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1982; 60: 1382-9.
10. Hess M, Manson N. Molecular oxygen: friend and foe. The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox, the oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury. *J Moll Cell Cardiol* 1984; 16: 969-85.
11. Ланкин В., Коган А., Ковалевская А. и др. Ферменты детоксикации активных форм кислорода и липоперекисей при

- экспериментальной ишемии и инфаркте миокарда. Бюлл эксперим биол мед 1982; 93: 58-60.
12. Зенков Н., Кандалинцева Н., Ланкин В. и др. Фенольные биоантиоксиданты. Изд-во СО РАМН, Новосибирск 2003; 328 стр.
  13. Scribner A, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 482: 95-9.
  14. Celemajer D, Sorensen K, Gooch V, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
  15. Недосугова Л., Ланкин В., Балаболкин М. и др. Взаимосвязь между компенсацией углеводного обмена и выраженностью проявлений окислительного стресса при сахарном диабете II типа. Бюлл эксперим биол мед 2003; 136: 152-5.
  16. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
  17. SAVE Study. Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
  18. HOPE Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
  19. Fox K. European Trial On Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators: efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA Study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
  20. Rolland P, Souchet T, Friggi A, et al. Aorta viscoelasticity and arterial histopathology of atherosclerotic pigs treated by angiotensin converting enzyme inhibition. *J Hypertens* 1991; 9: S178-9.
  21. Buikema H, Monnick S, Tio R, et al. Comparison of zofenopril and lisinopril to study the role of the sulfhydryl-group in improvement of endothelial dysfunction with ACE-inhibitors in experimental heart failure. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1999-2007.
  22. Gonzalez W, Fontaine V, Pueyo M, et al. Molecular plasticity of vascular wall during N (G)-nitro- -arginine methyl ester-induced hypertension modulation of proinflammatory signals. *Hypertension* 2000; 36: 103-9.
  23. Haek T, Keidar S, Mei Y, Aviram M. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on LDL lipid peroxidation and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient mice. *Circulation* 1995; 92: 2290-8.
  24. Haek T, Attias J, Smith J, et al. Antiatherosclerotic and antioxidative effects of captopril in apolipoprotein E deficient mice. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 540-4.
  25. Haek T, Attias J, Coleman R, et al. The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril and angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure, in apolipoprotein E deficient mice. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 579-87.
  26. Napoli C, Cicala C, D'Armiento F, et al. Beneficial effects of the ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen Pharmacol* 1999; 33: 467-77.
  27. Keidar S, Attias J, Coleman R, et al. Attenuation of atherosclerosis in apolipoproteinE-deficient mice by ramipril is dissociated from its antihypertensive effect and from potentiation of bradykinin. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: 64-72.
  28. de Nigris F, D'Armiento F, Somma P, et al. Chronic treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce susceptibility of LDL to in vitro oxidation, formation of oxidation-specific epitopes in the arterial wall, and atherogenesis in apolipoprotein E knockout mice. *Int J Cardiol* 2001; 81: 107-15.
  29. Kowala M, Grove R, Aberg G. Inhibitors of angiotensin converting enzyme decrease early atherosclerosis in hyperlipidemic hamsters. Fosinopril reduces plasma cholesterol and captopril inhibits macrophage-foam cell accumulation independently of blood pressure and plasma lipids. *Atherosclerosis* 1994; 108: 61-72.
  30. Daemen M, Lombardi D, Bosman F, Schwartz S. Angiotensin II induces smooth muscle cell proliferation in the normal and injured rat arterial wall. *Circ Res* 1991; 68: 450-6.
  31. Li J, Hirose N, Kawamura M, Arai Y. Antiatherogenic effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (benazepril) and angiotensin II receptor antagonist (valsartan) in the cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 1999; 143: 315-26.
  32. Linz W, Wiemer G, Gohlke P, et al. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rev* 1995; 47: 25-49.
  33. TREND Study. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
  34. Anderson TJ, Overhiser RW, Haber H, Charbonneau FA. Comparative study of four anti hypertensive agents on endothelial function in patients with coronary disease. *JACC* 1998; 31 (2, suppl A): 327A. Abstract.
  35. Napoli C, Sica V, de Nigris F, et al. Sulfhydryl angiotensin-converting inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. *Am Heart J* 2004; 148: 1-7.
  36. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulfhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulfhydryl- and nonsulfhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 19: 330-40.
  37. Prasad A, Mincemoyer R, Quyyumi AA, et al. Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *JACC* 2001; 38: 1116-22.
  38. Pepine CJ, Rouleau JL, Annis K, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on transient ischemia: The quinapril anti-ischemia and symptoms of angina reduction (QUASAR) trial. *JACC* 2003; 43: 2049-50.
  39. Ambrosione E, Borghi C, Magnani B, et al. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 332: 80-5.
  40. Borghi C, Ambrosione E. Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation-2 Working Party: Double -blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003; 145(1): 88-97.
  41. Ambrosione E, Bachelli S, Borghi C, et al. Anti-ischemic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a future therapeutic perspective *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 37 (suppl): S3-9.

## Антигипертензивная эффективность олмесартана медоксомила и кандесартана цилексетила в отношении снижения артериального давления в течение суток и достижения целевых уровней давления по данным суточного амбулаторного мониторинга\*

Х.Р. Бруннер<sup>1</sup>, К. Аракава<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Университет Лозанны, Базель, Швейцария; <sup>2</sup>Университет Fukuoka, Япония

## Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexetil in achieving 24-hour blood pressure reductions and ambulatory blood pressure goals\*

Hans R. Brunner<sup>1</sup>, Kikuo Arakawa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lausanne University, Medizinische Poliklinik, Universitaetsspital, Basel, Switzerland; <sup>2</sup>Fukuoka University, Fukuoka, Japan

**Введение.** У пациентов с гипертензией (АГ) эффективный контроль артериального давления (АД) на протяжении всех сут. играет важную роль в профилактике утреннего подъема (УП) АД и, соответственно, в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Целью исследования было сравнение суточной антигипертензивной эффективности олмесартана медоксомила (ОМ) и кандесартана цилексетила (КЦ) с фокусом на эффективность этих препаратов в отношении контроля АД в ранние утренние часы.

**Методы.** Настоящее исследование — дополнительный анализ данных ранее выполненного, рандомизированного, двойного слепого исследования, в котором 635 пациентов с мягкой и умеренной АГ рандомизировались в отношении 8-недельной терапии ОМ (20 мг/сут.) либо КЦ (8 мг/сут.). Через 1, 2 и 8 нед. лечения в обеих группах оценивали снижение исходных уровней АД в последние 2 и 4 ч суточного амбулаторного мониторинга АД (СМАД). Оценивалась доля пациентов с достижением целевых уровней АД по критериям ESH/ESC (<120/80 мм рт.ст.) и по критериям JSH (<135/80 мм рт.ст.). В обеих группах проводилась оценка достижения целевых уровней АД в течение всех суток, в дневные часы, а также в последние 4 и 2 ч СМ.

**Результаты.** Через 8 нед. терапии доля пациентов с достижением целевых уровней суточного (24) и дневного (д) амбулаторного АД была достоверно выше среди принимавших ОМ, чем среди получавших КЦ. Межгрупповые различия достигали статистической значимости при использовании как критериев ESH/ESC: 25,6 % vs 14,9 % для АД<sub>24</sub> ( $p<0,001$ ); 18,3 % vs 9,6 % для целевого АДд ( $p=0,002$ ), так и критериев JSH: 37,5 % vs 26,6 % для суточного целевого АД ( $p=0,003$ ); 26,6 % vs 16,4 % для целевого АДд ( $p=0,002$ ). Частота достижения целевых уровней давления в последние 4 ч СМ была значимо выше в группе ОМ — 33,3 % и 39,1 % по критериям ESH/ESC и JSH, соответственно, чем в группе КЦ — 22,9 % ( $p<0,001$ ) и 31,6 % ( $p=0,047$ ), соответственно. Аналогично, различия по частоте достижения целевых уровней АД в последние 2 ч СМАД были достоверными (по критериям JSH) либо близкими к статистически достоверным (по критериям ESH/ESC), при сравнении группы ОМ — 26,9 % и 19,9 %, соответственно, с группой КЦ — 19,6 % ( $p=0,028$ ) и 14,3 % ( $p=0,061$ ), соответственно.

**Заключение.** Терапия ОМ ассоциировалась с большей частотой достижения целевых уровней давления по данным СМАД, как по критериям ESH/ESC, так и по критериям JSH. Более эффективный контроль АД при лечении ОМ также подтверждался большей частотой достижения целевых уровней АД по критериям ESH/ESC и JSH в ранние утренние часы. Это не только свидетельствует о более эффективном суточном контроле давления при приеме ОМ, но и позволяет предположить, что препарат обеспечивает большее снижение риска ССО, ассоциирующегося с УП АД.

**Background.** For patients with hypertension, effective 24-hour blood pressure (BP) control is vital to ensure protection against the early morning surge in BP and the associated increased risk of cardiovascular events. The aim of this analysis was to assess the 24-hour antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil (20 mg once daily) compared with candesartan cilexetil (8 mg once daily), with particular emphasis on BP control during the early morning period.

**Methods.** This is an additional analysis of a previously reported randomised, double-blind study in which

\*Адаптированный перевод из журнала Clin Drug Invest 2006; 26(4): 185-193].

635 patients with mainly mild to moderate hypertension were randomised to 8 weeks of treatment with either olmesartan medoxomil 20 mg/day or candesartan cilexetil 8 mg/day. Changes from baseline during the last 4 and 2 hours of ambulatory BP measurement (ABPM) after 1, 2 and 8 weeks of treatment were compared between the two groups. In addition, the proportions of patients who achieved various ABPM goals, including those suggested by the European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) [ $<125/80$  mm Hg] and the Japanese Society of Hypertension (JSH) [ $<135/80$  mm Hg], over 24 hours, during the daytime and at the last 4 and 2 hours of ABPM measurement were also compared.

**Results.** After 8 weeks, significantly greater proportions of patients treated with olmesartan medoxomil 20 mg achieved 24-hour and daytime ABPM goals recommended by the guidelines of the ESH/ESC (25,6 % and 18,3 %, respectively) and JSH (37,5 % and 26,6 %, respectively) compared with candesartan cilexetil 8 mg (24-hour ESH/ESC goal 14,9 %,  $p<0,001$ ; 24-hour JSH goal 26,6 %,  $p=0,003$ ; daytime ESH/ESC goal 9,6 %,  $p=0,002$ ; daytime JSH goal 16,4 %,  $p=0,002$ ). During the last 4 hours of 24-hour ABPM, the proportions of patients who achieved the ESH/ESC and JSH ABPM goals were significantly greater with olmesartan medoxomil (33,3 % and 39,1 %, respectively) than with candesartan cilexetil (22,9 %,  $p<0,001$  and 31,6 %,  $p=0,047$ , respectively). Similarly, during the last 2 hours of 24-hour ABPM, the proportions of patients who achieved these BP goals were either significantly greater (JSH) or approached statistical significance (ESH/ESC) with olmesartan medoxomil (26,9 % and 19,9 %, respectively), compared with candesartan cilexetil (19,6 %,  $p=0,028$  and 14,3 %,  $p=0,061$ , respectively).

**Conclusion.** Compared with candesartan cilexetil 8 mg, greater proportions of olmesartan medoxomil-treated patients (20 mg) achieved ESH/ESC and JSH ABPM goals over 24 hours. The superior BP control of olmesartan medoxomil was also reflected in the larger proportions of olmesartan medoxomil-treated patients who achieved the ESH/ESC and JSH ABPM goals during the early morning surge period. This not only demonstrates that olmesartan medoxomil 20 mg provides superior 24-hour BP reduction, but also suggests that olmesartan medoxomil may provide greater protection against the increased risk of cardiovascular events associated with the early morning BP surge period.

Известно, что гипертензия (АГ) является ведущим фактором риска (ФР) заболеваемости и преждевременной смертности [1], в первую очередь, от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2,3]. Изменения артериального давления (АД) в течение суток сопровождаются соответствующими изменениями риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4-6]. В частности, наблюдаемый в утренние часы (08:00-12:00) подъем (УП) АД ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий (ССС) [5,7]. В крупных клинических исследованиях был убедительно продемонстрирован благоприятный эффект контроля АД в отношении снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) [8-10]. В современных международных и национальных клинических руководствах, таких как рекомендации European Society of Hypertension, European Society of Cardiology (ESH/ESC) [11] и Japanese Society of Hypertension (JSH) [12] подчеркивается важность снижения АД, а также приводятся целевые уровни АД [11-13]. У пациентов с АГ важно обеспечить как адекватный контроль АД на протяжении всех суток, так и предупреждение УП АД [7].

В большинстве клинических исследований антигипертензивной терапии (АГТ) используется традиционный манжеточный метод измерения АД. Для оценки АД также может применяться амбулаторное мониторирование (АМ) АД, при котором производятся регулярные измерения АД в течение определенного периода времени. По сравнению с традиционным методом, АМ АД характеризуется целым рядом преимуществ, в т.ч. независимостью показателей от эффекта "белого халата" [14] и более точной оценкой ССР [15,16] и риска поражения органов-мишеней (ПОМ) [17].

Олмесартан медоксомил (ОМ) является новейшим представителем такого класса антигипертензивных препаратов (АГП), как блокаторы рецепторов к ангиотензину II (АТ II) (БРА). Как было показано ранее, ОМ обладает высокой антигипертензивной эффективностью. Он является единственным БРА, который, по результатам прямых сравнительных исследований официально рекоменду-

емых начальных доз, более эффективно снижает среднее диастолическое АД (ДАДср), чем 4 других БРА (кандесартан цилексетил, лозартан, валсартан и ирбесартан) [18, 19]. Выполненные в Японии рандомизированные клинические испытания (РКИ) показали, что ОМ достоверно более эффективен в отношении снижения АД, чем 3 упомянутых выше БРА, а также БРА телмисартан [20]. В одном исследовании, непосредственно сравнивавшем терапию ОМ (20 мг/сут. один раз) и лечение кандесартаном цилексетилом (КЦ) (8 мг/сут. один раз) у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной АГ, оценка антигипертензивной эффективности выполнялась по данным суточного АМ АД (СМАД). Было показано, что прием ОМ ассоциировался с более выраженным средним снижением суточных уровней ДАД и систолического АД (САД) [18]. При этом влияние терапии на предупреждение УП АД не оценивалось. В настоящей статье представлены результаты дополнительного анализа результатов этого исследования. В частности, выполнена оценка влияния АГТ на предупреждение УП АД, с определением частоты достижения целевого АД в течение суток и в утренние часы, согласно критериям ESH/ESC (2003) и JSH (2004) [11,12].

## Методы

Поскольку дизайн исследования был подробно описан ранее [18], в этой статье приводится его краткая характеристика.

**Дизайн исследования и характеристика участников исследования.** Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование в параллельных группах было выполнено на базе 44 клинических центров Германии, Польши и Чехии. Исследование проводилось в соответствии с принципами качественной клинической практики (Good Clinical Practice) и Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих центров. Перед включением в исследование

у всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Во время скрининга у потенциальных участников — мужчин и женщин > 18 лет, проводилось физикальное обследование и сбор анамнеза. Основным критерием включения в исследование были измеренные в положении сидя средние уровни остаточного ДАД 100-120 мм рт.ст. и остаточного САД >150 мм рт.ст. Для пациентов, отвечавших критериям включения и не принимавших АГП, 2-недельная фаза включения представляла собой простой слепой прием плацебо. У больных, отвечавших критериям включения и получавших АГТ, 2-недельной фазе включения предшествовала постепенная (1-2 нед.) отмена ранее назначенной терапии. По окончании простой слепой фазы включения, начиналась фаза двойной слепой терапии, при условии соответствия пациентов критериям включения: ДАД 100-120 мм рт.ст., САД >150 мм рт.ст., средний уровень ДАД<sub>24</sub> ≥84 мм рт.ст., при ≥30 % ДАДд >90 мм рт.ст.

Больные рандомизировались в отношении двойной слепой терапии ОМ (20 мг/сут. 1 раз) либо КЦ (8 мг/сут. 1 раз). Препараты принимались непосредственно перед завтраком, за исключением дней, когда выполнялись визиты в клинику, и прием препаратов имел место по завершении программы обследования. Во время исследования запрещался прием иных АГП, а также ограничивалось использование других лекарственных средств [18].

Оценка уровней АД с помощью СМАД выполнялась в начале фазы двойной слепой терапии, а также через 1, 2 и 8 нед. лечения. Мониторинг начинался в 06:00, с измерениями АД через каждые 15 мин, вплоть до 22:00. В ночное время (22:00-06:00) измерения давления выполнялись через каждые 30 мин. В анализ включались лишь показатели СМАД, содержавшие ≥64 суточных и ≥52 дневных измерений. Рутинное измерение АД выполнялось перед завтраком, до приема препаратов.

Анализ данных включал определение доли пациентов с достижением целевых уровней АД<sub>24</sub> и АДд по результатам СМАД, в соответствии с критериями ESH/ESC и JSH [11,12]. Также оценивалась доля больных с достижением целевых значений АД в последние 4 и 2 ч СМАД, по критериям ESH/ESC и JSH. Определялась доля лиц, которые в последние 2 ч СМАД достигали целевых уровней АД, рекомендуемых JSH для пожилых пациентов (<140/90 мм рт.

ст.), для больных среднего и молодого возраста (<130/85 мм рт.ст.) и для больных с патологией почек либо СД (<130/80 мм рт.ст.).

Следует отметить, что в данном анализе использовались суточные целевые уровни АД при СМАД, рекомендуемые ESH/ESC и JSH. Ни одной из этих организаций не были предложены целевые уровни АД, специфичные для последних 4 либо 2 ч СМАД [11,12].

**Безопасность и переносимость терапии.** На протяжении всего исследования выполнялась регистрация побочных эффектов (ПЭ), сообщаемых пациентами либо наблюдаемых врачами-исследователями. На этапе скрининга, во время фазы терапии и по окончании лечения выполнялись рутинные лабораторные исследования и электрокардиография (ЭКГ).

**Статистический анализ.** Частота достижения целевых уровней давления по данным СМАД сравнивалась с помощью критерия  $\chi^2$ .

## Результаты

**Участники исследования.** В целом, 645 пациентов были рандомизированы в отношении двойной слепой терапии ОМ либо КЦ (рисунок 1). В анализ в группе рандомизации (intention-to-treat) вошли данные 635 больных: 312 из группы ОМ и 323 из группы КЦ. Полностью выполнили протокол исследования 614 участников: 301 из группы ОМ и 313 из группы КЦ. Обе группы терапии были сопоставимы по демографическим и клиническим характеристикам [18]. Средняя длительность АГ была несколько выше в группе ОМ, чем в группе КЦ. Исходные показатели СМАД были сопоставимыми в обеих группах рандомизации (таблица 1).

**Эффективность.** Ранее было показано, что терапия ОМ по сравнению с приемом КЦ ассоциировалась с более выраженным средним снижением уровней ДАД и САД, по данным выполненного на 1, 2 и 8 нед. СМАД [18]. К концу 8 нед. доля пациентов с достижением целевых АД<sub>24</sub> при СМАД была достоверно выше в группе ОМ, чем в группе КЦ, как по критериям ESH/ESC ( $p=0,003$ ), так и по критериям JSH ( $p<0,001$ ) (рисунок 2). Доля больных с достижением целевых уровней АДд СМАД (06:00-22:00) по критериям ESH/ESC и JSH была достоверно выше при терапии ОМ, чем при лечении КЦ ( $p=0,002$  для обоих критериев) (рисунок 2).

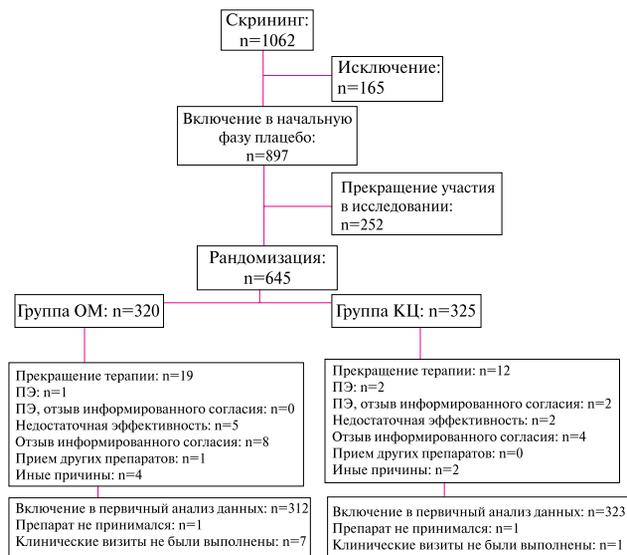
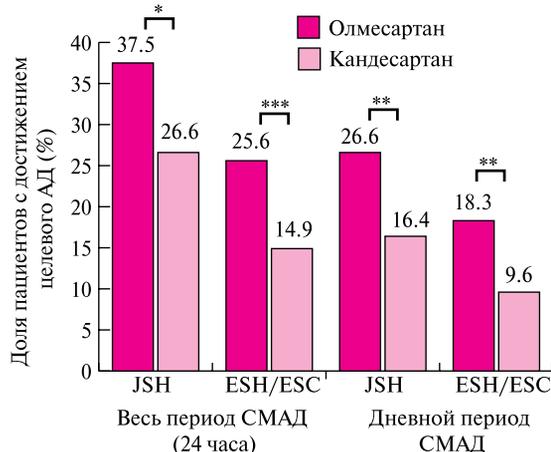


Рис. 1 Схема исследования.



Примечание: \*  $p=0,003$ ; \*\*  $p=0,002$ ; \*\*\*  $p<0,001$ .

Рис. 2 Доля пациентов с достижением целевых АД<sub>24</sub> и АДд при СМАД на 8 нед. терапии по критериям JSH (<135/80 мм рт.ст.; [12]) и ESH/ESC (<125/80 мм рт.ст.; [11]).

**Таблица 1**

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов в группе рандомизации<sup>а</sup>

Показатель	Группа ОМ (n=312)	Группа КЦ (n=323)	Все участники исследования (n=635)
Средний возраст (лет)	51,5±10,5	51,8±9,8	51,7±10,1
Возраст (лет)	19-86	20-76	19-86
Мужчины (%)	56,4	56,7	56,5
Длительность АГ (лет)	7,5	6,6	7,1
Параметры СМАД			
ДАД <sub>24</sub> (мм рт. ст.)	92,3±4,9	92,2±4,9	92,3±4,9
ДАДл (мм рт.ст.)	95,1±5,2	95,0±5,2	95,1±5,2
ДАдн (мм рт.ст.)	81,7±7,5	81,4±7,3	81,5±7,4
САД <sub>24</sub> (мм рт.ст.)	145,7±11	146,3±10,7	146,0±10,9
САДл (мм рт.ст.)	148,9±11,2	149,4±11,1	149,2±11,1
САдн (мм рт.ст.)	133,6±14	134,2±12,6	133,9±13,3
Параметры рутинного измерения остаточного АД <sup>б</sup>			
ДАД в положении сидя	104,9±3,8	104,4±3,6	104,6±3,7
САД в положении сидя	162,5±9,5	162,4±9,2	162,5±9,3

а) Данные представлены в виде "среднее значение ± стандартное отклонение", если не указано иное. б) Измерение АД выполнялось через 24±2 ч от последнего приема препарата, с помощью стандартного рутинного сфигмоманометра.

**Предупреждение УП АД.** Для более полной оценки эффекта терапии на контроль АД в течение суток было выполнено сравнение влияния приема ОМ и КЦ на величину ДАД и САД в последние 4 и 2 ч СМАД, по окончании 1, 2 и 8 нед. лечения. Было показано, что среднее снижение исходных ДАД и САД в последние 4 и 2 ч СМАД было более выраженным в группе ОМ, чем в группе КЦ. Эти различия достигали статистической значимости по окончании 2 недель терапии (рисунок 3). Среди участников, принимавших ОМ, также была выше доля больных со стойким снижением АД. По окончании 8 нед. лечения доля лиц с достижением целевых значений АД в последние 4 ч СМАД была значимо выше в группе ОМ, чем в группе КЦ, как по критериям ESH/ESC ( $p < 0,001$ ), так и по критериям JSH ( $p = 0,047$ ) (рисунок 4). Независимо от критериев целевых уровней АД, по окончании 8 нед. лечения доля больных, у которых удалось добиться достижения целевого АД в последние 2 ч СМАД, была выше в группе ОМ, по сравнению с группой КЦ (таблица 2). Межгрупповые различия либо были статистически значимыми (при использовании критериев ESH/ESC;  $p = 0,028$ ), либо приближались к статистически значимым (при использовании критериев JSH;  $p = 0,061$ ).

**Безопасность и переносимость терапии.** ПЭ были зарегистрированы у 30 принимавших ОМ пациентов и у 40 получавших КЦ. Число ПЭ, связанных с терапией, составило 13

(4,1 %) и 21 (6,5 %), соответственно [18]. На протяжении всего периода наблюдения отсутствовали тяжелые ПЭ, связанные с лечением, а также клинически значимые изменения лабораторных показателей либо ЭКГ параметров.

### Обсуждение

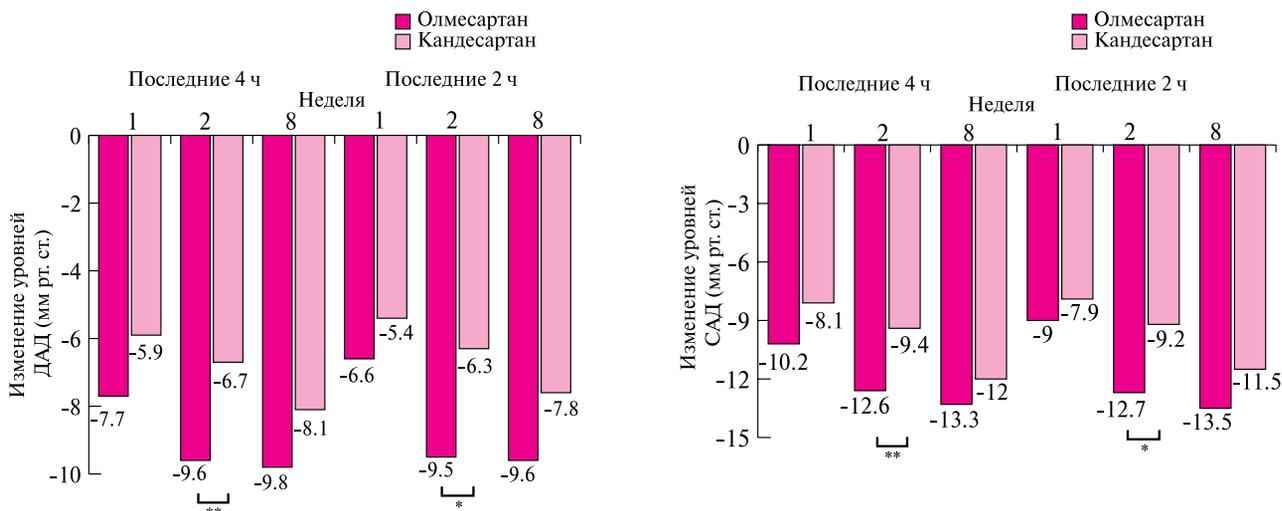
В настоящей статье представлены результаты дополнительного анализа данных ранее выполненного клинического исследования. В нем сравнивалась антигипертензивная эффективность ОМ (20 мг/сут) и КЦ (8 мг/сут) у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией [18]. Эти дозы были выбраны, как наиболее подходящие для сравнительного анализа. В Европе рекомендуемые дозы ОМ составляют 10–40 мг/сут., при поддерживающей дозе 20 мг/сут. Во время выполнения исследования, рекомендуемые дозы КЦ составляли 4–16 мг/сут., при поддерживающей дозе 8 мг/сут. В публикации, впервые представившей результаты исследования, было показано, что терапия ОМ (20 мг/сут. однократно) ассоциировалась с более выраженным средним снижением АД по данным СМАД, чем прием КЦ (8 мг/сут.) [18]. Согласно результатам дополнительного анализа, ОМ обеспечивал более эффективное снижение уровней АД<sub>24</sub>, что подтверждалось большей долей пациентов с достижением целевых значений АД по критериям ESH/ESC и JSH. Было продемонстрировано, что более выраженное снижение

**Таблица 2**

Доля пациентов с достижением целевых уровней АД в последние 2 ч СМАД, к концу 8 нед. терапии ОМ либо КЦ

Целевые уровни АД в последние 2 ч СМАД	Группа ОМ (20 мг/сут.; n=312), % (n)	Группа КЦ (8 мг/сут.; n=323), % (n)	p
<140/90 мм рт. ст.	55,8 (174)	48,8 (157)	0,077
<135/80 мм рт. ст. а	26,9 (84)	19,6 (63)	0,028
<130/85 мм рт. ст.	34,3 (107)	24,2 (78)	0,005
<130/80 мм рт. ст.	25,3 (79)	18,3 (59)	0,033
<125/80 мм рт. ст. б	19,9 (62)	14,3 (46)	0,061

а) Целевые уровни АД по критериям JSH [12] б) Целевые уровни АД по критериям ESH/ESC [11]



Примечание: (а) \*  $p=0,002$ ; \*\*  $p=0,001$ ; (б) \*  $p=0,007$ ; \*\*  $p=0,004$ .

Рис. 3 Среднее изменение уровней ДАД (а) и САД (б) в последние 4 и 2 ч СМАД на 1, 2 и 8 нед. терапии ОМ либо КЦ.

АД при лечении ОМ сохраняется и в ранние утренние часы — время, когда риск подъема АД особенно высок.

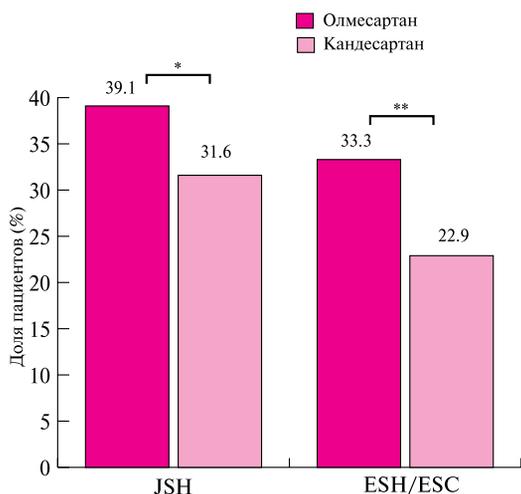
На основании полученных в конце 8 нед. лечения результатов СМАД оценивалось среднее снижение АД<sub>24</sub> и достижение целевых цифр АД по критериям ESH/ESC и JSH [11,12]. Доля пациентов с достижением целевых уровней АД была достоверно выше в группе ОМ, чем в группе КЦ. Согласно критериям ESH/ESC, эти показатели составляли 25,6 % vs 14,9 %, соответственно. Иными словами, терапия ОМ ассоциировалась с увеличением доли больных, достигнувших целевого АД, на 72 %. К окончанию 8 недель лечения доля пациентов с достижением целевых цифр АД по критериям ESH/ESC была вдвое выше в группе ОМ, чем в группе КЦ.

В норме АД изменяется в течение суток с достижением минимальных значений в ночное (н.) время. В ранние утренние часы (~ с 03:00 до 06:00 [7]) АД начинает повышаться, и ~ 06:00 наблюдается резкий подъем АД (morning surge) [5,7]. По результатам эпидемиологических исследований, частота ССС, таких как ИМ, МИ и внезапная сердеч-

ная смерть (ВСС), также достигает пика утром, в часы, следующие за УП АД [7,21,22]. Это позволяет предположить наличие причинно-следственной связи между УП АД и увеличением риска ССО. Как правило, АГП принимаются 1 раз в сутки, утром. Таким образом, УП АД совпадает с окончанием периода действия препарата. Оценка АД с помощью СМАД позволяет изучить эффективность АГП на протяжении всех суток и, в т.ч. определить степень предупреждения УП АД. Согласно полученным результатам, ОМ (20 мг/сут.) обеспечивал более эффективное снижение АД в часы УП АД, чем КЦ (8 мг/сут.). Более выраженная антигипертензивная эффективность ОМ также подтверждалась большей долей больных с достижением целевых уровней АД в утренние часы, по критериям ESH/ESC и JSH. Доля пациентов, достигнувших целевых значений АД в последние 2 ч СМАД, была выше в группе ОМ, чем в группе КЦ.

В выполненном ранее, прямом, сравнительном исследовании официально рекомендуемых поддерживающих доз различных БРА было продемонстрировано, что целевые уровни давления, по данным СМАД, достигались у большей доли пациентов, принимавших ОМ, по сравнению с другими представителями этого класса препаратов [23]. В частности, доля участников, достигнувших целевых значений АД<sub>24</sub> <130/80 мм рт.ст., <130/85 мм рт.ст. и <140/90 мм рт.ст., была достоверно выше при приеме ОМ, чем при терапии лозартаном калия и валсартаном, а также выше, чем при лечении ирбесартаном [23]. Полученные результаты имеют важное клиническое значение не только потому, что ранее была подтверждена связь между снижением АД до целевых значений и уменьшением риска ССО [24,25], но и в связи с реальной возможностью достижения этих целевых уровней АД у большинства пациентов, как в условиях клинических исследований, так и в повседневной клинической практике [13,26-29].

Результаты анализа подтвердили более выраженную антигипертензивную эффективность ОМ в дозе 20 мг/сут., по сравнению с КЦ в дозе 8 мг/сут., в отношении стойкого снижения уровней АД<sub>24</sub>. Поскольку ОМ более эффективно предупреждал повышение УП АД, можно предположить, что это означает более выраженное снижение риска ССО, ассоциируемого с УП АД.



Примечание: \*  $p=0,047$ ; \*\*  $p<0,001$ .

Рис. 4 Доля пациентов с достижением целевых уровней АД в последние 4 ч СМАД на 8 нед. терапии ОМ или КЦ по критериям ESH/ESC (<125/80 мм рт.ст.; [11]) и JSH (<135/80 мм рт.ст.; [12]).

## Заключение

При лечении пациентов с АГ важно обеспечить эффективное снижение АД на протяжении суток, а также предупреждение УП АД, связанного с увеличением риска ССО. Через 8 нед. терапии среднее снижение АД<sub>24</sub> в группе ОМ было более выраженным, чем в группе КЦ. Терапия ОМ ассоциировалась с более выраженным снижением ДАД и САД в последние 4 и 2 ч СМАД, а также с увеличением доли пациентов, у которых удалось добиться целевых значений давления в эти часы, согласно критериям ESH/ESC и JSH.

## Литература

1. Ezzatl M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; 360: 1347-60.
2. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment, *JAMA* 1996; 275: 1571-6.
3. World Health Organization. The World Health Report, 2002.
4. White WB. Circadian variation of blood pressure: clinical relevance and implications for cardiovascular chronotherapeutics. *Blood Press Monit* 1997; 2: 47-51.
5. Millar-Craig MW, CN Bishop, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978; I: 795-7.
6. Anwar YA, White WB. Chronotherapeutics for cardiovascular disease. *Drugs* 1998; 55: 631-43.
7. White WB. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood Press Monit* 2001; 6: 63-72.
8. Neul B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
9. UKPDS. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group*. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
10. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT. BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
11. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
12. Guidelines Committee. Japanese Society of Hypertension. 2004 Guidelines for the management of hypertension (in Japanese). *Life Science Publishing Co., Ltd* 2004.
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
14. McGrath BP. Is white-coat hypertension innocent? [Letter]. *Lancet* 1996; 348: 630 IS.
15. Clement DL, De Buyser ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 2407-15.
16. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension, *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators*. *JAMA* 1999; 282: 539-46.

## Благодарность

Данное исследование было выполнено при поддержке компании Sankyo GmbH. Авторы также выражают благодарность г-ну Phil Jones (Adis Communications), по поручению Sankyo GmbH за помощь в редактировании статьи. Д-р Brunner являлся членом экспертного комитета компании Sankyo GmbH, а также получал гонорары от Sankyo GmbH. Д-р Arakawa не имеет какого-либо конфликта интересов, связанного с выполнением данного исследования.

17. Maneia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: a meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22: 435-45.
18. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan eilexetil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 419-30.
19. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001; 3: 283-91, 318.
20. Arakawa K. Significance of suppressing angiotensin by ARB [in Japanese, with abstract in English]. *Progr Med* 2004; 24: 1757-62.
21. Muller JE, Stone PH, Turi ZG, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1315-22.
22. Willch SN, Levy D, Rocco MD, et al. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am J Cardio* 1987; 60: 801-6.
23. Smith DH, Dubiel R, Jones M. Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 41-50.
24. 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; 351: 1755-62.
25. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
26. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
27. Dahlof B, Devereux RH, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
28. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease, The International Verapamil-Trandolapril Study (IN VEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805-16.
29. Singer GM, Izhar M, Black HR. Goal-oriented hypertension management: translating clinical trials to practice. *Hypertension* 2002; 40: 464-9.

Поступила 28/02-2011

## Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца

О.А. Агеенкова\*, В.А. Милягин, М.А. Пурьгина

Смоленская государственная медицинская академия Росздрава. Смоленск, Россия

## Combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and coronary heart disease

О.А. Ageenkova\*, V.A. Milyagin, M.A. Purygina

Smolensk State Medical Academy. Smolensk, Russia

---

**Цель.** Оценить возможности дополнительной коррекции факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1-3 степени (ст.) очень высокого риска в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) при комбинированной терапии периндоприлом А и индапамидом ретард с контролируемым высвобождением в дополнение к базовой терапии.

**Материал и методы.** Обследованы 44 больных (29 мужчин, 15 женщин) АГ 1-3 ст., очень высокого риска, ассоциированной с ИБС, в возрасте 45-80 лет (средний возраст  $56 \pm 10,7$  лет). Всем пациентам исходно и через 2, 4, 16 нед. после начала лечения проводили общеклиническое обследование, офисное измерение артериального давления (АД), стандартные лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, суточное мониторирование АД, эхокардиографию, исследование показателей ригидности сосудистой стенки.

**Результаты.** Исследование закончили все пациенты. Нежелательных явлений на фоне терапии не было. У всех пациентов 1-3 ст. удалось достичь целевого значения АД, улучшение суточного профиля. У больных ИБС уменьшились число эпизодов ишемии миокарда и их продолжительность. Отмечена положительная динамика индексов жесткости сосудистой стенки.

**Заключение.** Периндоприл А и индапамид ретард с контролируемым высвобождением обладают выраженным антигипертензивным эффектом и оказывают благоприятное кардио- и особенно вазопротективное действия у пациентов с АГ очень высокого риска в сочетании с ИБС.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, периндоприл А, индапамид ретард.

**Aim.** To assess the potential of adding perindopril and indapamide CR (controlled release) to standard therapy, as a method for additional correction of cardiovascular risk factors (RFs) among patients with Stage 1-3 arterial hypertension (AH) of very high risk and coronary heart disease (CHD).

**Material and methods.** In total, 44 patients (29 men, 15 women; age 45-80 years, mean age  $56 \pm 10,7$  years) with Stage 1-3 AH of very high risk and CHD were examined. At baseline and after 2, 4, and 16 weeks of the treatment, all participants underwent physical examination, office blood pressure (BP) measurement, standard laboratory tests, electrocardiography (ECG), Holter ECG monitoring, 24-hour BP monitoring, echocardiography (EchoCG), and arterial stiffness assessment.

**Results.** All participants completed the study protocol, with no adverse effects during the treatment phase. In all patients with Stage 1-3 AH, target BP levels and improved 24-hour BP profile were achieved. In CHD patients, a reduction in the incidence of ischemic episodes and their duration was observed. There was a positive dynamics of arterial stiffness parameters.

**Conclusion.** Perindopril and indapamide CR demonstrated good antihypertensive effectiveness, as well as cardio- and vasoprotective activity in patients with very high-risk AH and CHD.

**Key words:** Arterial hypertension, coronary heart disease, perindopril, indapamide.

---

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: olgamd2009@rambler.ru

Тел.: (4812)554208; Факс: 8(4812)683845

[Агеенкова О.А. — (\*контактное лицо) ассистент кафедры терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС, Милягин В.А. — заведующий кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики ФПК и ППС, Пурьгина М.А. — аспирант кафедры].

Артериальная гипертония (АГ) является одной из значимых медико-социальных проблем. Обусловлено это широкой распространенностью АГ (~ 40 % взрослого населения) и тем, что АГ является важнейшим фактором риска (ФР) основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) — главным образом определяющих высокую смертность в России. Вместе с тем, терапия и особенно адекватный контроль за артериальным давлением (АД) остаются явно недостаточными [1]. По материалам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы “Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации”, принимают антигипертензивные препараты (АГП) 69,5 % больных АГ, из них эффективно лечатся 27,3 %, а контролируют АД на целевом уровне 23,2 % пациентов [2]. Повышенное АД рассматривается как один из наиболее мощных факторов повреждения сосудистой стенки [3]. Существует четкая связь между повышенным систолическим и диастолическим АД (САД и ДАД) и частотой сердечно-сосудистых осложнений (ССО), большая часть из которых напрямую связана с атеросклеротическим поражением коронарных артерий (КА) [4,5]. Поскольку развитие АГ и ИБС ассоциируется с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), блокада этой системы с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) приводит к снижению риска развития ССО [6]. У пациентов с высоким и очень высоким риском ССО необходимо снизить АД  $\leq 140/90$  мм рт. ст. в течение 4 нед. В дальнейшем, при условии хорошей переносимости, рекомендуется снижение АД до 130-139/80-89 мм рт.ст. [7]. Важность контроля за уровнем АД у больных ИБС была установлена в исследовании INVEST (International Verapamil SR/Trandolapril study) [8]. Показано, что независимо от типа лечения у больных АГ в сочетании с ИБС частота сердечно-сосудистых событий (ССС) резко уменьшалась по мере достигнутого снижения АД и была достоверно меньше у лиц с контролируемым АД по сравнению с теми, у кого подобный контроль не осуществлялся.

Правильный выбор АГП имеет большое значение для каждого конкретного больного. ИАПФ относятся к числу наиболее часто назначаемых АГП; помимо снижения АД, они обладают рядом дополнительных свойств. По результатам нескольких исследований: PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), PREAMI (Perindopril and Remodeling in Elderly With Acute Myocardial Infarction), ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation), периндоприл А является не только эффективным

АГП, но и имеет кардио-, нефро-, церебропротективные и благоприятные метаболические свойства [9-14]. В настоящее время периндоприл А рекомендуется для лечения больных АГ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), профилактики осложнений при ИБС и повторного нарушения мозгового кровообращения (вместе с индапамидом ретард). По данным российских исследований: ПРЕМЬЕРА (ПРЕстариум у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня Артериального давления) и ПРИВИЛЕГИЯ (ПРЕстариум В лечении артериальной гипертонии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом) было показано, что присоединение периндоприла А к базовому лечению больных АГ и ИБС способствует не только значительному снижению АД, но и улучшению клинического состояния [4,5]. Достижение целевого уровня АД при назначении АГП часто невозможно, монотерапия эффективна только у 30-50 % больных мягкой и умеренной формой АГ. Комбинированная терапия ИАПФ и диуретика (Д) относится к числу эффективных комбинаций препаратов для лечения АГ. Среди всех Д, применяемых при лечении АГ, только для индапамида ретард продемонстрирована способность оказывать как кардио-, так и ангиопротективное действие — LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension). Отмечено более выраженное влияние терапии индапамидом ретард на степень (ст.) гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [15].

Цель исследования — оценка возможности дополнительной коррекции ФР ССО у пациентов с АГ 1-3 ст. очень высокого риска в сочетании с ИБС при комбинированной терапии ИАПФ периндоприлом А (Престариум® А, Лаборатории Сервье, Франция) и Д с контролируемым высвобождением индапамидом ретард (Арифон® ретард, та же фирма) в дополнение к базовой терапии.

## Материал и методы

В рамках одноцентрового, открытого, наблюдательного исследования с последовательным включением пациентов обследованы 44 больных, 29 мужчин, 15 женщин с АГ 1-3 ст. (на фоне терапии), очень высокого риска, ассоциированной с ИБС, в возрасте 45-80 лет (средний возраст  $56 \pm 10,7$ ). Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Диагноз установлен на основании данных анамнеза, клинических и лабораторных исследований. Критерии исключения: симптоматические АГ, острый ИМ (< 6 мес.), сахарный диабет (СД), мерцательная аритмия (МА), дисфункция синусового (СУ) и атриовентрикулярного узлов (АВУ), гемодинамически значимые пороки сердца, ХСН II-III функционального класса (ФК) по NYHA, почечная и печеночная недостаточность.

Все сопутствующие заболевания находились в стадии ремиссии и не оказывали существенного влияния на общее состояние больных.

Клиническая характеристика исследуемого контингента (M ± SD)

Показатели	Значение
Возраст, годы	56 ± 10,7
Длительность АГ, годы	10,9 ± 5,1 лет.
САД, мм рт.ст.	167,9 ± 15,3
ДАД, мм рт.ст.	103,7 ± 7,8
ЧСС, уд./мин.	74,4 ± 2,2
АГ 1 ст. (на фоне терапии)	18,2
АГ 2 ст. (на фоне терапии)	54,5
АГ 3 ст. (на фоне терапии)	27,3
Наследственность, %	70,1
Курение, %	20,5
ИМТ, %	54,5
ИМ в анамнезе, %	20,1
Стабильная стенокардия напряжения, %	100
ОНМК в анамнезе, %	4,5
β-АБ, %	68,2
АК, %	22,7
Антиагреганты %	56,8
Статины %	27,3
Нитраты, %	45,5

По данным анамнеза 90,8 % пациентов, до включения в исследование, получали терапию по другим, отличным от АГ показаниям (ИМ, тахикардия). Базовая терапия была неизменной в течение 4 нед. до включения в исследование и оставалась неизменной на протяжении всего исследования. Все пациенты на момент включения в исследование имели АД выше целевого уровня. Пациентам к базовой терапии, получаемой на момент включения, добавляли периндоприл А утром в начальной дозе 5 мг/сут. в течение 2 нед. с последующим увеличением дозы до 10 мг/сут. При недостижении целевого АД через 1 мес. после начала терапии к ИАПФ добавляли Д индапамид ретард.

Всем пациентам исходно и через 2, 4, 16 нед. после начала терапии проводили общеклиническое обследование, офисное измерение АД. Исходно и через 16 нед. — стандартные лабораторные исследования, электрокардиографию (ЭКГ), суточное мониторирование АД (СМАД), мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), исследование показателей ригидности сосудистой стенки. Офисное АД (АДоф.) измеряли по методу Н.С. Короткова. АД с точностью до 2-х мм рт.ст. измерялось 3 раза на обеих руках на первом визите, на последующих визитах — на руке с наибольшими показателями АД. За значения АДоф. принимались средние величины 3-х измерений. СМАД осуществляли с помощью монитора VPLab ООО “Петр Телегин”. Измерения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) осуществлялись каждые 15 мин днем (д) и каждые 30 мин в ночное (н) время. Оценивались показатели: суточное, дневное и ночное САД и ДАД, пульсовое АД (ПАД). За рекомендуемые “нормальные” значения показателей АД приняты <135/85 мм рт.ст. в период бодрствования, <120/70 мм рт.ст. в период сна, ПАД < 53 мм рт.ст. Нагрузка давлением: индексы времени (ИВ) САД, ДАД, “нормальные” значения <15 %. Вариабельность (Var) САД, ДАД: критические значения для САД — 15/15 мм рт.ст. (д/н), для

ДАД — 14/12 мм рт.ст. (д/н). Ст. ночного снижения АД: нормальное “оптимальное” снижение АД в пределах 10-20 % (“dipper”), снижение АД 0-10 % (“non-dipper”), ночное повышение АД — суточный индекс < 0 % (“night-peaker”), снижение АД > 20 % (“over-dipper”).

ХМ ЭКГ осуществлялось в течение 24 ч с помощью монитора “Digi Trak Plus” (Zymed, США). Критерием выявления ишемии миокарда являлось смещение ST ≥ 0,1 mV, регистрируемое ≥ 1 мин и отстоящее от других эпизодов на 1 мин.

Состояние сосудистой стенки оценивали плечелодыжечным методом объемной сфигмографии с помощью прибора VaSera 1000 (“Fucuda Denshi”, Япония) по следующим показателям: R/L- PWV — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) по артериям эластического типа справа и слева, B-PWV — СРПВ по артериям преимущественно мышечного типа, PWV аорты — СРПВ в аорте, CAVI — сердечно-лодыжечный индекс жесткости, kCAVI — сердечно-коленный индекс жесткости.

Параметры внутрисердечной гемодинамики изучали с помощью ЭхоКГ на аппарате “Sonos-2500” (Hewlett Packard, США) датчиком 2,5/2 МГц. Исследовали: фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ %), конечный систолический и диастолический размеры ЛЖ (КСР и КДР мм), отношение скоростей раннего и позднего диастолических потоков (Е/А ед), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica v. 6.0. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Wilcoxon. Данные представлены в виде M ± SD.

Таблица 2

Влияние АГТ на показатели СМАД (M±SD)

Показатели	Количество пациентов (n=44)		
	АГ 1 ст. (n=8)	АГ 2 ст. (n=24)	АГ 3 ст. (n=12)
САДоф, мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	149,6 ± 3,4	169,1 ± 3,3	188,4 ± 5,1
+ периндоприл А	131,2 ± 4,1*	154,1 ± 3,6*	169,4 ± 6,2*
+ периндоприл А + индапамид ретард		134,1 ± 3,2**	148,1 ± 3,6**
ДАДоф, мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	96,5 ± 2,8	106,2 ± 4,8	118,1 ± 3,2
+ периндоприл А	84,2 ± 4,4*	94,4 ± 5,1*	110,2 ± 3,6*
+ периндоприл А + индапамид ретард		86,1 ± 2,2**	95,6 ± 4,4**
ср.САД <sub>24</sub> , мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	144,6 ± 4,8	163,7 ± 4,4	184,4 ± 10,1
периндоприл А	127,9 ± 3,2*	150,1 ± 3,3*	167,4 ± 9,3*
периндоприл А + индапамид ретард	-	129,1 ± 1,4**	145,9 ± 9,3**
ср.ДАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	92,5 ± 3,5	101,4 ± 6,4	114,7 ± 9,4
+ периндоприл А	82,1 ± 1,5*	93,2 ± 3,4*	101,2 ± 6,4*
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	80,1 ± 3,4**	93,6 ± 6,4**
ИВ САД, %			
на фоне базовой терапии	48,6 ± 3,6	68,9 ± 7,6	86,2 ± 8,8
+ периндоприл А	38,2 ± 4,1*	55,2 ± 5,6*	70,2 ± 4,4
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	40,2 ± 3,8**	52,3 ± 6,7
ИВ ДАД, %			
на фоне базовой терапии	48,2 ± 2,8	66,7 ± 8,2	89,2 ± 9,1
+ периндоприл А	40,1 ± 2,8*	57,2 ± 6,8*	74,2 ± 3,9*
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	42,1 ± 4,1**	55,4 ± 3,4**
Вар САД <sub>24</sub> , %			
на фоне базовой терапии	13,2 ± 1,3	15,9 ± 1,4	16,6 ± 1,1
+ периндоприл А	11,8 ± 1,1	14,8 ± 1,2	14,9 ± 1,4
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	11,9 ± 1,1*	13,2 ± 0,9*
Вар ДАД <sub>24</sub> , %			
на фоне базовой терапии	12,4 ± 1,2	13,6 ± 1,1	15,9 ± 1,4
+ периндоприл А	11,4 ± 1,7	12,9 ± 0,9	14,8 ± 1,2
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	11,6 ± 0,8*	11,9 ± 1,1*
ПАД <sub>24</sub> , мм рт.ст.			
на фоне базовой терапии	55,2 ± 3,4	64,2 ± 2,4	69,8 ± 2,6
+ периндоприл А	51,2 ± 1,4	55,2 ± 3,3*	58,7 ± 2,7*
+ периндоприл А + индапамид ретард	-	50,8 ± 4,1**	50,2 ± 3,6**

Примечание: \* p < 0,05; \*\* p < 0,001.

**Результаты**

Анализ клинических, инструментальных методов исследования показал, что на фоне базовой терапии β-адреноблокатором/антагонистом кальция (β-АБ/АК), АГ 1 ст. диагностирована у 8 (18,2 %), АГ 2 ст. — у 24 (54,5 %), АГ 3 ст. — у 12 (27,3 %) пациентов. Исследование закончили все пациенты. Нежелательных явлений (НЯ) на фоне терапии не зарегистрировано.

Необходимый антигипертензивный эффект при добавлении к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. достигнут у 10 (22,7 %) пациентов; на фоне комбинированной терапии (периндоприл А 10 мг/сут. + индапамид ретард 1,5 мг/сут.) — у 28 (63,6 %). У 6 пациентов достичь целевых значений АД не удалось, САД находилась в пределах >140 мм рт.ст., ДАД — 90 мм рт.ст.

По результатам СМАД у пациентов с АГ 1 ст. при добавлении к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. отмечено снижение АД в сред-

нем САД на 11,6 %, ДАД на 11,3 %. На фоне проводимой терапии отмечено снижение показателей ИВ САД, ИВ ДАД, Вар САД, ДАД, ПАД. У всех пациентов с АГ 1 ст. при добавлении к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. удалось достигнуть целевого значения АД. Пациенты продолжили получать периндоприл А в течение 12 нед.

По результатам СМАД у пациентов с АГ 2-3 ст. добавление к базовой терапии периндоприла А в дозе 10 мг/сут. не привело к достижению целевых значений АД. Через 4 нед. к АГТ был добавлен индапамид ретард. Комбинированная АГТ (КАГТ) привела к снижению САД на 21,2 %, ДАД на 21,1 % у пациентов с АГ 2 ст.; САД на 20,9 %, ДАД на 18,4 % — у пациентов АГ 3 ст. На фоне терапии отмечено достоверное (p<0,05) снижение ИВ САД, ИВ ДАД, Вар САД, ДАД, ПАД у пациентов с АГ 2-3 ст.

Динамика сегмента ST на фоне терапии (M±SD)

Показатели	На фоне базовой терапии (n=44)	Базовая терапия + периндоприл А (n=44)	Базовая терапия + периндоприл А + индапамид ретард (n=34)
Количество эпизодов ишемии	8,4±3,8	6,0±1,9	4,7±1,4*
Продолжительность всех эпизодов ишемии, мин.	16,2±1,9	11,1±1,4	9,3±1,5*
Средняя величина депрессии сегмента ST, мм	2,4±1,2	1,6±1,0	1,4±0,9*

Примечание: \*p&lt;0,05.

Большое значение в определении прогноза течения АГ и развития осложнений: ИМ, транзиторная ишемическая атака (ТИА), ишемический МИ имеет тип суточного профиля (СП) АД. По данным исследования у пациентов из трех патологических типов СП АД чаще встречались типы “non-dipper” и “night-peaker”. На фоне присоединения к базовой терапии периндоприла А и периндоприла А в комбинации с индапамидом ретард удалось достичь улучшения СП САД: количество “dipper” увеличилось на 20,5 % и 29,4 %. Количество “over-dipper” и “night-peaker” достоверно (p<0,05) уменьшилось и составляло 9 % и 2,9 %, соответственно, на фоне КАГТ. При оценке ДАД число “dipper” возросло на 18,2 % и 26,5 %. Гр “non-dipper” уменьшилась на 2,3 % и 8,8 %, соответственно. Количество “over-dipper” и “night-peaker” достоверно (p<0,05) уменьшилось и составляло 4,5 % и 0 %, соответственно, у пациентов, принимавших в дополнение к базовой терапии периндоприл А и индапамид ретард.

По данным ХМ ЭКГ ишемические изменения в виде элевации и/или депрессии сегмента ST наблюдались у 33 (75 %) пациентов. Суммарная суточная продолжительность депрессии сегмента ST у 1 больного ≤ 18 мин, количество эпизодов варьировало от 2 до 12 в сут. (таблица 3). Безболевого ишемия миокарда (БИМ) составляла 59,1 % всех эпизодов. Максимальная частота регистрации эпизодов ишемии соответствовала дневному времени сут., т. е. периоду наибольшей физической и психоэмоциональной активности пациентов. Однако у 12 (27,3 %) пациентов отмечены эпизоды БИМ в ранние утренние часы, что является неблагоприятным прогнозом в плане развития ССО.

Результаты исследования показали, что комбинированная терапия периндоприл А + индапамид ретард в добавление к базовой терапии достоверно уменьшает количество эпизодов ишемии миокарда и их продолжительность, а также среднюю величину депрессии сегмента ST. На фоне комбинированной терапии достоверно уменьшилось количество эпизодов БИМ на 38,2 % (p<0,05).

Анализ параметров внутрисердечной гемодинамики показал (таблица 4), что на фоне АГТ отмечена положительная динамика параметров, отражающих ремоделирование ЛЖ: снижение ИММ ЛЖ на 7,4 % (p<0,05) при добавлении к терапии периндоприла А и 14,8 % (p<0,01) на фоне терапии периндоприла А + индапамида ретард. Выявлено улучшение диастолической функции ЛЖ, характеризующееся перераспределением диастолического кровотока в пользу раннего наполнения — увеличение Е/А на 12,7 % (p<0,05) и 22,7 % (p<0,01), соответственно, связанное с регрессом ГЛЖ. ФВ ЛЖ за время наблюдения увеличилась на 13,5 % (p<0,05) при добавлении к базовой АГТ периндоприла А и на 18,8 % (p<0,01) на фоне КАГТ.

Анализ жесткости сосудистой стенки выявил существенное увеличение показателей при увеличении степени повышения АД. Особенно значительно увеличиваются индексы жесткости при АГ 3 ст. На фоне терапии отмечена положительная динамика индексов САVI, характеризующих истинную жесткость артерий, не зависящую от уровня АД. Отмечено снижение СРПВ в аорте, по артериям, преимущественно эластического и мышечного типов. Показатели ригидности сосудистой стенки достоверны (p<0,05) только при добавлении к базовой

Таблица 4

Показатели ЭхоКГ на фоне терапии (M±SD)

Показатели	На фоне базовой терапии/ базовая терапия + периндоприл А (n=10)	На фоне базовой терапии/ базовая терапия + периндоприл А + индапамид ретард (n=34)
ФВ, %	61,6±1,4 / 71,2±1,3*	56,2±1,2 / 69,2±0,9**
КДР, см	4,9±0,1 / 4,81±0,3	5,1±0,3 / 4,92±0,2
КСР, см	3,19±0,03 / 3,1±0,1	3,45±0,1 / 3,26±0,3
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	117,4±2,1 / 108,7±1,8*	126,4±2,2 / 107,7±1,6**
Е/А, ед.	0,94±1,1 / 1,06±1,1*	0,88 ± 1,5 / 1,08±1,1**

Примечание: \*p&lt;0,05 \*\*p&lt;0,01.

Таблица 5

Показатели жесткости сосудов на фоне проводимой терапии (M±SD)

Показатели	Количество пациентов (n=44)		
	АГ 1 ст. (n=8)	АГ 2 ст. (n=24)	АГ 3 ст. (n=12)
<b>R-kCAVI</b>			
на фоне базовой терапии	9,6± 2,3	10,4± 2,6	12,4± 1,9
+ периндоприл А	9,4 ± 2,7	10,1± 2,2	11,9± 2,2
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	9,8 ± 2	10,2 ± 2,7*
<b>R-CAVI</b>			
на фоне базовой терапии	7,6 ± 1,9	9 ± 2,8	9,6, ± 1,4
+ периндоприл А	7,4 ± 1,3	8,7± 2,1	9,4 ± 1,5
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	8,1 ± 1,6	9,1 ± 1,9
<b>R-PWV</b>			
на фоне базовой терапии	12,8 ± 2,1	14,6 ± 2,4	17,3 ± 2,3
+ периндоприл А	12,1 ± 2,2	14,3 ± 2,2	17 ± 1,9
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	12,8 ± 1,3*	15,2 ± 2,3*
<b>B-PWV</b>			
на фоне базовой терапии	7,3 ± 1,2	7,9 ± 1,2	8,7 ± 1,5
+ периндоприл А	7,1 ± 0,8	7,7 ± 0,9	8,4 ± 1,9
+ периндоприл А +индапамид ретард	-	7,3 ± 0,9*	8 ± 1,1*

Примечание: \*p<0,05.

вой АГТ комбинации периндоприла А и индапамида ретард. Показатели жесткости сосудов представлены в таблице 5.

### Обсуждение

Снижение риска ССО, в т.ч и фатальных, у пациентов с АГ возможно при должной коррекции всех модифицируемых ФР и главное при достижении целевых значений АД. Повышение САД на каждые 20 мм рт.ст. и ДАД на каждые 10 мм рт.ст. удваивает риск смерти от ССЗ [16]. Своевременное назначение адекватных доз АГП позволяет снизить риск ИМ на 20-25 %, МИ — 35-40 %, СН — 50 % [9,10,17,18]. Современные АГП имеют разнонаправленное воздействие, они должны эффективно снижать АД, не допуская значительных колебаний в течение сут и гипотонии, не уменьшая существенно сердечный выброс, не нарушая ритм сердца и не вызывая дезадаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам. По данным клинических исследований отмечена высокая эффективность ИАПФ: рамиприла [19], периндоприла А [4,5], эналаприла [5] и др.; β-АБ: бисопролола [20], небиволола [21] и др.; Д: идапамида [22] и др.; антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА): лозартана [23] и др., в лечении пациентов с АГ. Однако, как показали крупные, международные исследования при АГ, заболевании с многофакторным патогенезом, наиболее приемлемой признана КАГТ, которую получали 62 % пациентов в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [24], 63 % — НОТ (Hypertension Optimal Treatment Study) [25], 80 % — INVEST [8] и 92 % — LIFE [26]. По данным настоящего исследования добавление к базовой АГТ периндоприла А или комбинации периндоприла А + индапамида ретард больным АГ,

ассоциированной с ИБС, привело к существенному снижению АД. У всех пациентов с исходной АГ 1 ст. удалось добиться целевых значений АД при добавлении к базовой АГТ только периндоприла А в дозе 10 мг/сут.; 63,3 % пациентов для достижения целевых значений АД потребовалось добавление к базовой АГТ комбинации периндоприл А + индапамид ретард. Комбинация периндоприла А + индапамида ретард продемонстрировала свою эффективность в контроле среднего АД за сут, показателей нагрузки и Вар АД. Отмечено снижение ПАД — маркера тяжести возрастных изменений механических свойств артерий, достоверно коррелирующегося с риском фатальных ССО [27]. У 6 пациентов достичь целевых значений АД не удалось, однако снижение САД составляло 20-30 мм рт.ст. Пациенты с нарушениями СП АД имеют потенциально высокий риск развития гипоперфузионных осложнений со стороны миокарда и головного мозга. У них чаще наблюдаются эпизоды БИМ. На фоне терапии отмечена нормализация СП АД, добавление к базовой терапии периндоприла А и в большей степени комбинации периндоприл А + индапамид ретард привели к увеличению общего количества пациентов с нормальным СП АД и снижению количества пациентов с избыточным и недостаточным снижением АД. В ходе лечения отмечено положительное влияние препаратов на процессы ремоделирования сердца, в основном, за счет уменьшения ИММ ЛЖ на 7,4 % и 14,8 %, соответственно. В процессе лечения восстановилась диастолическая функция ЛЖ, уменьшилось общее периферическое сосудистое сопротивление, несколько увеличилась ФВ на 13,5 % и 18,8 %, соответственно. У больных АГ показатели, отражающие эластические свойства сосудов, свидетельствовали о более высокой жесткости сосудистой стенки при увеличении ст. повышения

АД. Уменьшение САVI на фоне терапии с высокой степенью вероятности позволяет судить о том, что положительные эффекты периндоприла А и комбинации периндоприл А + индапамид ретард на состоянии магистральных артерий обусловлены не только снижением АД, но и их непосредственным действием на сосудистую стенку.

## Литература

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. Шальнова С., Кукушкин С., Маношкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач* 2009; 12: 39-42.
3. Kaplan NM, *Clinical Hypertension*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2006.
4. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы ПРЕМЬЕРА. Престариум у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (или факторами риска) — безопасное достижение целевого уровня артериального давления (ПРЕМЬЕРА): результаты клинического этапа национальной программы. *Кардиология* 2006; 6: 32-8.
5. Карпов Ю.А., Деев А.Д. от имени врачей — участников исследования ПРИВИЛЕГИЯ. Исследование ПРИВИЛЕГИЯ — Престариум В лечении артериальной гипертензии: антигипертензивная эффективность и безопасность в сравнении с эналаприлом. *Кардиология*. 2007; 7: 35-40.
6. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
7. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). *Сист гиперт* 2010; 3: 5-26.
8. Pepine CJ, Handberg-Thurmond E, Marks P, et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): an internet — based randomized trial in coronary artery disease patients with hypertension. *JACC* 1998; 32: 1228-37.
9. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
10. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
11. Perindopril: a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular disease. Edited by Ferrari F & Fox KM. *Volters Kluwer*, 2008.
12. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
13. Ferrari R. for the PREAMI investigators. Effects of ACE inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 659-66.
14. ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and micro-

## Заключение

ИАПФ периндоприл (Престариум® А) и Д с контролируемым высвобождением индапамид ретард (Арифон® ретард) обладают выраженным антигипертензивным эффектом и оказывают благоприятное кардио- и особенно вазопротективное действия у пациентов с АГ очень высокого риска в сочетании с ИБС.

- vascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 828-40.
15. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5mg versus enalapril 20mg: the LIFE study. *J Hypertension* 2000; 18(10): 1465-75.
16. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. *J Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
17. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration*. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
18. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. The Heart Outcome Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
19. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Дмитриева Н.А. и др. Сравнение нового дженерика и оригинального препарата рамиприла у больных артериальной гипертензией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. *РФК* 2010; 6(1): 20-8.
20. Желнов В.В., Петровская Н.В., Комарова И.С. Низкодозовая комбинированная терапия АГ. *РМЖ* 2008; 16(16): 1049-53.
21. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая эффективность нового б-адреноблокатора небиволола у больных артериальной гипертензией (результаты многоцентрового исследования). *Кардиология* 2000; 9: 27-32.
22. Иваненко В.В., Семенова Н.В., Рязанцева Н.В. и др. Влияние индапамида ретард на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у пациентов с артериальной гипертензией. *Артер гиперт* 2003; 9: 5.
23. Недогода С.В., Чаляби Т.А., Цома В.В. и др. Сравнительная эффективность оригинального и генерического лозартана у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(6): 10-4.
24. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
25. 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) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
26. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
27. Verdecchi P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Ambulatory Pulse Pressure A Potent Predictor of Total Cardiovascular Risk in Hypertension. *J Hypertens* 1998; 32(6): 983-8.

Поступила 24/02-2011

## Оценка эффективности и безопасности комбинации ингибитора ангиотензин-превращающего фермента и диуретика у пациенток в постменопаузе

Г.Г. Семенкова<sup>1</sup>, Е.Е. Матвиенко<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, <sup>2</sup>ГУЗ «Воронежская областная клиническая больница № 2». Воронеж, Россия

## Effectiveness and safety of the ACE inhibitor and diuretic combination in postmenopausal women with arterial hypertension

G.G. Semenкова<sup>1</sup>, E.E. Matvienko<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, <sup>2</sup>Voronezh Region Clinical Hospital No. 2. Voronezh, Russia

---

**Цель.** Оценить эффективность, переносимость и безопасность антигипертензивной терапии (АГТ), включающей ингибитор АПФ периндоприл А и тиазидоподобный диуретик индапамид ретард, у пациенток с АГ в постменопаузе.

**Материал и методы.** В открытом, одноцентровом исследовании были включены 43 пациентки с АГ в постменопаузе. В течение 3 мес. больные основной группы (гр.) (ОГ) (n=22) принимали индапамид ретард с модифицированным высвобождением 1,5 мг/сут. в комбинации с периндоприлом А, гр. сравнения (ГС) (n=21) — индапамид короткого действия 2,5 мг и периндоприл А. Оценивали динамику офисного АД, СМАД, лабораторных показателей, качества жизни (КЖ), а также безопасность и переносимость терапии.

**Результаты.** Лечение в обеих гр. было клинически эффективным, безопасным и улучшало КЖ. Целевой уровень АД был достигнут у большинства пациенток: 85,3 % в ОГ и 72,4 % в ГС. Терапия с применением индапамида ретард имела преимущества, т. к. обеспечивала более выраженное улучшение суточного ритма АД, снижение утреннего подъема и повышенной вариабельности АД; позволяла достичь целевого уровня АД у большего числа пациенток.

**Заключение.** Отмечены преимущества применения периндоприла А и индапамида ретард с модифицированным высвобождением у больных АГ в постменопаузе.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, постменопауза, периндоприл А, индапамид ретард.

**Aim.** To assess effectiveness, tolerability, and safety of combined antihypertensive therapy (AHT) with an ACE inhibitor (perindopril) and thiazide-like diuretic (indapamide) in postmenopausal women with arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** This open, one-centre study included 43 postmenopausal women with AH. For 3 months, the patients in the main group (MG; n=22) received indapamide MR (modified release) (1,5 mg/d) and perindopril. The comparison group (CG; n=21) was administered non-MR indapamide (2,5 mg/d) and perindopril. The dynamics of office blood pressure (BP) levels, 24-hour BP monitoring parameters, laboratory parameters, quality of life (QoL), as well as therapy safety and tolerability, was assessed.

**Results.** In both groups, the treatment was clinically effective, safe, and QoL-improving. Target BP levels were achieved in the majority of the patients: 85,3 % and 72,4 % in the MG and CG, respectively. The combination therapy including indapamide MR provided greater improvement of circadian BP rhythm, larger reduction in both morning BP surge and increased BP variability, as well as target BP achievement in higher proportion of the patients.

**Conclusion.** In postmenopausal women with AH, combined therapy with perindopril and indapamide MR provided more benefits, compared to the treatment with perindopril and non-MR indapamide.

**Key words:** Arterial hypertension, postmenopause, perindopril, indapamide.

---

© Коллектив авторов, 2011

E-mail: vob2@box.vsi.ru

Тел.: (4732) 22-67-47; 55-25-98

[<sup>1</sup>Семенкова Г.Г. — профессор кафедры факультетской терапии, <sup>2</sup>Матвиенко Е.Е. (\*контактное лицо) — врач-кардиолог].

В последние годы большое внимание уделяется проблеме артериальной гипертензии (АГ) у женщин в постменопаузе. АГ является основным фактором риска (ФР), определяющим сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. Распространенность АГ в России у женщин выше, чем среди мужчин (42,9 % vs 36,6 %) [2, 8]. Частота развития АГ у женщин увеличивается с наступлением менопаузы и растет по мере старения [1, 3, 4]. Несмотря на высокую информированность и охват лечением, в России контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне только 28,9 % пациенток с АГ [8]. Женщины представляют сложную группу (гр.) для лечения — как правило, они старше, чем мужчины, имеют большее число сопутствующих заболеваний, у них чаще отмечаются нежелательные лекарственные реакции. К особенностям АГ у женщин в постменопаузе относятся: преимущественное повышение систолического АД (САД), более высокое пульсовое АД (ПАД), соль-чувствительность и склонность к отечному синдрому, большая частота нарушения суточного ритма АД и метаболического синдрома (МС), раннее поражение органов-мишеней (ПОМ) [3,4,7,9]. Наиболее оправданным у данной категории больных считается использование лекарственных средств с вазодилатирующими и натрийуретическими эффектами. В большинстве случаев для контроля АД требуется назначение комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) [4,7]. В последнее время все большее применение в фармакотерапии АГ приобрели ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) периндоприл и тиазидоподобный диуретик (тпД) индапамид, в т.ч. его ретардированная лекарственная форма [5,6].

Цель исследования — оценить клиническую эффективность, переносимость и безопасность антигипертензивной терапии (АГТ), включающей ИАПФ периндоприл А и тпД индапамид ретард у пациенток с АГ в постменопаузе.

## Материал и методы

В открытом, одноцентровом, рандомизированном исследовании приняли участие 43 пациентки с АГ в возрасте 52-68 лет. Критериями включения в исследование были: состояние постменопаузы, отсутствие АГТ или терапия с неадекватным контролем АД, которая была прекращена не позднее, чем за 3 сут. до включения в исследование; письменное информированное согласие на участие. Критериями исключения являлись: симптоматическая АГ; инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия (НС), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью < 6 мес.; стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV ФК, постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП), сахарный диабет (СД), подагра, известная непереносимость препаратов. У большинства пациенток, включенных в исследование, отмечалось сочетание метаболических факторов риска (ФР): 38 (88,4 %) больных имели

нарушения липидного обмена, 40 (93,0 %) — абдоминальное ожирение (Ао), в 13 (30,2 %) случаях было диагностировано нарушение толерантности к углеводам (НТГ), у 7 (16,3 %) больных наблюдалась гиперурикемия. Стенокардию напряжения I-II ФК имели 12 (27,9 %) пациенток, ранее перенесли инсульт (МИ) 5 (12,1 %) больных; у всех отмечались признаки ХСН I-II ФК.

Всем пациенткам были даны контролируемые рекомендации по модификации образа жизни, проведено обучение по образовательной программе “Школа здоровья для пациентов с артериальной гипертензией”. Больные были рандомизированы слепым методом в 2 гр. — n=22 и n=21, соответственно. В качестве АГТ всем пациенткам назначали ИАПФ периндоприл (Престариум® А, Лаборатории Сервье, Франция) и тпД: в основной группе (ОГ) — индапамид ретард с модифицированным высвобождением (Арифон® ретард, та же фирма) 1,5 мг; а в гр. сравнения (ГС) — индапамид короткого действия 2,5 мг. Доза периндоприла А титровалась от 5 до 10 мг (средняя доза — 7,5 мг/сут.). Длительность лечения — 3 мес.

Контроль за эффективностью терапии осуществлялся с учетом клинических данных, лабораторных и инструментальных методов обследования. Офисное АД и частота сердечных сокращений (ЧСС) оценивались до начала лечения, через 2 нед., к концу 1 и 3 мес. Исходно и через 3 мес. терапии проводили суточное мониторирование АД (СМАД), лабораторное обследование, оценку качества жизни (КЖ). СМАД осуществлялось с использованием системы “Кардиотехника” (Инкарт, Санкт-Петербург), с определением следующих показателей: среднее САД, среднее диастолическое АД (ДАД), ЧСС в течение суток, вариабельность систолического (ВарСАД) и диастолического АД (ВарДАД); величина утреннего подъема (УП) АД, суточный ритм АД. Лабораторно определяли уровень глюкозы, мочевой кислоты (МК), креатинина (Кр), калия крови, липидный спектр; микроальбуминурию (МАУ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD [2]. КЖ оценивали с помощью опросника SF-36 [10].

При статистической обработке данных использовали непараметрические методы. Результаты представлены как медиана (25-й процентиль; 75-й процентиль). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Гр. были сопоставимы по возрасту, длительности АГ, сопутствующим заболеваниям, лабораторным показателям. Исходная характеристика больных представлена в таблице 1.

Больные обеих гр. хорошо переносили лечение. Закончили исследование 39 (90,7 %) пациенток. У 2 женщин наблюдалось появление непродуктивного кашля, купированного при замене периндоприла А на лозартан в адекватной дозировке; 2 пациентки выбыли из исследования по немедицинским причинам. На фоне терапии в обеих гр. наблюдался положительный клинический эффект в виде улучшения общего самочувствия, уменьшения слабости, головной боли, головокружения, чувства нехватки воздуха.

К концу 3 мес. лечения в обеих гр. отмечалось достоверное снижение офисных значений САД

**Таблица 1**

Исходная характеристика пациенток, включенных в исследование

Группы Показатель	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
Возраст, лет	60,2 (52; 68)	60,8 (53; 68)
Стадия АГ, абс. (%)	II стадия — 14 (63,6) III стадия — 8 (36,4)	II стадия — 12 (57,2) III стадия — 9 (42,8)
Индекс массы тела, кг/м	28,7 (26; 35)	28,3 (25; 36)
Окружность талии, см	88,2 (82; 104)	88,5 (84; 105)
САД, мм рт.ст.	155,3 (135; 170)	154,8 (135; 175)
ДАД, мм рт.ст.	91,5 (75; 105)	90,8 (75; 100)
ЧСС, уд/мин	75,2 (62; 92)	74,8 (60; 90)
ОХС, ммоль/л	5,8 (4,8; 7,1)	5,9 (4,9; 7,5)
ТГ, ммоль/л	1,7 (0,8; 2,4)	1,7 (0,9; 2,8)
Глюкоза, ммоль/л	5,8 (4,0; 6,5)	5,9 (4,3; 6,8)
Стенокардия напряжения, абс. (%)	6 (27,3)	6 (28,6)
МИ, абс. (%)	2 (9,1)	3 (14,2)
НТГ, абс. (%)	7 (31,8)	6 (28,6)

**Таблица 2**

Динамика показателей СМАД на фоне терапии

Группы Δ показателя, % от исходного значения	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
САД среднесуточное	-14,2 *	-10,8
ДАД среднесуточное	-8,8	-7,3
САД среднее д	-13,8	-13,5
ДАД среднее д	-8,6	-8,2
САД среднее н	-14,5 *	-6,8
ДАД среднее н	-9,1 *	-5,2
УП САД	-24,5 *	-10,3
УП ДАД	- 13,4 *	-7,5
ВарСАД среднесуточная	- 11,5 *	- 5,7
ВарДАД среднесуточная	- 7,6 *	- 3,5
ЧСС среднесуточная	0,5	3,2
Нарушения суточного ритма АД, %	исходно — 68,2 3 мес. — 45,5 *	исходно — 65,0 3 мес. — 52,5

Примечание: \* — достоверность различий между гр.; д — дневное, н — ночное.

и ДАД. Уровень САД снизился в I гр. со 155,3 (135; 170) до 133,5 (125; 135) мм рт.ст., во II гр. — со 154,8 (135; 175) до 135,0 (130; 138) мм рт.ст.; уровень ДАД, с 91,5 (75; 105) до 80,0 (75; 85) и с 90,8 (75; 100) до 83,0 (75; 85) мм рт.ст., соответственно. К концу периода наблюдения целевой уровень АД был достигнут у большинства пациенток: 85,3 % — в ОГ и 72,4 % — в ГС.

Динамика показателей СМАД представлена в таблице 2.

В обеих гр. отмечалось достоверное уменьшение среднесуточного и дневного АД (в большей степени, САД). На фоне лечения с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением снижение САД и ДАД было равномерным — как в период бодрствования, так и во время сна; с выраженным уменьшением величины УП АД: САД — на 24,5 %, ДАД — на 13,4 %. При этом

не отмечалось чрезмерного снижения АД в ночное время.

У большинства больных исходно отмечалось нарушение суточного профиля АД с преобладанием типа “non-dipper”, характеризующегося недостаточным снижением АД ночью. К концу наблюдения количество больных с нормальным суточным профилем АД “dipper” в ОГ увеличилось на 22,7 %, в ГС — на 12,5 %. На фоне терапии с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением значительно уменьшились исходно повышенные ВарСАД и ВарДАД в периоды бодрствования и сна; в то же время исходно нормальные показатели ВарАД практически не менялись.

У больных, принимавших периндоприл А в сочетании с индапамидом ретард короткого действия 2,5 мг, наблюдалось преимущественное снижение показателей САД и ДАД в период бодрствования

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей, ИМТ, ОТ через 3 мес лечения

Группы Δ показателя, % от исходного значения	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
ИМТ	- 4,1	- 3,5
ОТ	- 1,7	- 1,5
ОХС	- 3,5 *	- 1,7
ЛВП	2,8	0,5
ЛНП	- 4,4 *	- 2,1
ИА	- 9,3*	- 4,5
ТГ	- 4,5	- 3,9
Глюкоза натощак	- 3,2	- 2,4
Глюкоза после еды	- 3,4 *	- 1,8
МК	1,5	3,7
Калий	0,2	-2,5
Кр	- 5,5	- 3,2
СКФ	6,5	4,1
МАУ	- 46,3 *	- 30,8

Примечание: \* — достоверность различий между гр.

Таблица 4

Динамика показателей КЖ через 3 мес (SF — 36)

Группы Δ показателя, % от исходного значения	ОГ (n=22)	ГС (n=21)
Оценка физического здоровья	21,3	18,5
Оценка психологического здоровья	22,5	20,6
Общий балл	21,8	18,2

при меньшем уменьшении их в ночные часы; динамика величины УП АД, Вар и суточного ритма АД была также менее выражена, чем в ОГ. Следует отметить тенденцию к увеличению ЧСС при использовании индапамида 2,5 мг в отличие от индапамида ретард. Влияние терапии на лабораторные показатели, индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ) отражено в таблице 3.

Терапия в обеих гр. не ухудшала показатели липидного и углеводного обменов. Более того, к концу наблюдения отмечалось уменьшение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), индекса атерогенности (ИА) за счет некоторого снижения концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и повышения липопротеидов высокой плотности (ЛВП); а также уменьшение гликемии натощак и после еды. На фоне лечения с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением наблюдалась более выраженная положительная динамика ОХС, ЛНП, ИА, уровня глюкозы после еды. В обеих гр. отмечалась тенденция к повышению МК, в ГС — уменьшению калия, но данные показатели не достигали патологических значений. В обеих гр. отмечено улучшение функционального состояния почек, при этом у больных ОГ уменьшение МАУ и увеличение СКФ были более выраженными. У большинства пациенток отмечалась тенденция к снижению ИМТ

и уменьшению ОТ, обусловленная, в т.ч. немедикаментозными факторами: изменение образа жизни, питания, повышение физической активности (ФА).

Динамика КЖ (обобщенных показателей SF-36) на фоне лечения отражена в таблице 4.

Через 3 мес. лечения в обеих гр. отмечалось достоверное улучшение показателей физического и психологического здоровья, жизнеспособности и социальной активности. В большей степени эта динамика была выражена у пациенток ОГ, однако различия не были статистически достоверны.

### Обсуждение

Комбинированная фармакотерапия с применением ИАПФ и тпД у больных АГ в постменопаузе является патогенетически обоснованной и обладает целым спектром благоприятных эффектов [4,7]. При выборе конкретных лекарственных препаратов необходимо учитывать их метаболическую нейтральность, переносимость, наличие органопротективных свойств, влияние на суточный ритм АД, КЖ. Полученные в исследовании данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности АГТ, включающей ИАПФ периндоприл А и тпД индапамид ретард, у больных АГ в постменопаузе. У большинства пациенток обеих гр. к концу наблюдения был достигнут целевой уровень АД.

Выявлены преимущества использования индапамида с модифицированным высвобождением по сравнению с непролонгированной лекарственной формой у данной категории больных. На фоне приема индапамида ретард отмечалось более выраженное снижение величины УП и повышенной Вар АД, улучшение суточного ритма АД. Это имеет благоприятное прогностическое значение, т. к. величина УП АД и повышенная Вар АД являются самостоятельными ФР ПОМ и сердечно-сосудистого ремоделирования, в особенности развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Вместе с тем, на фоне терапии с применением индапамида ретард с модифицированным высвобождением не отмечалось чрезмерного снижения АД в ночное время. Последнее обстоятельство особенно важно, т. к. появление и усугубление ночной гипотонии на фоне приема пролонгированных АГП ассоциируется с развитием ишемических осложнений.

Результаты исследования показали, что на фоне терапии в обеих гр. не только не ухудшались метаболические показатели, но и отмечалась тенденция к улучшению липидного и углеводного обменов. В ОГ снижение ИА и уменьшение постпрандиальной гликемии было более выраженным, чем в ГС, что позволяет рекомендовать применение препарата при МС и СД, которые часто встречаются у больных АГ в постменопаузе. Комбинация периндоприла А и индапамида ретард с модифицированным высвобождением отличалась более выраженным нефропротективным действием, проявившимся в уменьшении МАУ и увеличении СКФ. Частота достижения целевого АД была выше у пациенток ОГ.

## Литература

1. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе. Кардиология 1999; 5: 72-80.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Сист гиперт 2010; 3: 5-27.
3. Кисляк О.А., Стародубова А.В. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. Cons Med 2008; 9 (11): 21-6.
4. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертонии у женщин. Обз клин кардиол 2006; 5: 4-10.
5. Леонова М.В. Клиническое значение лекарственной формы индапамида модифицированного высвобождения — Арифон ретард. Cons Med 2010; 12 (1): 67-71.
6. Недогада С.В. Престариум А в лечении артериальной гипертензии у пациентов высокого риска: почему ему отдается предпочтение? Cons Med 2010; 12 (1): 45-9.
7. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Артериальная гипертензия у женщин. Есть ли основания для особой тактики лечения? Cons Med 2009; 11 (5): 49-54.
8. Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. Врач 2009; 12: 39-42.
9. Шляхто Е.В., Белоусов Ю.Б., Кириченко А.А. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. Кардиология 2003; 4: 35-46.
10. Bowling A, Bond M, Jenkinson C, Lamping DL. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used. Journal of Public Health Medicin 1999; 21 (3): 255-70.

Настоящее исследование продемонстрировало хорошую переносимость лечения в обеих гр. Это имеет важное практическое значение, т. к. известно, что риск развития нежелательных реакций у женщин на 50-70 % больше, чем у мужчин [5]. Большой интерес представляет оценка динамики КЖ на фоне АГТ. При выборе тактики лечения у больных в постменопаузе необходимо учитывать наличие психоэмоциональных (в первую очередь, тревожно-депрессивных) расстройств, которые значительно ухудшают КЖ. В работе к окончанию наблюдения было достигнуто улучшение КЖ — как показателей физического и психологического здоровья, жизнеспособности, и, как следствие, общего восприятия здоровья и социального функционирования. Пациентки отметили улучшение общего самочувствия и настроения, повышение активности и работоспособности, и субъективно оценили лечение как эффективное.

## Заключение

Таким образом, АГТ, включающая ИАПФ периндоприл А и тпД индапамид, у пациенток с АГ в постменопаузе является клинически эффективной, безопасной, метаболически нейтральной; хорошо переносится и способствует улучшению КЖ. Выявлены преимущества применения индапамида с модифицированным высвобождением (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) перед индапамидом короткого действия у данной категории больных. Включение в комбинированную фармакотерапию индапамида ретард обеспечивало улучшение суточного ритма АД, уменьшение величины УП и повышенной Вар АД; при этом целевой уровень АД был достигнут у > 85 % пациенток в постменопаузе с АГ.

Поступила 18/02-2011

## Агонист имидазолиновых рецепторов моксонидин в лечении артериальной гипертензии у пациенток с менопаузальным метаболическим синдромом

Е.В. Тишина\*, В.Б. Мычка\*, Ю.В. Жернакова, К.П. Иванов, С.Н. Толстов, И.Е. Чазова

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития России

## Imidazoline receptor agonist moxonidine and arterial hypertension treatment in women with menopausal metabolic syndrome

E.V. Tishina\*, V.B. Mychka\*, Yu.V. Zhernakova, K.P. Ivanov, S.N. Tolstov, I.E. Chazova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex

---

**Цель.** Оценить долгосрочную безопасность и эффективность моксонидина (Физиотенз®), назначаемого с целью снижения артериального давления (АД) пациентам с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС), в т.ч. женщинам с менопаузальным МС (ММС).

**Материал и методы.** В исследование включены 274 пациента, из них 203 женщины (74 %) и 70 мужчин (26 %). Среди женщин, включенных в исследование, в отдельную группу (гр.) были выделены пациентки с менопаузой. До включения в исследование и через 24 нед терапии моксонидином пациентам проводилась оценка уровня систолического и диастолического АД (САД и ДАД), показателей липидного и углеводного обменов, антропометрических данных.

**Результаты.** На фоне терапии моксонидином эффективно снижалось как САД, так и ДАД, отмечалась положительная динамика таких показателей как гликемия натощак, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, триглицериды. Динамика изменения исследуемых показателей у женщин в менопаузе соответствовала таковой в общей гр больных.

**Заключение.** Моксонидин у пациентов с МС позитивно влияет на суточный профиль АД и уровень показателей углеводного и липидного обменов у пациенток с ММС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, артериальная гипертензия, менопауза, моксонидин.

**Aim.** To assess the long-term effectiveness and safety of moxonidine (Physiotens®), as antihypertensive treatment in patients with metabolic syndrome (MS), including women with menopausal MS.

**Material and methods.** The study included 274 patients: 203 women (74 %) and 70 men (26 %). Postmenopausal women comprised a separate study subgroup. At baseline and after 24 weeks of moxonidine treatment, all participants underwent anthropometry and the measurement of systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), lipid and carbohydrate metabolism parameters.

**Results.** Moxonidine therapy was associated with a reduction in SBP and DBP levels. A positive dynamics in the levels of fasting glucose, total cholesterol, low and high-density lipoproteins (LDL, HDL), and triglycerides was observed. The changes in these parameters were similar among postmenopausal women and all study participants.

**Conclusion.** In MS patients, moxonidine improved circadian BP profile, and also demonstrated beneficial effects on carbohydrate and lipid metabolism parameters in women with menopausal MS.

**Key words:** Metabolic syndrome, arterial hypertension, menopause, moxonidine.

---

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: tishina\_kl@mail.ru

Тел.: (495) 414-60-03

[Тишина Е.В. (\*контактное лицо) — аспирант отдела системных гипертензий, Мычка В.Б. (\*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник отдела, Жернакова Ю.В. — докторант отдела, Иванов К.П. — аспирант отдела, Толстов С.Н. — заведующий кардиологическим отделением МУЗ 1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева г.Саратова, Чазова И.Е. — руководитель отдела].

В основе развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета (СД) 2 типа (СД-2) и их фатальных осложнений у женщин лежит метаболический синдром (МС), обусловленный наступлением менопаузы, т. е. дефицитом эстрогенов. В этот период жизни у женщин чаще выявляют множественные факторы риска (ФР) ССЗ, такие как висцеральное ожирение (ВО), инсулинорезистентность (ИР), нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипергликемия, атерогенная дислипидемия (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ) [1]. Все эти признаки служат составляющими МС. Исследование EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) продемонстрировало, что ожирение (Ож), особенно ВО: окружность талии (ОТ) > 88 см у женщин и >102 см у мужчин, по различным критериям диагностики МС более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %) с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2]. Возникновение у женщин центральной формы Ож, как ключевого признака МС, коррелирует по времени с периодом менопаузальной перестройки [3].

В репродуктивном периоде ССЗ, вызванные атеросклерозом, встречаются у женщин крайне редко. Это обусловлено защитным действием половых стероидов на сердечно-сосудистую систему (ССС). Эстрогены оказывают позитивное влияние на липидный профиль (ЛП) в виде снижения уровня общего холестерина (ОХС), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеина (а) (Лп (а)) и аполипопротеина В (апо В), повышения уровня ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) стенки сосуда в ответ на ее повреждение; оказывают противовоспалительное и антиокислительное действия; увеличивают продукцию простациклина и оксида азота (NO); блокируют кальциевые каналы. Эстрогены уменьшают содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови. В регуляции активности симпатической нервной системы (СНС) эстрогены также принимают непосредственное участие. Эстрогены способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему периферических тканей. С наступлением менопаузы на фоне снижения секреции эстрогенов снижаются и постепенно теряются все эти защитные свойства половых стероидов, что является причиной ССЗ и развития МС.

С наступлением менопаузы отмечается стремительное снижение секреции эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Относительная гиперандрогения вызывает развитие Ож с перераспределением подкожного жира в верхнюю половину тела и увеличение массы висцерального жира. Прогрессированию ВО спо-

собствует также снижение уровня соматотропного гормона (СТГ), являющееся следствием дефицита эстрогенов. Дефицит СТГ нарушает секрецию инсулина и развитие ИР. Снижение уровня прогестерона приводит к уменьшению активности PPAR- $\alpha$ - и  $\gamma$ -рецепторов и, как следствие, снижению секреции адипонектина, развитию ИР, увеличению объема висцерального жира.

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ней продукция ангиотензина II (АТ II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АТ II типа I (АТ<sub>I</sub>), развивается дисбаланс между NO и АТ II, а его влияние на АТ<sub>I</sub> становится более выраженным [4-6]. В генезе АГ ключевую роль играет повышение активности СНС и дисфункция эндотелия сосудов (ЭД), являющиеся следствием эстрогенного дефицита. Повышение активности СНС вызывает усиление секреции норадреналина и спазм сосудов, что приводит к росту сердечного выброса (СВ) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). По данным эпидемиологических работ установлено, что повышенная активность СНС позволяет прогнозировать развитие АГ при Ож [7]. При нарушении функции эндотелия возникает дисбаланс вазоактивных медиаторов эндотелия сосудов. При этом увеличивается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO [8,9]. Это также вызывает повышение ОПСС и развитие АГ.

Согласно "Рекомендациям по диагностике, профилактике и лечению АГ 2008", разработанными экспертами ВНОК, целевыми уровнями артериального давления (АД) у больных СД с МС, являются значения < 130/80 мм рт.ст. Это обусловлено тем, что пациенты данной категории относятся к группе (гр.) высокого и очень высокого риска. И именно поэтому пациентам с МС и СД уже на старте лечения показано назначение комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ).

В российских рекомендациях по диагностике и лечению АГ 2008 среди всех классов антигипертензивных препаратов (АГП) в качестве основных предлагаются пять: мочегонные (Д),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к АТ II (БРА). Выделение этих гр. препаратов обусловлено наличием результатов крупных, многоцентровых исследований, показавших влияние каждого из этих классов АГП на прогноз [10]. Однако в лечении АГ с успехом применяются препараты и других гр., с которыми не проводилось исследований по изучению их влияния на прогноз. В обновленных Европейских рекомендациях по диагностике и лече-

Таблица 1

Показатели в гр женщин с менопаузой и без менопаузы на момент включения в исследование

показатель / пациентки	менопауза	без менопаузы	p межгрупповые
вес (Std)	94,58 (14,17)	99,19 (17,44)	0,09
ИМТ (Std)	35,96 (5,06)	37,08 (6,12)	0,24
ОТ (Std)	120,84 (12,57)	121,29 (16,41)	0,86
САД (Std)	161,54 (15,54)	155,54 (13,69)	0,03
ДАД (Std)	96,57 (8,07)	97,92 (8,6)	0,37
ПАД (Std)	64,97 (12,54)	57,62 (12,63)	0,001
ЧСС (Std)	77,11 (9,05)	80,22 (8)	0,03
гликемия натощак (Std)	6,88 (2,23)	6,19 (1,89)	0,08
ОХС (Std)	6,22 (1,1)	5,81 (0,93)	0,04
ЛНП (Std)	4,04 (1,39)	3,92 (1,16)	0,87
ЛВП (Std)	1,18 (0,43)	1,07 (0,26)	0,37
ТГ (Std)	2,17 (0,93)	2,23 (0,67)	0,49

Примечание: Std — стандартное отклонение от среднего

Таблица 2

АКС у пациенток с менопаузой и сохранной менструальной функцией

	менопауза		без менопаузы	
	Абс. значения	%	Абс. значения	%
МИ, ТИА	29	17,7	0	0,0
ИМ	9	5,5	1	2,7
ХСН	15	9,1	0	0,0
диабетическая НФП	12	7,3	1	2,7
СД	96	59,6	13	35,1
ИБС	62	37,8	2	5,4
атеросклероз	35	21,6	3	8,1
ПН	1	0,6	0	0,0
ГЛЖ	135	82,8	18	48,6

нию АГ 2009 в выборе АГП предложено исходить из текущей клинической ситуации. Традиционное деление на препараты основные и неосновные имеет сейчас не столь важное научное и практическое значение, и его следует избегать.

Одними из препаратов, позитивно влияющих на метаболический профиль пациентов с МС, являются агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР), а именно моксонидин (Физиотенз®, ЭББОТ, США). Он является единственным АГП, в инструкции по применению которого указана его способность повышать чувствительность к инсулину и улучшать показатели углеводного и липидного обменов. Существуют 3 типа имидазолиновых рецепторов: I<sub>1</sub>- рецепторы отвечают за снижение гиперактивности СНС и контроль АД, I<sub>2</sub>-рецепторы отвечают за регуляцию высвобождения норадреналина и адреналина, I<sub>3</sub>-рецепторы регулируют секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы [11,12]. Механизм положительного влияния моксонидина на углеводный обмен определяется также тем, что он увеличивает экспрессию β-субъединиц рецептора инсулина и белка IRS-1 в тканях экспериментальных моделей, что сопровождается улучшением сигнальных путей инсулина в скелетных мышцах и печени [13]. Моксонидин модулирует все

3 типа имидазолиновых рецепторов, оказывая, таким образом, комплексное действие на уровень АД и метаболический профиль.

Эффективность КАГТ с включением Физиотенза у больных с МС была продемонстрирована в недавно завершившемся, крупном, многоцентровом, международном исследовании MERSY (Moxonidine Efficacy on blood pressure Reduction revealed in a metabolic SYndrome population).

Цель исследования: оценка эффективности моксонидина (Физиотенза®), назначаемого с целью снижения АД у пациентов с АГ и МС (в общей гр. и в подгруппах пациенток в постменопаузе и с сохраненной менструальной функцией).

Продолжительность наблюдения составила 6 мес. Причиной назначения препарата у пациентов, включенных в исследование в России, в 14 % была впервые выявленная АГ, в 78 % случаев — недостаточная эффективность проводимой АГТ, в 1,5 % — плохая ее переносимость, в 1,5 % — недостаточная эффективность проводимой терапии в сочетании с ее плохой переносимостью, в 5 % случаев имели место другие причины.

Критериями включения были:

- возраст > 18 лет;
- эссенциальная АГ любой степени (ст.) тяжести;

мм рт. ст.

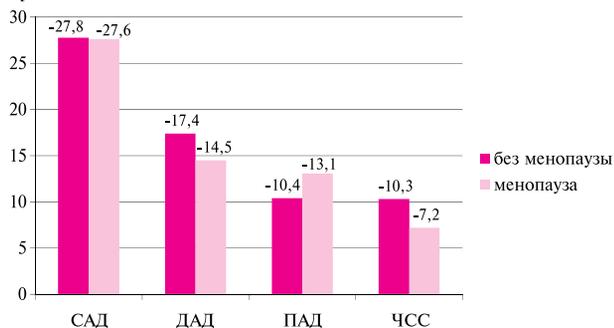


Рис. 1 Динамика Снижения АД и ЧСС.

- МС (IDF 2005):
- центральное Ож (ОТ >94 см для мужчин и > 80 см для женщин);
- нарушение липидного обмена: повышение триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или снижение ХС ЛВП < 1,03 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин и <1,29 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин, или лечение липид-снижающими препаратами;
- повышение АД: систолического АД (САД) > 130 и/или диастолического АД (ДАД) >85 мм рт.ст. или АГТ;
- гипергликемия натощак: глюкоза натощак >5,6 ммоль (>100 мг/дл) или СД-2;
- назначение Физиотенза (согласно инструкции по применению).

Критериями исключения в соответствии с инструкцией по применению препарата являлись:

- повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- синдром слабости синусового узла, выраженная брадикардия;
- возраст <18 лет: эффективность и безопасность не установлены.

## Материал и методы

В исследовании принимали участие 273 пациента, из них 70 (26 %) мужчин и 203 (74 %) женщины с признаками абдоминального Ож (АО) и АГ 1-3 ст. 82 % (n=164) женщин находились в постменопаузе, и были выделены в отдельную гр. 236 (86 %) пациентов были < 65 лет, 36 (14 %) пациентов ≥ 65 лет. Из 202 женщин, включенных в исследование, 172 были < 65 лет, а 30 ≥ 65 лет. Причем в первой подгруппе доля пациенток с менопаузой составила 79 %, в то время как во второй менопауза наблюдалась у 100 % женщин. Продолжительность менопаузы у пациенток < 65 лет составила 6,1±3,8 лет, у женщин > 65 лет — 19,1±5,1 лет.

Средний вес пациентов в общей гр. составил 99,0±17,4 кг, индекс массы тела (ИМТ) 37,1±6,1 кг/м<sup>2</sup>, ОТ 121,3±16,1 см, САД 155,5±13,7, ДАД 97,9±8,6 мм рт. ст., пульсовое АД (ПАД) 57,6±12,6 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 80,2±8,0 уд./мин. У женщин вес составил — 94,6±14,2 кг, ИМТ 36,0±5,1 кг/м<sup>2</sup>, ОТ 120,8±12,6 см, САД 161,5±15,5, ДАД 96,6±8,1, ПАД 65,5±12,6 мм рт.ст., ЧСС 77,1±9,1 уд./мин. Что касается

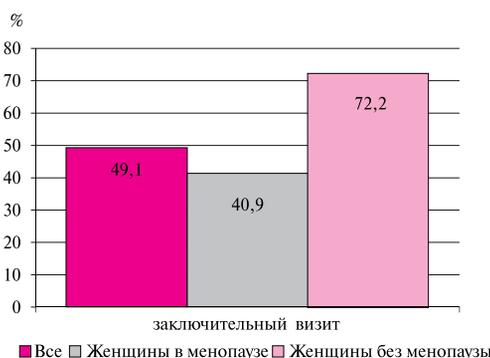


Рис. 2 Достижение целевого уровня АД.

метаболического профиля, в гр. пациенток без менопаузы уровень глюкозы натощак составил 6,2±1,9 ммоль/л, ОХС — 5,8±0,9 ммоль/л, ХС ЛНП — 3,9±1,2 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,1±0,3 ммоль/л, ТГ — 2,2±0,7 ммоль/л. У женщин в постменопаузе глюкоза натощак была на уровне 6,9±2,2 ммоль/л, ОХС — 6,2±1,1 ммоль/л, ХС ЛНП — 4,0±1,4 ммоль/л, ХС ЛВП — 1,2±0,4 ммоль/л, ТГ — 2,2±0,9 ммоль/л.

В ходе исследования проводилась оценка изучаемых показателей в общей гр. больных и их сопоставление в гр. женщин в постменопаузе и пациенток с сохранной менструальной функцией. На момент включения в исследование женщины в постменопаузе достоверно отличались от пациенток второй гр более высоким уровнем САД, ПАД, ЧСС, и ОХС (таблица 1).

До начала исследования монотерапию получали 22 % женщин с сохранной менструальной функцией, КАГТ — 51 %, и 27 % пациенток не получали АГП. В гр. женщин в постменопаузе это соотношение составило 25 %, 64 % и 11 % соответственно. Среди пациенток, находящихся на КАГТ на момент включения в исследование, доля пациенток в менопаузе составляла 86 %, в то время как на монотерапии находились 69 % женщин с менопаузальным МС (ММС).

Пациентам, не получавшим лечение до включения в исследование, был назначен Физиотенз® (в общей гр. пациентов доля больных на монотерапии составила 6 %). Тем пациентам, у кого целевой уровень АД не был достигнут несмотря на прием АГП в виде моно- или КАГТ, в дополнение назначали препарат в дозировке 0,2 мг/с, 0,4 мг/с и 0,8 мг/с. 31,6 % женщин в менопаузе получали моксонидин в дозировке 0,2 мг/с, 68,4 % — по 0,4 мг/с, во второй подгруппе пациенток это соотношение составило 40 % и 60 % соответственно. Сопутствующая терапия — прием статинов, фибратов, сахароснижающих препаратов (ССП), полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), а также ряда других — существенно не менялась к третьему, заключительному визиту. Исключение составили только фибраты, назначение которых возросло с 1 % до 6 %.

В гр. женщин с менопаузой и сохранной менструальной функцией сравнивали частоту распространения таких ассоциированных клинических состояний (АКС) как атеросклероз, инсульт (МИ) или транзиторная ишемическая атака (ТИА), ИБС, в т.ч. перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), гипертрофия левого желудочка (ГДЖ), СД-2, диабетическая нефропатия (НФП), почечная недостаточность (ПН). Первая гр. пациенток “лидировала” практи-

Динамика показателей в гр женщин с менопаузой и без менопаузы,

показатель / пациентки	менопауза	без менопаузы	p межгрупповое
вес (Std)	-3,1 (3,1)	-2,0 (17,1)	0,46
ИМТ (Std)	-1,2 (1,2)	-0,7 (6,9)	0,41
ОТ (Std)	-3,1 (5,8)	-4,06 (4,82)	0,34
САД (Std)	-27,6 (13,3)	-27,8 (12,7)	0,95
ДАД (Std)	-14,5 (9,5)	-17,4 (8,0)	0,09
ПАД (Std)	-13,1 (11,4)	-10,4 (12,6)	0,21
ЧСС (Std)	-7,2 (8,4)	-10,3 (8,2)	0,02
гликемия натощак (Std)	-1,0 (1,7)	-1,0 (1,4)	0,63
ОХС (Std)	-1,0(1,1)	-0,9 (0,9)	0,69
ЛНП (Std)	-0,9 (1,3)	-0,8 (1,1)	0,89
ЛВП (Std)	0,1 (0,4)	0,2 (0,3)	0,66
ТГ (Std)	-0,5 (0,8)	-0,7 (0,5)	0,003

Примечание: Std — стандартное отклонение от среднего.

чески по всем параметрам (только по частоте ПН гр. почти не различались) (таблица 2).

## Результаты

В гр. женщин в постменопаузе снижение САД составило в среднем  $27,6 \pm 13,3$  мм рт.ст. (со  $161,5 \pm 15,5$  до  $133,9 \pm 12,1$  мм рт.ст.), ДАД —  $14,5 \pm 9,5$  мм рт.ст. (с  $96,6 \pm 8,1$  до  $82,1 \pm 7,7$  мм рт.ст.), ПАД —  $13,1 \pm 11,4$  (с  $65,0 \pm 12,5$  до  $51,9 \pm 9,5$ ), ЧСС —  $7,2 \pm 8,4$  уд./мин. (с  $77,1 \pm 9,1$  до  $69,9 \pm 6,5$ ). Во второй гр. пациенток уровень САД снизился со  $161,5 \pm 15,5$  до  $127,7 \pm 7,3$  мм рт.ст. — в среднем на  $27,8 \pm 12,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), ДАД — с  $97,9 \pm 8,6$  до  $80,6 \pm 5,3$  мм рт.ст. — в среднем на  $17,4 \pm 8,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), ПАД — с  $57,6 \pm 12,6$  до  $47,2 \pm 8,3$  мм рт.ст. — на  $10,4 \pm 12,6$  мм рт.ст. ( $p < 0,0001$ ), ЧСС — с  $80,2 \pm 8,0$  до  $69,9 \pm 5,7$  — на  $7,9 \pm 8,6$  уд./мин. ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 1). В целом к последнему визиту 49,1 % пациентов достигли целевого уровня АД, в гр. женщин с сохраненной менструальной функцией эта цифра была значительно выше — 73 %, в то время как женщины в постменопаузе достигли целевого уровня АД только в 40,9 % случаев (рисунок 2).

У женщин в постменопаузе снижение веса на терапии моксонидином составило в среднем  $3,1 \pm 3,1$  кг ( $p = 0,05$ ), ИМТ —  $1,2 \pm 1,2$  ( $p = 0,04$ ), уменьшение ОТ — в среднем  $3,1 \pm 5,8$  см ( $p = 0,03$ ). Динамика этих показателей в гр. пациенток с сохраненной менструальной функцией была аналогичной, однако статистической достоверности выявлено не было: вес снизился на  $2,0 \pm 17,1$  кг ( $p = 0,67$ ), ИМТ на  $0,7 \pm 6,9$  ( $p = 0,68$ ), ОТ на  $4,1 \pm 4,8$  см ( $p = 0,29$ ).

Что касается лабораторных показателей, на терапии моксонидином в первой подгруппе пациенток значимо снизился уровень глюкозы крови натощак — с  $6,9 \pm 2,2$  до  $5,8 \pm 1,6$  ммоль/л (в среднем на  $1,1 \pm 1,7$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ОХС с  $6,2 \pm 1,1$  до  $5,2 \pm 0,8$  ммоль/л (на  $1,0 \pm 1,1$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ХС ЛНП — с  $4,0 \pm 1,4$  до  $3,2 \pm 0,9$  ммоль/л

(на  $0,8 \pm 1,3$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ТГ — с  $2,2 \pm 0,9$  до  $1,8 \pm 0,7$  ммоль/л (на  $0,4 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ), ХС ЛВП повысился с  $1,2 \pm 0,4$  до  $1,3 \pm 0,3$  (в среднем на  $0,1 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p = 0,002$ ). У женщин с сохраненной менструальной функцией уровень глюкозы крови натощак снизился на  $1,0 \pm 1,4$  ммоль/л (с  $6,2 \pm 1,9$  до  $5,2 \pm 1,1$  ммоль/л,  $p = 0,007$ ), ОХС — на  $0,9 \pm 0,9$  ммоль/л (с  $5,8 \pm 0,9$  до  $4,9 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ХС ЛНП — на  $0,8 \pm 1,1$  ммоль/л (с  $3,9 \pm 1,2$  до  $3,1 \pm 0,6$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), ТГ — на  $0,7 \pm 0,5$  ммоль/л (с  $2,2 \pm 0,7$  до  $1,5 \pm 0,5$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ ), уровень ХС ЛВП повысился с  $1,1 \pm 0,3$  до  $1,3 \pm 0,3$  ммоль/л — в среднем на  $0,2 \pm 0,4$  ммоль/л ( $p = 0,005$ ) (рисунок 3).

Таким образом, при сопоставлении динамики исследуемых показателей в гр. пациенток с менопаузой и без нее межгрупповые различия имели место только по ЧСС и уровню ТГ — снижение ощутимо превалировало в гр. больных с сохраненной менструальной функцией. Изменение изучаемых показателей у обеих категорий пациенток было вполне сопоставимо (таблица 3).

По данным исследования MERSY (по больным, включенным в исследование в России) у пациенток с ММС частота таких АКС, как атеросклероз, МИ или ТИА, ИБС, ИМ, ХСН, ГЛЖ, СД-2, диабетическая НФП значительно превышает таковую в гр. пациенток с сохраненной менструальной функцией.

Включение в схему лечения АГ у пациенток с ММС моксонидина позволяет эффективно снизить уровень АД, как САД, так и ДАД. Несмотря на то, что целевого уровня АД среди женщин в менопаузе достигла меньшая доля пациенток, динамика снижения АД у женщин с менопаузой соответствует таковой у женщин с сохраненной менструальной функцией.

Физиотенз® у пациенток с ММС позитивно влияет на уровень таких лабораторных показателей как гликемия натощак, ОХС, ЛНП, ЛВП, ТГ.

На фоне приема моксонидина в течение 24 нед. у пациенток с ММС достоверно снижались вес, ИМТ и ОТ.

Достоверные различия в динамике показателей между пациентками с менопаузой и без нее наблюдались только в отношении ЧСС и уровня ТГ. Т.е. изменение изучаемых показателей у обеих категорий пациенток было сопоставимым.

## Обсуждение

Результаты исследования MERSY продемонстрировали хороший антигипертензивный эффект КАГТ, основанной на Физиотензе®, у пациенток с ММС: целевой уровень АД был достигнут в 41 % случаев, хотя у пациенток с МС и сохранной менструальной функцией эта цифра была существенно выше — 73 %. Клиническая эффективность моксонидина была доказана целым рядом работ, где он сравнивался по эффективности и переносимости с гидрохлортиазидом, атенололом, каптоприлом, эналаприлом, нифедипином [14-17]. Эффективность моксонидина была подтверждена также в долгосрочных исследованиях. Исследование TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) показало высокую клиническую эффективность моксонидина, который вызывал выраженное снижение АД у > 50 % пациентов при назначении, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с эналаприлом, амлодипином и гидрохлортиазидом [18].

Результаты собственных исследований, проводимых ранее, показали значимое повышение индекса чувствительности периферических тканей к инсулину, что сопоставимо с имеющимися в литературе данными. Было выявлено достоверное улучшение показателей липидного обмена, что также может свидетельствовать в пользу повышения чувствительности к инсулину. Литературные данные вполне согласуются с результатами собственных исследований и исследования MERSY. Снижение ИР является важной особенностью действия моксонидина помимо его основного — антигипертензивного эффекта. Данный препарат уменьшает симпатическую активность, что ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот (ЖК), сокращению доли инсулинрезистентных (тип II В) волокон в скелетных мышцах, усилению переноса и метаболизма глюкозы. Все это приводит к повышению чувствительности к инсулину и улучшению липидного профиля. У пациенток с ММС, как и в общей гр. участников исследования MERSY, получено существенное улучшение показателей углеводного и липидного обменов на фоне добавления к терапии моксонидина, что, вероятно, также связано с повышением чувствительности периферических тканей к инсулину.

Способность моксонидина повышать чувствительность к инсулину была показана как в экспе-

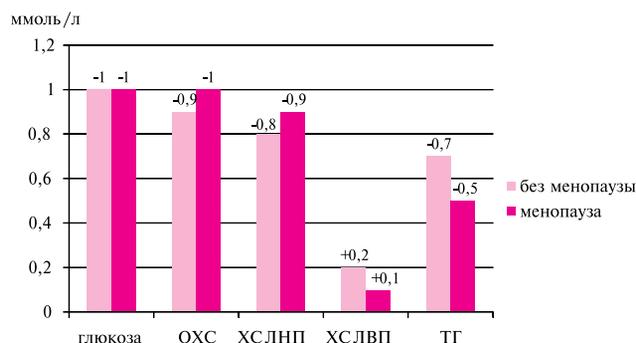


Рис. 3 Динамика лабораторных показателей.

риментальных работах [15], так и в ряде клинических исследований. Повышение чувствительности к инсулину на фоне лечения моксонидином было продемонстрировано в работе Алмазова В.А. и соавт. В многоцентровом исследовании ALMAZ сравнивали эффективность моксонидина и метформина [19]. Было показано, что АГП — Физиотенз®, повышал чувствительность к инсулину также эффективно, как сахароснижающий — метформин, чей эффект непосредственно связан с воздействием на этот параметр. Повышением чувствительности к инсулину, вероятно, можно также объяснить достоверное снижение МТ и ОТ у пациенток с МС, участвовавших в исследовании MERSY.

В гр. женщин в постменопаузе исходно отмечались более высокие уровни АД и ЧСС, что объясняется избыточной активацией СНС и РААС. В ряде клинических и экспериментальных исследований было показано, что за счет торможения СНС под воздействием моксонидина происходит не только снижение уровня адреналина, но и активности ренина в плазме крови, происходит угнетение реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах и, как следствие, отмечается снижение ОПСС и АД. Таким образом, моксонидин снижает активность двух ключевых систем — СНС и РААС, чрезмерная активация которых обуславливает развитие АГ у пациенток с МС. С одной стороны, целевого уровня АД в гр. постменопаузы достигло существенно меньшая доля женщин в сравнении с гр. пациенток с сохранной менструальной функцией. С другой, динамика большинства изучаемых параметров была равнозначной в обеих гр. Достоверные различия пациенток обеих гр. отмечены лишь в динамике ЧСС и уровня ТГ. По-видимому, полученные различия обусловлены исходно более высокими показателями АД и метаболизма углеводов и липидов у пациенток с ММС, обусловленными вкладом дефицита эстрогенов и относительной гиперандрогении, являющихся причиной чрезмерной активации СНС и РААС, ЭД, нарушений углеводного и липидного обменов.

## Литература

1. Stramba-Badiale Me, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27: 994-1005.
2. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-65.
3. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-89.
4. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract* 2004;58 (Suppl 139):13-9.
5. Meneton PG, Warnock D. Involvement of renal apical Na transport systems in the control of blood pressure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (1 suppl 2): 39-47.
6. Khraibi AA. Renal interstitial hydrostatic pressure and sodium excretion in hypertension and pregnancy. *J Hypertens Suppl* 2002; 20: 21-7.
7. Reaven G, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
8. Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90(1 A): 3F-6.
9. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *JACC* 2006; 47: 1741-53.
10. Рекомендации всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2008г.
11. Ernsberger P. "The I1-imidazoline receptor and its cellular signaling pathways". *Ann N Y Acad Sci* 1999; 881: 35-53.
12. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine. An I1-imidazoline receptor antagonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: S27-41.
13. Friedman J. Anti-Hyperglycemic Activity of Moxonidin. *Blood Pressure* 1998; 7 Suppl 3: 32-9.
14. Frei M, Kuster L, Gardosh von Krosigh P-P, et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S25-8.
15. Prichard BNC, Simmons R, Rooks M, et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992, 24 (Suppl 4): S45-9.
16. Kraft K, Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 1): S29-33.
17. Kuppers HE. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 93-7.
18. Waters J, Ashford J, Jager B, et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension — results of the TOPIC Study. *J Clinical Basic Cardiol* 1999; 2: 219-24.
19. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ. *Сист гиперт* 2006; 8(2): 14-8.

Поступила 28/02-2011

## Почему важна своевременная диагностика хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической болезнью сердца

А.Н. Кузнецов, Н.Ю. Григорьева\*, Е.Г. Шарабрин

Нижегородская государственная медицинская академия. Нижний Новгород, Россия

## Importance of early diagnostics of chronic obstructive pulmonary disease in patients with coronary heart disease

A.N. Kuznetsov, N.Yu. Grigoryeva\*, E.G. Sharabrin

Nizhny Novgorod State Medical Academy. Nizhny Novgorod, Russia

---

**Цель.** Изучить особенности клинической картины у больных хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) — стабильной стенокардией напряжения (ССН) и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) для улучшения ранней диагностики сочетанной патологии.

**Материал и методы.** Ретроспективный анализ 958 историй болезни пациентов. Сопутствующая ХОБЛ выявлена у 251 (26,3 %) больного. Согласно приведенным в статье критериям сравнивали две группы (гр.). I гр. — больные ССН + ХОБЛ (n=251; 26,3 %) и II гр. — пациенты с ССН без ХОБЛ (n=707; 73,7 %).

**Результаты.** В I гр. мужчин оказалось на 5,7 % больше, чем женщин ( $p<0,05$ ). Достоверных различий в возрасте и по распределению больных по функциональному классу стенокардии в сравниваемых гр. не получено. При ССН + ХОБЛ чаще встречались артериальная гипертензия и инфаркт миокарда ( $p<0,05$ ). Больные I гр. достоверно чаще жаловались на одышку и сердцебиения ( $p<0,05$ ). У них зарегистрирован высокий уровень СРБ и выраженные нарушения липидного обмена.

**Заключение.** Среди госпитализированных в кардиологическое отделение больных хронической ИБС у 26,3 % имеется сопутствующая ХОБЛ, которая оказывает отрицательное влияние на течение ИБС. Полученные данные позволяют рекомендовать больным ИБС — курильщикам, исследование функции внешнего дыхания для выявления ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, одышка.

**Aim.** To study the specific clinical features in patients with coronary heart disease, CHD (stable effort angina, SEA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), in order to improve early diagnostics of this combined pathology.

**Material and methods.** The study was a retrospective analysis of 958 medical histories. Co-existing COPD was registered in 251 patients (26,3 %). Therefore, Group I included 251 patients with SEA and COPD (26,3 %), while Group II included 707 SEA patients without COPD (73,7 %).

**Results.** In Group I, there were more men than women, by 5,7 % ( $p<0,05$ ). No significant differences in age and angina functional class were observed between Groups I and II. In patients with SEA and COPD, the prevalence of arterial hypertension and myocardial infarction was higher than in Group II ( $p<0,05$ ). In addition, Group I was characterised by higher prevalence of dyspnoea, palpitation, C-reactive protein elevation, and lipid metabolism disturbances.

**Conclusion.** Among chronic CHD patients hospitalized to the cardiology unit, co-existing COPD was registered in 26,3 %. The combination with COPD aggravated the clinical course of CHD. The study results support the use of lung function assessment in smoking CHD patients, to diagnose co-existing COPD.

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, stable angina, dyspnoea.

---

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: grigoreva28@mail.ru

Тел.: 8 (831) 438-98-19

[Кузнецов А.Н. — заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии, Григорьева Н.Ю. (\*контактное лицо) — ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Шарабрин Е.Г. — заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии].

Частота сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), по мнению различных исследователей, составляет 18,7 %-53,3 % [1,2]. В настоящее время нет единой точки зрения на закономерности развития атеросклероза как морфологической основы ИБС у больных ХОБЛ. Существует мнение, что при хронической легочной патологии гипоксия сдерживает формирование атеросклеротических бляшек (АБ) в артериях [3]. Учитывая современную концепцию системной воспалительной реакции при ХОБЛ [4], можно предположить, что это заболевание будет способствовать развитию атеросклероза. Длительно существующая гипоксия, персистирующее воспаление, гемодинамическая перегрузка, курение оказывают отрицательное влияние на эндотелий сосудистой стенки [5]. Эпидемиологические исследования показали, что риск сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ повышен в 2-3 раза и составляет ~ 50 % от общего количества смертельных исходов [4,6].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения хронической ИБС (стабильной стенокардии напряжения — ССН) у больных с сопутствующей ХОБЛ, которые были госпитализированы в кардиологическое отделение для обследования и коррекции лечения основного заболевания.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни за период 2007-2008 гг. пациентов со ССН, находившихся на лечении в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 5 г. Нижнего Новгорода. Использована классификация ИБС ВОЗ 1979 с поправками ВКНЦ АМН СССР 1984, классификация ССН по функциональным классам (ФК) Канадской ассоциации кардиологов и классификация ХОБЛ в соответствии с программой GOLD 2006.

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде  $M \pm sd$ , где  $M$  — среднее значение;  $sd$  — среднее квадратичное отклонение. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80 % шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5 % уровне значимости ( $p < 0,05$ ) с применением непарного  $t$ -критерия. Значения показателя  $< 0,05$  приведены как  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На лечении в 2007-2008 гг. находилось 958 больных ССН в возрасте 32-93 года (средний возраст  $60,8 \pm 10,2$ ), в т.ч. мужчин — 525 (54,8 %), женщин — 433 (45,2 %). Такой фактор риска (ФР) как курение присутствовал у 505 (52,7 %) больных. ССН I ФК была у 19 (2 %), II ФК — у 389 (40,6 %), III ФК — у 550 (57,4 %). Инфаркт миокарда (ИМ) перенес 441 (46 %) пациент, артериальная гипертония (АГ) была у 705 (73,6 %), сахарный диабет 2 типа (СД-2) у 55 (5,7 %). Сопутствующая ХОБЛ выявлена у 251

(26,3 %) больного. Длительность ССН составила в среднем  $6,2 \pm 4,6$  года (2-25 лет), ХОБЛ —  $13,6 \pm 6,2$  года (3-35 лет). Таким образом, у большинства пациентов ИБС развивалась на фоне существующей ХОБЛ.

В дальнейшем сравнивались две группы (гр.): I гр. — больные ССН + ХОБЛ ( $n=251$ ; 26,3 %) и II гр. — пациенты с ССН без ХОБЛ ( $n=707$ ; 73,7 %). Данные представлены в таблице 1. Достоверных различий в возрасте и распределении больных по ФК ССН в сравниваемых гр. не получено. Обращает внимание, что в I гр. мужчин оказалось на 5,7 % больше, чем женщин ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить большей распространенностью основного ФР ХОБЛ — курения среди мужского населения. В I гр. курильщиками были 198 (78,8 %) больных, во II гр. — 307 (43,4 %). Таким образом, при наличии факта курения у больных ИБС вероятность развития ХОБЛ увеличивается в 2 раза.

ИМ перенесли 62,2 % пациентов I гр., что на 16,3 % больше, чем во II гр. ( $p < 0,05$ ). Какие-либо различия в его локализации отсутствовали.

АГ при ССН + ХОБЛ встречалась на 13,6 % чаще, чем при ССН без ХОБЛ ( $p < 0,05$ ). У 35 % больных I гр. АГ развивалась на фоне уже существующей ХОБЛ, причем обострение бронхообструктивного синдрома в 74 % случаев приводило к повышению артериального давления (АД). Ряд исследователей считает, что ХОБЛ может являться причиной развития так называемой “пульмоногенной” АГ вследствие гипоксии и резких колебаний внутриторакального давления, возникающих во время кашля, что приводит к значительной активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и развитию вазоконстрикции [7,8].

При анализе жалоб каких-либо особенностей в характере болей в груди (сжимающие, давящие, колющие, жгучие), их локализации (за грудиной, в области сердца, справа, в зонах иррадиации) в исследуемых гр. выявлено не было. Жалобы на одышку, вместе с типичным болевым синдромом, предъявляли 180 больных (71,7 %) I гр. и 355 (50,2 %) II. Таким образом, у больных ССН + ХОБЛ на 21,5 % чаще ( $p < 0,05$ ), чем при ССН без ХОБЛ, встречается одышка, которая может быть эквивалентом стенокардии, проявлением дыхательной, а также левожелудочковой недостаточности.

На сердцебиения жаловались 152 пациента (60,5 %) I гр. и 201 (28,4 %) II гр., т. е. больные ССН + ХОБЛ предъявляют жалобу на сердцебиения на 32,1 % чаще ( $p < 0,05$ ), чем при ССН без ХОБЛ. Это объясняет и подтверждает достоверно большая частота сердечных сокращений (ЧСС) ( $p < 0,05$ ) и тот факт, что на 6,4 % чаще ( $p < 0,05$ ) при сочетанной патологии встречались хроническая и пароксизмальная формы фибрилляции предсердий (ФП).

По данным суточного ЭКГ-мониторирования (СМ ЭКГ) у пациентов I гр., по сравнению со II гр.,

**Таблица 1**

Сравнительная характеристика больных ССН + ХОБЛ и ССН без ХОБЛ

Показатель	I гр. n=251	II гр. n=707	p
мужчин	148 (59 %)	377 (53,3 %)	p<0,05
женщин	103 (41 %)	330 (46,7 %)	p<0,05
Возраст	62,1±10,4	60,6±9,8	нд
ФК стенокардии:			
I ФК	8 (3,2 %)	11 (1,6 %)	нд
II ФК	93 (37,1 %)	296 (41,9 %)	нд
III ФК	150 (59,7 %)	400 (56,5 %)	нд
ПИКС	156 (62,2 %)	325 (45,9 %)	p<0,05
АГ	210 (83,6 %)	495 (70,0 %)	p<0,05
СД-2	9 (3,6 %)	46 (6,5 %)	нд

Примечание: нд — недостоверно.

**Таблица 2**

Показатели липидного обмена у больных ССН + ХОБЛ и ССН без ХОБЛ

Показатель	I гр.	II гр.	p
ОХС, ммоль/л	5,65±1,03	5,31±1,23	0,2
ТГ, ммоль/л	1,66±0,91	1,76±0,89	0,6
ХС ЛНП, ммоль/л	4,17±1,39	3,63±1,11	0,1
ХС ЛВП, ммоль/л	0,67±0,21	0,87±0,27	p<0,05
ОХС/ХС ЛВП	9,39±3,73	6,68±2,95	p<0,05
СРБ, мг/л	8,84±9,55	1,03±3,41	p<0,05

Примечание: ТГ — триглицериды, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ОХС — общий холестерин.

зарегистрировано большее количество различных суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол (p<0,05), а также достоверно большая (p<0,05) средняя величина максимального снижения сегмента ST, характеризующая степень выраженности коронарной недостаточности. Основными механизмами дисритмогенеза у больных СС + ХОБЛ являются: активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), гипоксия, изменение плотности и чувствительности β-адренорецепторов и холинорецепторов бронхиально-сосудистой системы, дисбаланс нейгормонов [2,5,11].

Среди биохимических показателей анализировали С-реактивный белок (СРБ) и липидный профиль, т. к. они позволяют оценить выраженность атеросклеротического процесса (таблица 2).

У больных I гр. уровень СРБ составил 8,84±9,55 мг/л, II гр. — 1,03±3,41 мг/л. Таким образом, его содержание у больных ССН + ХОБЛ достоверно выше (p<0,05), чем у больных ССН без ХОБЛ. Это объясняется тем, что, начиная с ранних стадий развития ХОБЛ, имеет место не только местное (бронхолегочное), но и системное воспаление за счет выхода цитокинов и свободных радикалов из бронхолегочной системы в кровоток [5,9]. Известно, что СРБ активирует систему комплемента, усиливает адгезию лейкоцитов сосудистым эндотелием и продукцию цитокинов. Цитокины, в свою очередь, проникая в стенку сосуда, усиливают активность макрофагов, которые, захватывая

липиды, превращаются в пенистые клетки, таким образом приводя к росту атеросклеротической бляшки (АБ) [9]. Цитокины влияют на макрофаги и пенистые клетки, находящиеся в области фиброзной покрышки, усиливая их протеолитическую деятельность, что ведет к повреждению АБ и образованию тромба в просвете КА.

СРБ является не только маркером системного воспалительного ответа, но и прогностическим критерием у больных ИБС [5]. Высокий уровень СРБ у больных ССН + ХОБЛ является прогностически неблагоприятным признаком летальности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно статистическим данным ведущей причиной смертности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а ИБС [10].

Полученные данные о более выраженных нарушениях липидного обмена у больных I гр. по сравнению со II подтверждают, что ХОБЛ способствует развитию атеросклероза (таблица 2).

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что среди госпитализированных в кардиологическое отделение больных хронической ИБС у 26,3 % имеется сопутствующая ХОБЛ, т. е. у каждого четвертого пациента.

Большинство больных ИБС, у которых диагностирована ХОБЛ, являются курильщиками (78,8 %).

ХОБЛ оказывает отрицательное влияние на течение ИБС. Клиническими особенностями ССН + ХОБЛ являются: одышка смешанного генеза, синусовая тахикардия, экстрасистолия. У 83,6 % пациентов со ССН + ХОБЛ присутствует АГ, причем у 35 % она возникает на фоне уже существующей ХОБЛ, следовательно, ХОБЛ может способствовать ее развитию.

ХОБЛ поддерживает выраженное системное воспаление, что подтверждает высокое содержание СРБ и достоверно большая частота ИМ в анамнезе у больных ССН + ХОБЛ, по сравнению с пациентами ССН без ХОБЛ.

## Литература

1. Харламов В.В., Чупахина В.А., Пордников А.И. О частоте ишемической болезни сердца у больных хроническим бронхитом. Коронарная болезнь сердца, Красноярск 1982; 132-7.
2. Палеев Н.Р., Черейская Н.К. Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими obstructивными заболеваниями легких. Тер архив 1999; 9: 52-6.
3. Вихерт А.М., Жданов В. С. Атеросклероз при различных заболеваниях. М: Медицина 1976.
4. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003; 107: 1514-9.
5. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардиопульмонологические взаимоотношения. Сердце 2007; 6 (6): 305-9.
6. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996; 313: 711-75.
7. Задонченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Серд недостат 2007; 1(7): 8-13.
8. Мухарлямов Н.М., Сагтбеков Ж.С., Сучков В.В. Системная артериальная гипертензия у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Кардиология 1974; 12(34): 55-61.
9. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574-80.
10. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333-9.
11. Козлова Л.И. Хронические obstructивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9-12.

Поступила 30/10-2009

## Возможности электрокардиографии высокого разрешения в выявлении причин нестабильности течения ишемической болезни сердца

И.А. Латфуллин<sup>1</sup>, З.Ф. Ким<sup>2\*</sup>, Г.М. Тептин<sup>3</sup>, Л.Э. Мамедова<sup>3</sup>, А.М. Хромова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>МУЗ “ГБСМП-1”; <sup>2</sup>ГОУ ВПО “Казанский государственный медицинский университет”; <sup>3</sup>Казанский государственный университет; <sup>4</sup>Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы РТ. Казань, Республика Татарстан, Россия

## High-definition electrocardiography potential in identifying the reasons for unstable clinical course of coronary heart disease

I.A. Latfullin<sup>1</sup>, Z.F. Kim<sup>2\*</sup>, G.M. Tep tin<sup>3</sup>, L.E. Mamedova<sup>3</sup>, A.M. Khromova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Urgent Medical Care Hospital No. 1; <sup>2</sup>Kazan State Medical University; <sup>3</sup>Kazan State University; <sup>4</sup>Republican Forensic Medical Bureau. Kazan, Tatar Republic, Russia

---

**Цель.** Определить взаимосвязи клинико-морфологических особенностей течения заболевания и показателей электрокардиографии высокого разрешения (ЭКГ ВР) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материал и методы.** 85 больным нестабильной стенокардией с депрессией сегмента ST (НС с дST) на ЭКГ во время ангинозного приступа исследовали поздние потенциалы желудочков (ППЖ), анализировали выживаемость пациентов в течение 1 года. Изучен секционный биологический материал (сердце) 6 больных НС с дST на ЭКГ.

**Результаты.** Важной морфологической особенностью НС с дST явились дистрофические изменения кардиомиоцитов (КМЦ) на фоне острой и хронической ишемии, а также локализация остро возникающих изменений в зоне расположения структур проводящей системы сердца. ППЖ выявлены у 27 % больных НС с дST, преимущественно у пациентов с преходящей ишемией миокарда (69,57 %). Частота регистрации ППЖ у больных, перенесших ранее ОИМ, составила лишь 28,57 %. Отмечена динамичность регистрации ППЖ: на ранних сроках госпитализации ППЖ выявлены у 14 (60,87 %) пациентов, на фоне медикаментозного лечения и стабилизации состояния частота регистрации ППЖ уменьшилась до 21,74 %. По данным исследования, регистрация ППЖ у пациентов с острым коронарным синдромом не может быть использована в качестве предиктора нежелательного исхода заболевания, а, напротив, свидетельствует о более благоприятном течении ИБС.

**Заключение.** При НС с дST наблюдаются характерные изменения КМЦ и стромы миокарда в задне-перегородочной области левого желудочка, определяющие метаболическую, энергетическую и электрическую нестабильность миокарда. В качестве маркера функциональной (ишемической) гетерогенности миокарда у больных НС с дST могут быть использованы ППЖ. Определение ППЖ у больных НС с дST ассоциировано с возможным благоприятным исходом заболевания.

**Ключевые слова:** нестабильная стенокардия, депрессия сегмента ST на ЭКГ, электрокардиография высокого разрешения, поздние потенциалы желудочков.

**Aim.** To investigate the correlation between clinical and morphological characteristics of coronary heart disease (CHD) and high-definition electrocardiography (HD-ECG) parameters.

**Material and methods.** In total, 85 patients with unstable angina and ST segment depression (ST-UA) underwent HD-ECG during the angina attack, with late ventricular potential (LVP) analysis. One-year survival data were also analysed. Post-mortem histological examination of cardiac tissue was performed in 6 patients with ST-UA.

**Results.** The important morphologic features of ST-UA included cardiomyocyte (CMC) dystrophy, due to acute and chronic myocardial ischemia, and acute injury in the cardiac conduction areas. LVPs were registered in 27 % of the ST-UA patients, mostly among people with transient myocardial ischemia (69,57 %). In patients who previ-

---

© Коллектив авторов, 2010

e-mail: [profz@yandex.ru](mailto:profz@yandex.ru)

Тел.: 8 917-255-55-74

<sup>1</sup>Латфуллин И.А. — заслуженный врач РТ, сотрудник отделения неотложной кардиологии, <sup>2</sup>Ким З.Ф. (\*контактное лицо) — ассистент кафедры внутренних болезней № 2, <sup>3</sup>Тептин Г.М. — профессор кафедры радиоастрономии, <sup>3</sup>Мамедова Л.Э. — аспирант кафедры радиоастрономии, <sup>4</sup>Хромова А.М. — заведующая гистологической лабораторией].

ously underwent myocardial infarction, LVP prevalence was lower (28,57 %). At the early stages of hospitalization, LVP were registered in 14 patients (60,87 %), while pharmacotherapy and clinical course stabilization were associated with decreased LVP prevalence (21,74 %). The study results suggest that in patients with acute coronary syndrome, LVP registration predicts not an adverse outcome, but a better prognosis.

**Conclusion.** ST-UA is characterised by typical changes of CMC and myocardial stroma in posterior septal area, which result in metabolic, energetic, and electrical myocardial instability. LVPs could be used as a marker of functional (ischemic) myocardial heterogeneity in patients with ST-UA. LVP registration could be associated with a better prognosis in this clinical group.

**Key words:** Unstable angina, ST segment depression, high-definition electrocardiography, late ventricular potentials.

По данным статистических исследований, 57 % смертей в Российской Федерации в 2008г были связаны с болезнями системы кровообращения [21], 48,5 % приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [9]. У 43,5 % больных ИБС диагностируется стенокардия, в 2,3 % случаев — острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 54,2 % — другие формы ИБС [2].

Своевременная ранняя, доклиническая диагностика изменений в миокарде, объединяемых общим термином “электрическая нестабильность”, ее последующая коррекция (лечение) и вторичная профилактика, весьма актуальна, но трудно решаемая задача.

Современный кардиолог, помимо традиционных методов инструментальной диагностики, для оценки метаболических перфузионных изменений кардиомиоцитов (КМЦ) использует дополнительные достаточно информативные неинвазивные методы. К их числу относится электрокардиография высокого разрешения (ЭКГ ВР), позволяющая выявить “поздние потенциалы желудочков” (ППЖ) — низкоамплитудные высокочастотные сигналы, которые регистрируются в конечной части комплекса QRS и начальном отделе сегмента ST и отражают процессы замедленного проведения электрического сигнала в миокарде. Впервые это явление было обнаружено в 70-е г.г. XX века при анализе записей с эпи- и эндокардиальных электродов. Описанная замедленная желудочковая электрическая активность предшествовала появлению желудочковых тахикардий [18]. В последующих работах этот феномен был назван фрагментированной активностью желудочков, потенциалами замедленной деполяризации миокарда и ППЖ [11,19].

В настоящее время установлено, что субстратом возникновения и регистрации ППЖ служат электрофизиологическая и анатомическая неоднородность миокарда, когда здоровые КМЦ перемежаются с ишемизированными или участками некроза и фиброза. Замедленная фрагментированная активность желудочков возникает при нарушении естественной параллельной ориентации миокардиальных волокон и разделении участков жизнеспособного миокарда соединительной

тканью [20]. Появление ППЖ в отсутствии очаговых изменений миокарда можно объяснить негомогенностью электрофизиологических свойств миокарда вследствие неравномерных функциональных изменений КМЦ в условиях острой или хронической ишемии [22]. Патогенетическим субстратом появления ППЖ могут быть микроочаги некроза и фиброза, возникающие в сердечной мышце на фоне повторных обострений длительно текущей ИБС [8]. Подобные условия приводят к задержке и фрагментации электрических сигналов, замедлению распространения деполяризации, появлению поздней или следовой активности желудочков.

Абсолютное большинство опубликованных работ посвящено изучению ППЖ у больных ОИМ, стенокардией напряжения (СН), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), пороками клапанного аппарата и др., и, в частности, анализу их значения в прогнозе риска развития фатальных аритмий. Вместе с тем, феномену ППЖ как маркеру электрофизиологической неоднородности миокарда у больных ИБС в литературе не уделено должного внимания.

Цель исследования — выявить взаимосвязи клинико-морфологических особенностей течения заболевания и показателей ЭКГ ВР у больных ИБС.

## Материал и методы

Обследованы 85 больных нестабильной стенокардией (НС), госпитализированных в отделение неотложной кардиологии БСМП-1 г.Казань. У всех пациентов ангинозный приступ сопровождался горизонтальным или косовосходящим снижением сегмента ST на 1-7 мм через 0,08 с после точки j при частоте сердечных сокращений (ЧСС) 50-120 уд/мин. В составе этой группы (гр.) 53 (62,35 %) женщины в возрасте 53-89 лет (средний возраст  $71,53 \pm 2,68$ ), и 32 (37,65 %) мужчины 44-83 лет (средний возраст  $67,91 \pm 3,35$ ). У 33 (38,82 %) больных развился ОИМ. Среди них 22 (66,67 %) женщины (средний возраст  $71,22 \pm 3,37$ ) и 11 (33,33 %) мужчин (средний возраст  $66,42 \pm 7,08$ ). В 24 (72,73 %) случаях диагностирован ОИМ без зубца Q: 16 женщин и 8 мужчин и в 9 (27,27 %) случаях — ОИМ с зубцом Q: 6 женщин и 3 мужчин. У 12 (36,36 %) пациентов сформировался переднебоковой ОИМ, у 9 (27,27 %) — передний распространенный, 1 (3,03 %) — боковой, 2 (6,06 %) — циркулярный, 5 (15,15 %) — нижне-

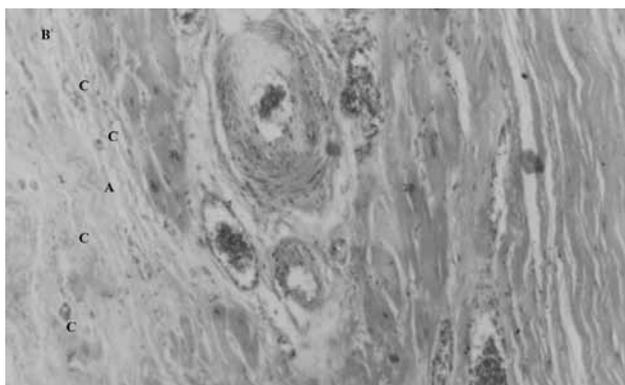


Рис. 1 Миокард (ОКС с дST на ЭКГ). Окраска гематоксилин-эозином. Об.  $\times 10$ , ок.  $\times 10$ . Начало пролиферативной стадии ИМ в виде формирования рыхлой соединительной ткани (А) с повышенным цитозом (В), значительное количество тонкостенных новообразованных сосудов (С).

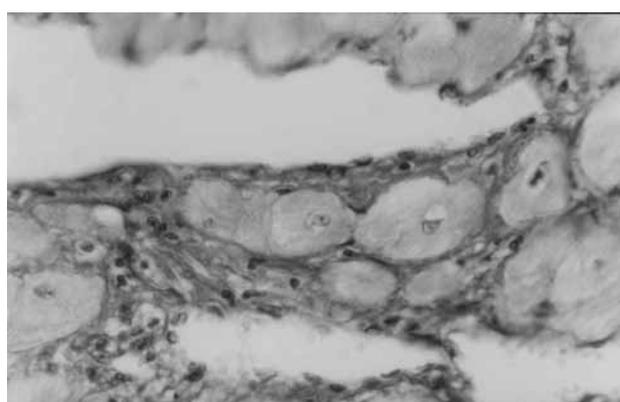


Рис. 2 Субэндокардиальные отделы миокарда (ОКС дST на ЭКГ). Окраска гематоксилин-эозином. Об.  $\times 40$ , ок.  $\times 10$ . Перимускулярная инфильтрация очагового характера (А) вокруг проводящей системы сердца (В).

боковой, 3 (9,09 %) — нижнедиафрагмальный, 1 (3,03 %) — заднебазальный ОИМ. В 1 (3,03 %) случае ОИМ носил рецидивирующий характер. 1 пациентка скончалась от циркулярного ОИМ с зубцом Q (3,03 % от количества ОИМ и 1,18 % от общей численности гр.).

У 42 (48,28 %) пациентов в анамнезе перенесенный ранее ИМ; повторный ИМ развился у 16 (48,49 % от количества ОИМ).

Артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 51 (58,62 %) больного. При поступлении в стационар артериальное давление (АД) 140-159/90-99 мм рт.ст. было у 10 (11,76 %) больных, 160-179/100-109 мм рт.ст. у 27 (31,77 %) и  $\geq 180/\geq 110$  мм рт.ст. у 14 (16,47 %).

ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) отмечены у 13 (14,94 %) больных ИБС, в 9 (69,2 %) случаях — в сочетании с АГ.

При поступлении в стационар у 19 (21,84 %) пациентов наблюдались признаки сердечной недостаточности (СН): I функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) — у 9 (10,59 %), II ФК — у 6 (7,06 %), III ФК — у 2 (2,35 %), IV ФК — у 2 (2,35 %).

11 (12,64 %) больных страдали сахарным диабетом 2 типа (СД-2). Пациентов с СД 1 типа не было.

Все пациенты получали стандартную терапию острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема ST: антикоагулянты, дезагреганты,  $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты, по показаниям — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ).

Всем 85 больным, помимо регистрации стандартного ЭКГ в 12 отведениях, проводили исследование ППЖ, используя предложенный авторами метод записи ЭКГ без временного и пространственного усреднения кардиосигнала. Регистрацию и анализ ЭКГ выполняли на компьютерном кардиографе [6] при поступлении больного в стационар, а также на 3, 7, 14 сут. госпитализации. Для выявления ППЖ применяли следующие “классические” критерии [3]:

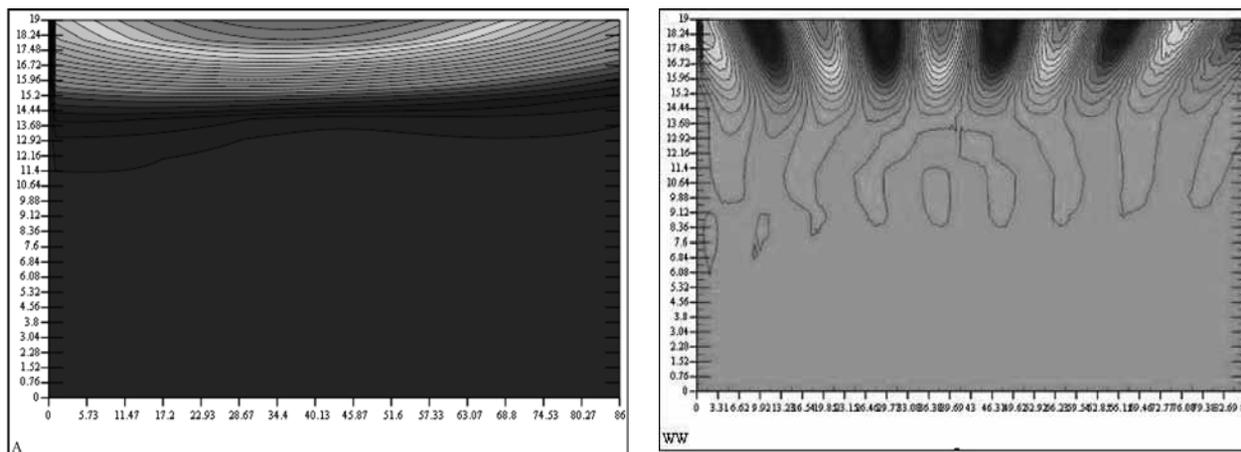
- продолжительность комплекса QRS  $> 114$  мс;
- сигнал конечной части комплекса QRS  $< 40$  мкВ;
- среднеквадратичное значение напряжения в последние 40 мс комплекса QRS  $< 25$  мкВ.
- ППЖ диагностировали при обнаружении 2 из 3 перечисленных “классических” критериев.

Для выявления прогностического значения ППЖ по данным поликлиник по месту жительства пациентов проспективно оценивали выживаемость больных в течение 1 года; в случае летального исхода выясняли причину смерти. Удалось проследить судьбу 53 (62,35 %) больных исследуемой гр.

Параллельно проводимому исследованию, осуществлялось и алгоритмизированное [7,15,16] изучение секционного биологического материала (сердце) 6 пациентов со стенокардией из кардиологического отделения больницы скорой медицинской помощи г. Казани, приступ НС у которых сопровождался депрессией сегмента ST (дST) на ЭКГ от 1 до 7 мм. В их числе 5 (83,33 %) женщин в возрасте 64-74 лет, и 1 (16,67 %) мужчина 69 лет (средний возраст пациентов  $67,67 \pm 8,23$ ). У всех пациентов развился ОИМ: в 5 (83,33 %) случаях Q-ИМ и в 1 (16,67 %) — неQ-ИМ. Среди них 1 (16,67 %) передний, 2 (33,33 %) передне-боковых и 3 (50 %) циркулярных. У 3 (50 %) пациентов в анамнезе имелись указания на перенесенный ранее ОИМ.

Макроскопическое изучение сердца с последующим забором биологического материала осуществлялось по методике ВОЗ. Дальнейшее исследование включало традиционную гистологию, световую микроскопию гистосрезов верхних и средних отделов атриовентрикулярного узла, а также субэндокардиальных отделов передней, боковой и задней стенок ЛЖ, окрашенных как стандартно, гематоксилином-эозином, так и с применением гистохимических окрасок по Ван-Гизону и по Рего. Использовались методы иммуногистохимии, и компьютерный анализ изображения. В алгоритм исследования были включены 72 признака, каждый из которых состоял из описания отдельных структур и их изменений, например: “Миокард, дистрофия, результаты окраски по Рего, Селье, гематоксилином основным — фуксином — пикриновой кислотой (ГОФП): очаговая периваскулярная фуксинофилия; диффузная мозаичная фуксинофилия” [14]. Результаты оценивались в баллах:

- отсутствие объекта в пределах исследуемого материала
- признак не выявлен
- признак слабо выражен
- признак умеренно выражен
- признак резко выражен



Примечание: по оси абсцисс отложено время в мс, по оси ординат — периоды колебаний спектральной составляющей ППЖ в мс; об амплитуде можно судить по цветовой индикации).

Рис. 3 Спектральный анализ ППЖ больного с повторным неQ-ИМ: вейвлет-спектр и модуль комплексного спектра, т. е. амплитудный спектр, в котором колебания вдоль оси времени отсутствуют

Интенсивность признаков, соответствующая 2-4 баллам, оценивалась по их наличию в трех полях зрения малого увеличения.

Общее количество препаратов — 62.

Статистическая обработка материала проведена методами описательной статистики с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона (для проверки однородности гр.), а также частного случая регрессионного анализа — логистической регрессии. Расчеты и графические иллюстрации выполнены с помощью пакетов Microsoft Excel 97 и специализированных статистических пакетов STATISTICA for Windows 5.0 и Statgraphics Plus for Windows 2.1.

## Результаты

На ЭКГ 28 (32,18 %) пациентов зарегистрированы различные нарушения ритма, в т.ч. суправентрикулярная экстрасистолия — у 3 (3,53 %), желудочковая экстрасистолия I градации (по В. Lown, N. Wolff) — у 3 (3,53 %), II градации — у 9 (10,59 %), постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) — у 8 (9,41 %) и пароксизмальная форма ФП — у 4 (4,71 %), фибрилляция желудочков (ФЖ) — у 1 (1,18 %).

Нарушения проводимости зафиксированы у 6 (6,89 %) больных: в 4 (4,59 %) случаях — блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса и в 2 (2,30 %) случаях — полная блокада правой ножки пучка Гиса.

По данным ЭКГ ВР, ППЖ обнаружены у 23 (27,06 % от общей численности исследуемой гр.) пациентов. Среди них 13 (56,52 %) женщин, средний возраст  $71,27 \pm 5,54$  года и 10 (43,48 %) мужчин, средний возраст  $71,29 \pm 5,65$  лет. У 16 (69,57 %) пациентов острая субэндокардиальная ишемия миокарда оказалась преходящей, тогда как у 7 (30,43 %) трансформировалась в ОИМ: 5 — неQ-ИМ и 2 — Q-ИМ. Частота выявления ППЖ у больных с развившимся ИМ, ПИКС, различными нарушениями сердечного ритма представлена в таблице 1.

При разделении больных на подгруппы по степени поражения миокарда выяснилось, что ППЖ несколько чаще встречались у пациентов с преходящей ишемией или неQ-ОИМ (29,78 %), чем у пациентов с перенесенным ранее ИМ или Q-ОИМ (23,68 %), однако статистической достоверности подобного различия достигнуто не было. Частота выявления ППЖ зависела от локализации некроза (в случае ОИМ) или ишемии (в случае стенокардии). Так, ППЖ были зарегистрированы в 33,33 % случаев переднего, в 8,33 % — переднебокового, в 60 % — нижнебокового ИМ; в 30,77 % случаев преходящей ишемии передней, в 35,29 % — переднебоковой, в 50 % — нижней стенок ЛЖ и в 23,52 % случаев циркулярной ишемии миокарда. Замедленная фрагментированная активность желудочков более характерна для пациентов с дСТ  $\geq 1,5$  мм (прогностически неблагоприятной глубины [7] с относительным риском развития ОИМ 1,62,  $p=0,03$ , и летального исхода 4,42,  $p=0,00$ ): из 72 больных с дСТ такой глубины ППЖ зарегистрированы у 21 (29,17 %), тогда как среди больных с дСТ  $< 1,5$  мм — у 2 (18,18 %) из 11.

Была отмечена динамичность регистрации ППЖ. При обострении ИБС и поступлении в стационар ППЖ выявлены у 10 (43,48 %) пациентов с депрессией сегмента ST. Еще у 4 пациентов ППЖ обнаружены лишь на 3 сут. госпитализации, что свидетельствует о нестабильности состояния и сохраняющейся ишемии миокарда, даже в отсутствие ее признаков на ЭКГ. Таким образом, исходно (на 1-3 сут. госпитализации) ППЖ отмечены у 14 (60,87 %) больных. На фоне медикаментозного лечения и стабилизации состояния частота регистрации ППЖ уменьшилась до 34,78 % ( $n=8$ ) к 7 сут. и 21,74 % ( $n=5$ ) — к 14 сут. госпитализации. При этом исходная частота регистрации ППЖ была высокой в гр. больных (87,5 %) стенокардией, ниже (75 %) — при неQ-ИМ и ППЖ

Таблица 1

Частота регистрации ППЖ у больных ИБС с дST на ЭКГ во время приступа стенокардии

Гр. больных	n	С ППЖ (абс. и в %)
Стенокардия напряжения	52	16 (30,77)
неQ-ИМ	24	5 (20,83)
Q-ИМ	9	2 (22,22)
ПИКС	42	12 (28,57)
Нарушения ритма	28	7 (25)

не выявлены (0 %) у больных с развившимся впоследствии Q-ИМ. В случае проходящей ишемии частота определения ППЖ достигла максимума к 3 сут. (100 %) и прогрессивно уменьшалась к 14 сут. (37,5 %,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о стабилизации состояния, восстановлении адекватного коронарного кровотока и метаболизма КМЦ, а также эффективности проводимой терапии. Подобная динамика наблюдается и при развитии мелкоочагового некроза миокарда, однако частота выявления ППЖ у больных с неQ-ИМ на фоне терапии снизилась лишь до 50 %. Весьма своеобразно течение ИБС у пациентов с признаками острой субэндокардиальной ишемии и отсутствием замедленной фрагментированной активности желудочков по данным ЭКГ ВР. Несмотря на кажущееся благополучное состояние, развившийся позже интра- или трансмуральный некроз миокарда послужил самостоятельным субстратом для появления ППЖ.

При попытке оценить прогностическое значение определения ППЖ оказалось, что у больной, скончавшейся в стационаре, ППЖ не были зарегистрированы ни в один из дней наблюдения. В течение последующих 12 мес. скончались 2 (8,69 %) пациента с ППЖ и 7 (20 % от числа больных, чья дальнейшая судьба нам известна) пациентов без ППЖ: причиной смерти 6 (11,32 %) пациентов послужил ОИМ, 2 (3,6 %) — онкопатология, 1 (1,8 %) — тромбоз легочной артерии.

При макроскопическом изучении коронарных сосудов не было обнаружено тромбоза, гемодинамически значимого стеноза или окклюзии основных стволов коронарных артерий (КА). Однако прицельное изъятие гистопрепаратов сердца выявило глубокие обменные изменения миокарда — как острые, так и хронические.

Хроническими проявлениями НС с дST, как и при других вариантах ИБС, явились крупно- и мелкоочаговый диффузный кардиосклероз, стенозирующий фиброгиалиноз артерий стромы миокарда, периваскулярный фиброз и выраженная гипертрофия сердечной мышцы, образование новых сосудов в фибротизированной строме, а также набухание ядер КМЦ, появление кариолиза, наличие перинуклеарных просветлений, накопление пигмента “старения” — липофусцина (рисунок 1). Остро возникающие изменения отмечены преиму-

щественно в КМЦ, прилегающих к клеткам проводящей системы сердца (рисунок 2): нарушения микрогемодинамики, перимускулярная инфильтрация очагового характера, повышенный цитоз (гистиолимфоцитарная инфильтрация) соединительной ткани, контрактурная дегенерация I-III ст, фрагментация мышечных волокон.

### Обсуждение

В настоящем исследовании внимание сфокусировано на гр. больных с особым вариантом ИБС — НС с дST на ЭКГ во время ангинозного приступа. Проведенные ранее работы [5,7] свидетельствуют, что больные НС с дST — это особая гр. пациентов, для которых характерна большая частота внутрибольничных осложнений, высокая вероятность реинфарктирования, неблагоприятные долговременные прогнозы и высокая летальность. Одной из клинических особенностей НС с дST является ее рецидивирование, что усугубляет течение ИБС, приводя к повторным госпитализациям и преждевременной смерти пациентов. Пациенты исследуемой гр. требуют тщательного всестороннего обследования, пристального длительного наблюдения и особой терапевтической тактики. Для индивидуального прогнозирования течения и исхода НС с дST на ЭКГ была разработана схема стратификации, которая учитывает все сопутствующие заболевания и изменения ЭКГ показателей и позволяет определить вероятность развития ОИМ или летального исхода пациента [7]. Однако результаты морфологического исследования убеждают в актуальности поиска дополнительных неинвазивных и доступных методов оценки электрофизиологической неоднородности миокарда.

Выявленная при морфологическом исследовании дистрофия КМЦ в отсутствии макроскопических изменений основных стволов КА вызвана, возможно, поражением их дистальных отделов с последующим восстановлением коллатерального кровообращения. Подобная морфологическая картина чаще встречается у пациентов с возвратным характером (персистированием) депрессии ST и длительным “стажем” ИБС. Повторяющиеся эпизоды ишемии с депрессией ST провоцируют развитие особой формы поражения миокарда (т.н. ишемического некроза), гистологически отличающейся от “классического” транс- или интрамурального некроза.

Подобные морфологические изменения, вероятно, являются следствием “хронической” гибернции миокарда с формированием его дисфункциональной дистрофии [24].

Еще одной важной морфологической особенностью НС с дСТ на ЭКГ явилась локализация остро возникающих изменений — преимущественно в задне-перегородочной области, т. е. зоне расположения структур проводящей системы сердца. Дистрофические изменения КМЦ на фоне острой и хронической ишемии, а также особенности локализации острых изменений определяют метаболическую, энергетическую и электрическую нестабильность миокарда, косвенным маркером которой могут выступать ППЖ.

Согласно результатам исследования, ППЖ регистрируются у 27 % больных НС, сопровождающейся дСТ на ЭКГ, причем преимущественно у пациентов с преходящей ишемией миокарда (69,57 %). Частота регистрации ППЖ у больных, перенесших ранее ОИМ, составила лишь 28,57 %. Субстратом появления замедленной фрагментированной активности желудочков у больных НС с дСТ на ЭКГ чаще является функциональное, нежели очаговое, поражение миокарда. Очевидно, поэтому у больных НС под влиянием терапии отмечалось более выраженное уменьшение ППЖ — с 87,5 % до 37,5 % ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с развившимся ОИМ с 75 % до 50 % ( $p > 0,05$ ). Обнаруженное улучшение показателей ЭКГ ВР у больных НС с дСТ при стабилизации состояния на фоне терапии можно объяснить восстановлением функции ишемизированного миокарда и уменьшением негомогенности его электрофизиологических свойств. Регистрация ППЖ у пациентов с ОКС не может быть использована в качестве предиктора нежелательного исхода заболевания, а, напротив, свидетельствует о более благоприятном течении ИБС. Летальность больных без ППЖ в период госпитализации и последующие 12 мес. составила 1,18 % и 20 %, тогда как у пациентов с ППЖ — 0 % и 8,69 % соответственно.

Результаты исследования ЭКГ ВР у данной категории пациентов убеждают в необходимости использования новых параметров ППЖ, в роли которых, возможно, информативными окажутся количественные критерии, т. е. не столько факт наличия ППЖ, сколько их спектральные характеристики.

Спектральный анализ кардиосигналов впервые был предложен Cain M. и соавт. в 1984г. Авторы применили быстрое преобразование Фурье [1,13] с разложением сигнала ЭКГ на составные — синусоиды с различной частотой и амплитудой [17], что позволяет оценить спектральную плотность мощности составляющих кардиосигнала. Впоследствии было обнаружено [10,17], что у пациентов с желудочковой тахикардией преобладают высокочастотные компоненты, характерные для ППЖ. Следовательно, выявление высокочастотного

содержания спектра может свидетельствовать о существовании условий для фрагментирования электрической активности желудочков и развития нарушений ритма. Очевидно, наиболее перспективным является метод анализа частотных характеристик ППЖ без сигнал-усреднения [12,23]. В этих работах используется метод спектрального анализа ППЖ — вейвлет-преобразование (Wavelet-transform) для составления частотно-временной карты сигнала (wavelet — маленькая, короткая волна, всплеск — англ.), что позволяет без усреднения сигнала по большому количеству кардициклов получать регистрацию ППЖ и анализировать их современными радиофизическими методами [4,6,7,23]. Метод предполагает точное исследование колебательных процессов различной периодичности, обеспечивает двумерную развертку исследуемого одномерного сигнала, при этом частота и координата рассматриваются как независимые переменные (рисунок 3). Такое “подробное” изучение сигнала позволяет “увидеть и лес, и деревья” [25]. От преобразования Фурье вейвлет-преобразование отличается возможностью более точно, чем на самом спектре, выделить частоты с наибольшей амплитудой.

Исходя из представленных результатов, метод спектрального анализа ППЖ позволит расширить диагностические возможности и, возможно, поможет в прогнозировании развития желудочковых нарушений ритма у больных ИБС и некоронарогенными заболеваниями сердца, даже в тех случаях, когда обычное усреднение сигнала оказывается мало- или неинформативным.

Таким образом, по определенным параметрам ППЖ исследователь сможет выделить гр. пациентов с высокой вероятностью развития нарушений ритма, в т.ч. фатальных, подобрать адекватную терапию, а также контролировать ее эффективность. Это должно послужить предметом дальнейших исследований в области изучения замедленной фрагментированной активности желудочков сердца по данным ЭКГ ВР.

## Выводы

При НС с дСТ на ЭКГ во время ангинозного приступа наблюдается ряд характерных изменений КМЦ и стромы миокарда в задне-перегородочной области ЛЖ, определяющих метаболическую, энергетическую и электрическую нестабильность миокарда. Именно это, являясь приоритетным в танатогенезе, определяет исход заболевания.

В качестве маркера функциональной гетерогенности миокарда вследствие его ишемии у больных НС с дСТ могут быть использованы ППЖ.

Выявление ППЖ у больных НС с дСТ на ЭКГ ассоциировано с возможным благоприятным исходом заболевания.

## Литература

1. Иванов Г.Г., Ковтун В.В., Фоломеев В.Н. и др. Анализ поздних потенциалов желудочков сердца у больных с дыхательной недостаточностью. *Анестез реаним* 1991; 6: 46-8.
2. Заболеваемость населения России в 2006 году. Статистические материалы. Часть II. Москва 2007.
3. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко И.Т. и др. Клиническая значимость сигнал-усредненной электрокардиографии (по материалам 17-го и 18-го конгрессов Европейского общества кардиологов). *Росс мед вести* 1997; 1: 42-5.
4. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М. Поздние потенциалы желудочков. *Вест аритм* 2008; 53: 47-53.
5. Латфуллин И.А., Ким З.Ф. Эпидемиология острой субэндокардиальной ишемии миокарда. *РМЖ* 2003; 2: 12-3.
6. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Тептин Г.М., Контуров С.В. Исследование поздних потенциалов желудочков у больных нестабильной стенокардией с депрессией сегмента ST. *Кардиоваск тер профил* 2002; 1(4): 47-53.
7. Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Хромова А.М. Депрессия сегмента ST у больных нестабильной стенокардией (клинико-прогностическое значение): монография. Казань: Медицина 2003; 126 с.
8. Легконогов А.В. Результаты и перспективы изучения поздних потенциалов желудочков. *Кардиология* 1997; 10: 57-65.
9. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. *Кардиология* 1999; 2: 5-10.
10. Савельева И.В., Меркулова И.Н., Стражеско И.Д. и др. Связь поздних потенциалов желудочков с характером поражения коронарного русла и сократительной функцией левого желудочка по данным коронарентрикулографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1994; 34(2): 104-9.
11. Рузов В.И., Пимаев Р.Х., Разин В.А. и др. Структурно-функциональное состояние миокарда и показатели сигнал-усредненной электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(6): 21-6.
12. Тептин Г.М., Латфуллин И.А., Мамедова Л.Э. Исследование характеристик низкоамплитудных кардиосигналов с применением вейвлет-преобразований. *Ученые записки Казанск гос универ* 2006; 148 (Кн.3): 116-24.
13. Костин В.И., Гуляева Е.Н., Ефремов С.Д. и др. Характеристика нарушений сердечного ритма и поздние потенциалы желудочков у больных с кардиологическим синдромом X. *Тер архив* 2001; 73(12): 44-8.
14. Хромова А.М. Постмортальная дифференциальная диагностика ИБС, АКМП и острого отравления алкоголем (для целей судебно-медицинской практики). Дисс канд мед наук. Казань 1997.
15. Хромова А.М., Латфуллин И.А., Ким З.Ф. Оценка морфологических изменений миокарда при кардиопатологии. Всероссийское совещание главных судебно-медицинских экспертов органов управления здравоохранения субъектов РФ, ведущих кафедр (курсами) судебной медицины ГОУ ВПО и ДПО Росздрава, государственных медицинских экспертов. 31 мая — 2 июня 2006 г.; 263-6.
16. Хромова А.М., Латфуллин И.А., Ким З.Ф., Калинин Ю.П. Клинико-морфологические параллели нестабильной стенокардии с депрессией сегмента ST на ЭКГ. *Пробл эксперт мед* 2003; 1: 3-5.
17. Кулумбаев Б.Б., Иванов Г.Г., Акашева Д.У. и др. Электрокардиография высокого разрешения: некоторые методические подходы при анализе поздних потенциалов желудочков *Кардиология* 1994; 34(5-6): 15-21.
18. Berbari EJ. Critical overview of late potential recordings. *J Electrocardiol* 1987;20 Suppl.: 125-7.
19. Berbari EJ. High-resolution electrocardiography. *Crit Rev Biomed Eng* 1988; 16(1): 67-103.
20. Garan H, McGovern BA, Canzanello VJ, et al. The effect of potassium ion depletion on postinfarction canine cardiac arrhythmias. *Circulation* 1988; 77(3): 696-704.
21. <http://www.demoscope.ru/weekly/2009/0369/barom02.php>
22. Kurz RW, Ren XL, Franz MR. Dispersion and delay of electrical restitution in the globally ischaemic heart. *Eur Heart J* 1994; 15(4): 547-54.
23. Mamedova LE, Latfoullin IA, Teptin GM. Wavelet analysis of late potentials of ventricles. *ERAE* 2006; 12(3): 27-39.
24. Rahimtoola SH. From coronary artery disease to heart failure: roul of the hibernating myocardium. *Am J Card* 1995; 75: 16E-22.
25. Robi Polikar. The Engineer's Ultimate Guide to Wavelet Analysis. The Wavelet Tutorial [электронный ресурс]. Robi Polikar. Режим доступа свободный <http://www.public.iastate.edu/~rpolikar/WAVELETS/WTtutorial.html>.

Поступила 10/08-2009

## Частота нарушений сердечного ритма у женщин в постменопаузе

Н.В. Изможерова\*, А.Н. Андреев, Е.И. Гаврилова, А.А. Попов, М.И. Фоминых, Е.В. Козулина, Е.А. Сафьяник

ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Росздрава». Екатеринбург, Россия

## Cardiac arrhythmia prevalence in postmenopausal women

N.V. Izmozherova\*, A.N. Andreev, E.I. GavriloVA, A.A. Popov, M.I. Fominykh, E.V. Kozulina, E.A. Safyannik

Ural State Medical Academy. Yekaterinburg, Russia

**Цель.** Изучить частоту и структуру нарушений сердечного ритма (НСР) у женщин в постменопаузе, а также их ассоциацию с расстройствами углеводного обмена.

**Материал и методы.** Одномоментное исследование 210 женщин в постменопаузе. Медиана возраста 57,0 лет (54,0÷61,0). Медиана длительности менопаузы 7,9 лет (3,0÷12,0 лет). Проведены ХМ ЭКГ, измерение артериального давления, определение индекса массы тела, окружности талии и бедер, определение глюкозы, инсулина, показателей липидного спектра, магния и кальция, мочевой кислоты, мозгового натрийуретического пептида, тиреотропного гормона в сыворотке крови.

**Результаты.** НСР выявлены у 99,5 % пациенток: ишемия — 17,1 %; суправентрикулярная экстрасистолия — 88,1 %; желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) — 53,8 %; ЖЭ высоких градаций (ЖЭВГ) — 21,5 %; пароксизмы суправентрикулярной тахикардии — 19 %; фибрилляция предсердий — 2,3 %; пароксизмы желудочковой тахикардии — 1,4 %; периоды асистолии — 0,9 %; блокады синоатриальные и атриовентрикулярные — 9,1 %; блокады ножек пучка Гиса — 3,3 %; синусовая тахикардия — 50,9 %; синусовая брадикардия — 23,8 %. У женщин с нарушениями углеводного обмена в постменопаузе повышен риск развития ЖЭ в 1,9 раза, ЖЭВГ — 2,4 раза, политопной ЖЭ в 2,5 раза. Выявлена большая частота ЖЭ при абдоминальном ожирении, хроническом панкреатите. Риск развития ЖЭ у женщин в постменопаузе повышался при ишемической болезни сердца (ИБС) в 2,75 раза, при хронической сердечной недостаточности (ХСН) — в 2,6 раза, при наличии сердечно-сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, инсульт) в 3,3 раза.

**Заключение.** Отмечена высокая частота НСР и ишемии миокарда у женщин в постменопаузе; 21,5 % женщин имели потенциально высокий риск внезапной смерти. Повышенный риск развития желудочковых аритмий в климактерии ассоциировался с нарушениями углеводного обмена. ИБС, ХСН ассоциировались с увеличением вероятности развития ЖЭ.

**Ключевые слова:** женщины, нарушения сердечного ритма, постменопауза, нарушения углеводного обмена.

**Aim.** To study the prevalence and features of cardiac arrhythmias (CA) in postmenopausal women, as well as to investigate the CA association with carbohydrate metabolism disturbances.

**Material and methods.** This cross-sectional study included 210 postmenopausal women (median age 57 years; age range 54,0-61,0 years). Median menopause duration was 7,9 years (3,0-12,0 years). The examination included Holter ECG monitoring, clinical evaluation, measurement of blood pressure, body mass index, waist and hips circumference the levels of glucose, insulin, lipids, Mg, Ca, uric acid, brain natriuretic peptide, and thyrotropin.

**Results.** CA were registered in 99,5% of the participants, including ischemia (17,1%), supraventricular extrasystolia (88,1%), ventricular extrasystolia (VE; 53,8%), high-grade VE (HGVE; 21,5%), SV tachycardia paroxysms (19%), atrial fibrillation (2,3%), V tachycardia paroxysms (1,4%), asystolic periods (0,9%), sino-atrial and atrio-ventricular blocks (9,1%), bundle branch blocks (3,3%), sinus tachycardia (50,9%), and sinus bradycardia (23,8%). In postmenopausal women with disturbed carbohydrate metabolism, CA prevalence was higher for VE (1,9 times), HGVE (2,4 times), and polytopic VE (2,5 times). VE prevalence was higher in women with abdominal obesity and chronic pancreatitis. In addition, CA odds were higher in postmenopausal women with coronary heart

© Коллектив авторов, 2010  
e-mail: nadezhda\_izm@sky.ru

[Изможерова Н.В. (\*контактное лицо) — профессор кафедры внутренних болезней № 2, Андреев А.Н. — заведующий этой кафедрой, Гаврилова Е.И. — аспирант кафедры, Попов А.А. доцент кафедры, Фоминых М.И. — ассистент кафедры, Козулина Е.В. — аспирант кафедры, Сафьяник Е.А. — ординатор кафедры].

disease (CHD; 2,75 times), chronic heart failure (CHF; 2,6 times), and acute cardiovascular events such as myocardial infarction or stroke (3,3 times).

**Conclusion.** CA and ischemia prevalence was high in postmenopausal women, 21,5% of whom had high potential risk of sudden death. Increased odds of ventricular arrhythmias among postmenopausal women were associated with carbohydrate metabolism disturbances, CHD, CHF.

**Key words:** Women, cardiac arrhythmias, postmenopause, carbohydrate metabolism disturbances.

Согласно результатам популяционных исследований ~ 2/3 внезапно умерших женщин не имели в анамнезе каких-либо клинических симптомов [1,2]. Дефицит эстрогенов в климактерии приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) и как следствие к развитию гипертрофии (ГЛЖ) и дилатации левого желудочка (ЛЖ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), что может служить основой для формирования нарушений сердечного ритма (НСР) [3,4]. Сопутствующий постменопаузе метаболический синдром (МС), основным субстратом которого является нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и инсулинорезистентность (ИР), отягощает течение и прогноз климактерия у женщин и ведет к увеличению сердечно-сосудистой и общей смертности (ОС) [2]. В климактерии отмечается нарушение вегетативного контроля сердечной деятельности, проявляющегося повышением активности симпатической нервной системы (СНС), что создает предпосылки для ухудшения коронарного кровоснабжения и развития аритмий у женщин с наибольшей выраженностью менопаузального синдрома, особенно при наличии метаболических расстройств [3,5]. В связи с этим актуальной задачей является раннее выявление женщин, относящихся к группе (гр.) повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и внезапной смерти (ВС) [1,6].

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты и структуры НСР у женщин в постменопаузе, а также их ассоциации с расстройствами углеводного обмена.

## Материал и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 210 женщин, жительниц г. Екатеринбурга, обратившихся по проблеме менопаузы с типичными проявлениями климактерического синдрома (КС). Медиана возраста 57,0 лет, (25-й и 75-й процентиля 54,0÷61,0 лет). Медиана длительности менопаузы составила 7,9 лет (25-й и 75-й процентиля 3,0÷12,0 лет).

Всем пациенткам проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) с помощью аппарата "ASTEL LTD Cardio DM — 3" в течение 24 ч. Анализировали следующие показатели: частоту сердечных сокращений (ЧСС), наличие нарушений ритма и проводимости, наличие депрессии сегмента ST; учитывали записи дневников пациенток с указанием характера физической нагрузки (ФН) в течение дня, субъективных жалоб. Для унификации оценки желудочковых нарушений ритма использовалась классификация Lown — Wolf

(1977г.). Желудочковые аритмии высоких градаций (3 — 5 классов) расценивались как прогностически неблагоприятные [7]. Синусовую тахикардию определяли при ЧСС > 100 уд/мин, синусовую брадикардию — при ЧСС < 60 уд/мин в покое [8]. Отбор пациенток для ХМ ЭКГ проводился вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб на боли в области сердца, сердцебиение, перебои.

Обследование включало унифицированный сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, измерение артериального давления (АД), массы тела (МТ), роста, с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) (ИМТ = вес (кг)/рост (м<sup>2</sup>)) [5]. Окружность талии (ОТ) измеряли гибкой сантиметровой лентой на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. ОТ ≥80 см расценивали как абдоминальное ожирение (АО). Окружность бедер (ОБ) измеряли в положении стоя на уровне локтевого симфиза спереди и большого вертела бедренной кости сбоку, вычисляли отношение ОТ/ОБ. У женщин отношение ОТ/ОБ >0,81 соответствовало АО [5].

Тяжесть климактерических расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов определяли по 4-х балльной системе (от 0 до 3 баллов). Сумма баллов по гр. составляет значение ММИ. Значения ММИ до 10 баллов по шкале нейровегетативных симптомов расценивали как отсутствие КС; 11-20 баллов — КС легкой степени (ст.), 21-30 баллов — средней ст. тяжести КС, ≥ 31 — тяжелый КС. Обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы оценивались однотипно. Индекс равный 0 — отсутствие нарушений, 1-7 баллов — легкие нарушения, 8-14 баллов — средние, ≥ 15 баллов — тяжелое проявление КС [3].

Диагностика АГ и ИБС: стабильной стенокардии, ХСН проводилась согласно Национальным клиническим рекомендациям [9-11].

Клинический диагноз типичной стенокардии ставился на основании:

- опроса пациентки и сбора анамнеза: загрудинная боль или дискомфорт характерного качества и продолжительности; возникает при физической нагрузке (ФН) или эмоциональном стрессе; проходит в покое или после приема нитроглицерина. Атипичная стенокардия — два из вышеперечисленных признаков. Несердечная боль — один или ни одного из вышеперечисленных признаков.

физикального обследования (осмотр, пальпация, аускультация), лабораторных исследований: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТГ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гемоглобин (Hb), глюкоза.

Для подтверждения диагноза также использовали ЭКГ, тест с дозированной ФН на велоэргометре, тест шестиминутной ходьбы (6мх), эхокардиографию, коронарную ангиографию [9-11].

Диагноз ХСН ставился при наличии: характерных симптомов или жалоб (одышка, утомляемость, ограничение физической активности, сердцебиение, кашель, отеки лодыжек, ортопноэ); данных физикального обследования: хрипы, периферические отеки, тахикардия, набухание яремной вены, гепатомегалия, ритм галопа, кардиомегалия [11].

Уровень глюкозы определяли методом глюкозо-диоксидоредуктазной медиаторной реакцией на приборе “Accu-Chek Active Roche”, с использованием тест-полосок “Accu-Chek Active”. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме оценивался иммуноферментным методом на приборе “Anthos 2020”, с использованием тест системы “Insulin DSL-10-1600”, чувствительность метода 0,25 мкЕД/мл. Гиперинсулинемию (ГИ) определяли при значениях ИРИ  $\geq 12$  мкЕД/мл. Для оценки ИР использовалась гомеостатическая модель Matthews D. “The Homeostatic Model Assessment-НОМА” индекс НОМА (индекс НОМА = глюкоза  $\times$  ИРИ/22,5), ИР диагностировали при значениях индекса  $> 2,77$ . С целью диагностики нарушений углеводного обмена проводили пероральный двухчасовой глюкозотолерантный тест с нагрузкой 75 г глюкозы согласно классификации ВОЗ 1999 г [12].

Содержание ОХС, ХС ЛВП и ТГ определяли ферментативным способом на анализаторе “Cobas Integra”, Roche: ОХС тест-системой “Roche Chol-2”, ЛВП — тест-системой “Roche HDL-C plus 2 gen”, ТГ тест — “Roche”. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле  $КА = ОХС - ЛВП/ЛВП$ . Уровень ХС ЛНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда. Кровь для исследования брали натощак в 8 ч утра из локтевой вены после 14-часового голодания [13,14].

Уровень магния и кальция в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом. Дефицит магния диагностировали при снижении концентрации магния сыворотки  $< 1$  ммоль/л [15]. Мочевую кислоту (МК) определяли спектрофотометрическим методом на приборе “Clima MC-15 RAL Techica para el Laboratorio, S.A.”. Определяли уровни мозгового натрийуретического пептида (МНУП) иммунохимическим методом на анализаторе Abbot AxSYM [11], тиреотропного гормона (ТТГ) иммунохимическим методом на анализаторе Abbot АХУМ.

При статистической обработке использовали пакет программ “Statistica for Windows 5.0” с применением критерия Манна-Уитни, данные приведены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Достоверность различий частот в гр. оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ , число степеней свободы (df). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью программы “Epicalc” (Eclipse Digital Imaging, 1997), использовали четырехпольные таблицы. Различия считались значимыми, если 95 % доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1,0.

## Результаты

В обследованной гр. 96 (46 %) женщин не имели нарушений углеводного обмена, у 41 (20 %) выявлена ВГН, у 24 (11 %) — НТГ и 49 (23 %) — СД 2 типа (СД-2). АГ диагностирована у 113 женщин (54 %), ИБС — у 106 (51 %), ХСН — у 133 (63 %). АО — у 159

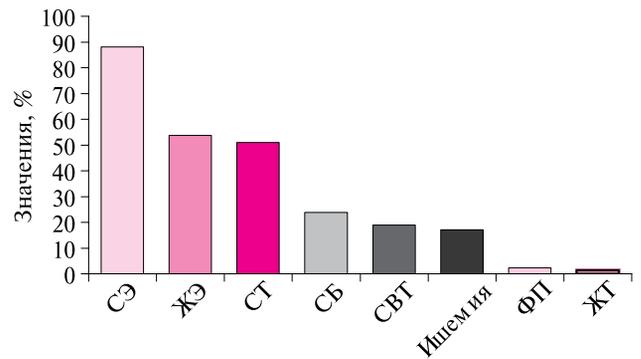


Рис. 1 Частота ишемии и НСР у женщин в климактерии.

(75,7 %). При обследовании у всех пациенток выявлен средней тяжести, либо тяжелый КС, медиана ММИ составила 33,0 балла (25-й и 75-й перцентили 26,0÷43,0 балла).

НСР и проводимости обнаружены у 99,5 % пациенток. Ишемия миокарда диагностирована у 36 (17,1 %) женщин. Суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭ) встречалась у 185 (88,1 %) пациенток, в т.ч. парная — у 61 (29,0 %), групповая — 26 (12,4 %), политопная — 15 (7,1 %), суправентрикулярная тригеминия — 4 (1,9 %), R на T — 1 (0,5 %). Желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) обнаружена у 113 (53,8 %) женщин, градация по Lown — Wolf составила: 0 — 98 (46,7 %), 1 — 60 (28,6 %), 2 — 7 (3,3 %), 3 — 29 (13,8 %), 4 — 14 (6,7 %), 5 — 2 (0,95 %). 16 (7,6 %) женщин имели желудочковую бигеминию, 14 (6,7 %) — тригеминию и 2 (0,9 %) желудочковую квадригеминию.

Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии (СВТ) диагностированы у 40 (19,0 %) женщин, 3 (1,4 %) имели пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), 3 (1,4 %) — пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ), 2 (0,9 %) — периоды асистолии. Постоянную форму ФП имели 2 (0,9 %) пациенток.

Блокады синоатриальные (С/А) и атриовентрикулярные (А/В) выявлены у 19 (9,1 %) женщин: С/А блокада 1 ст. — 1 (0,5 %), С/А блокада 2 ст. переходящая — 4 (1,9 %), С/А блокада 3 ст. переходящая — 1 (0,5 %); А/В блокада 1 ст. — 4 (1,9 %), переходящие А/В блокада 1 ст. — 6 (2,9 %) и А/В блокада 2 ст. (тип Мейбитц 1) — 3 (1,4 %).

Блокады ножек пучка Гиса обнаружены у 7 (3,3 %) пациенток: полная блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ) — 3 (1,4 %), полная блокада правой ножки пучка Гиса (ПНПГ) — 1 (0,5 %), переходящая блокада ЛНПГ — 2 (0,9 %), переходящая блокада ПНПГ — 1 (0,5 %).

Синусовая тахикардия (СТ) отмечена у 107 (50,9 %) пациенток, синусовая брадикардия (СБ) — у 50 (23,8 %), синусовая аритмия — у 7 (3,3 %) женщин; ускоренный предсердный ритм выявлен у 7 (3,3 %), миграция водителя ритма — у 5 (2,4 %), синдром слабости синусового узла — у 1 (0,5 %) (рисунок 1).

Таблица 1

ОШ развития ЖЭ при ССЗ у женщин в климактерии

Заболевания	ОШ (ДИ 95 %)
АГ	0,86 (0,35+2,14)
ИБС	2,75 (1,57+4,83)
ХСН	2,60 (1,46+4,63)
ИМ	8,03 (1,03+66,8)
ИМ+МИ	3,29 (1,05+10,34)

Таблица 2

ОШ развития ЖЭ при сопутствующей патологии

Заболевания	ОШ (ДИ 95 %)	P
Язвенная болезнь	1,13 (0,47+2,71)	0,956
Хронический холецистит	1,33 (0,77+2,33)	0,380
ЖКБ	0,89 (0,49+1,61)	0,810
Холецистэктомия	0,97 (0,46+2,06)	0,914
Хронический панкреатит	1,90 (1,08+3,36)	0,036
Гипотиреоз	1,70 (0,85+3,46)	0,177

Таблица 3

ОШ развития НСР и ишемии у женщин в климактерии с нарушениями углеводного обмена

Нарушения ритма	ОШ (95 %ДИ)
ЖЭ	1,94 (1,08+3,48)
Одиночная ЖЭ	1,80 (1,05+3,38)
ЖЭВГ	2,40 (1,23+4,71)
Полиопная ЖЭ	2,48 (1,17+5,21)
Суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭ)	0,64 (0,28+1,49)
СВТ	0,77 (0,36+1,61)
Синусовая тахикардия	0,83 (0,47+1,47)
Ишемия	0,93 (0,43+1,98)

Каждая пятая пациентка имела ишемию миокарда, причем у 1/3 больных выявлена безболевая форма. В 4,7 % случаев определялись прогностически неблагоприятные нарушения ритма, такие как ФП, ЖТ, периоды асистолии. 21,5 % женщин имели потенциально высокий риск возникновения ЖТ (пациентки с ЖЭ высоких градаций — ЖЭВГ), и, следовательно, риск ВС.

У пациенток с ИБС ( $\chi^2=11,902$ ,  $df=1$ ,  $p=0,000$ ) и ХСН ( $\chi^2=9,862$ ,  $df=1$ ,  $p=0,002$ ) значительно чаще встречалась ЖЭ. Вероятность развития ЖЭ при наличии ИБС повышалась в 2,75 раза, при ХСН — в 2,6 раза, после перенесенных сердечно-сосудистых катастроф — инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ) в 3,3 раза, в частности при ИМ — в 8 раз (таблица 1).

На частоту развития ЖЭ не оказывали влияния: язвенная болезнь, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), холецистэктомия, гипотиреоз. Показано, что ЖЭ чаще имела место у пациенток с хроническим панкреатитом (таблица 2).

АО ассоциировалось со значимым ростом частоты ЖЭ ( $\chi^2=5,022$ ,  $df=1$ ,  $p=0,025$ ), (ОШ=2,18; 95 %ДИ 1,15 — 4,16).

При анализе влияния расстройств углеводного обмена отмечено, что пациентки с НТГ и СД-2 имели достоверно большую частоту ЖЭ в целом — 64 % женщин ( $\chi^2=4,403$ ,  $df=1$ ,  $p=0,036$ ), одиночной ЖЭ — 63 % ( $\chi^2=4,029$ ,  $df=1$ ,  $p=0,045$ ), ЖЭВГ — 31,5 % ( $\chi^2=5,864$ ,  $df=1$ ,  $p=0,015$ ), в частности большую частоту полиопной ЖЭ (ПЖЭ) — 24,7 % ( $\chi^2=4,994$ ,  $df=1$ ,  $p=0,025$ ), а, следовательно, более высокий риск ВС (рисунок 2). Пациентки с верхней границей нормы высокой гликемии натощак (ВГН) из анализа были исключены.

Шансы развития ЖЭ у женщин с нарушениями углеводного обмена возрастали в 1,9 раз, одиночной ЖЭ — 1,8 раза, ЖЭВГ — 2,4 раза, ПЖЭ — 2,5 раза (таблица 3).

Пациентки с нарушениями углеводного обмена и ЖЭ имели значимо большие МТ и ИМТ, большие ОТ и отношение ОТ/ОБ, имели более выраженные обменно-эндокринные симптомы КС и ММИ (таблица 4), а также более высокий уровень глюкозы, ИРИ, ТГ, более низкие значения ЛВП, большие значения индекса Нома (таблица 5). Отсутствовали значимые различия по возрасту, длительности менопаузы, росту, ОБ, по нейровегетативным и психоэмоциональным симптомам КС (таблица 4); пациентки не различались по уров-

ню МК, МНУП, ТТГ, ОХС, ЛНП, ЛОНП, кальция, магния (таблица 5).

## Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют о существенно более высокой, чем ранее было принято считать, частоте ишемии миокарда, НСР и проводимости у женщин в первые 10 лет постменопаузы. Показано, что вне зависимости от возраста у женщин в постменопаузе частота ССЗ выше по сравнению с величиной этого показателя в пременопаузе [16]. Это свидетельствует о том, что прекращение функции яичников и последующее развитие дефицита половых гормонов способствует развитию метаболических и сосудистых изменений, появлению или проявлению латентных факторов риска (ФР) ССЗ [6]. Наступление менопаузы повышает риск развития АГ в ~ 2 раза, что ведет к увеличению частоты ИБС, ХСН [17].

Высокая частота СВЭ и ЖЭ у женщин в постменопаузе могла быть обусловлена наличием АГ, которая была диагностирована у половины пациенток. По данным исследований у женщин в постменопаузе имеет место более высокий уровень систолического АД, пульсового давления, что способствует сердечно-сосудистому ремоделированию и развитию ГЛЖ [6]. По данным исследований экстрасистолическая аритмия определяется у больных АГ достаточно часто. Отмечена определенная корреляция между аритмическим синдромом и клиническим течением АГ. Развитие ГЛЖ у больных АГ может быть самостоятельным аритмогенным фактором, увеличивая частоту и степень тяжести аритмий. ЖЭ чаще находили при наличии ГЛЖ. У больных АГ с ГЛЖ отмечена тенденция к учащению и утяжелению аритмий: экстрасистолия приобретала более стойкий характер, обнаруживались частые, ранние и политопные ЖЭ, обнаружение которых имеет важное прогностическое значение, свидетельствуя о выраженной электрической нестабильности миокарда [18].

В развитии экстрасистолии важную роль играет ХСН, которая была диагностирована более чем у половины женщин. По данным многоцентровых исследований ЖЭ встречается в 80 % случаев при ХСН. НСР у больных с ХСН служит одним из ФР ВС и непосредственной причиной развития и прогрессирования ХСН. Доказана зависимость частоты возникновения “жизнеопасных” аритмий от повышения активности симпатического или угнетения парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (ВНС) [19]. Дополнительным фактором, который может приводить к появлению парной, политопной экстрасистолии, является расширение полости ЛЖ, активирующее имеющиеся эктопические очаги [18].

Установлено, что риск развития ЖЭ увеличивался при наличии АО. После наступления менопаузы ~

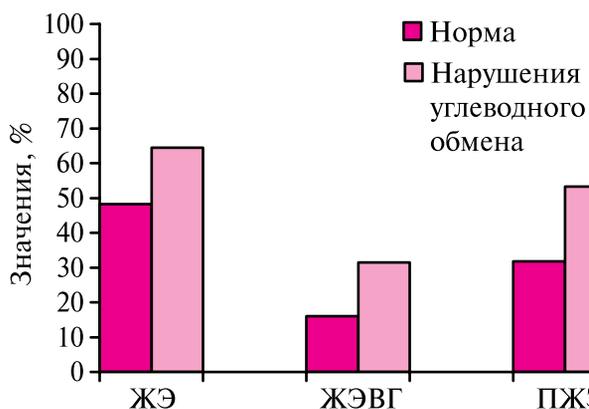


Рис. 2 Частота ЖЭ у пациенток с нарушениями углеводного обмена в климактерии.

у 60 % женщин отмечается увеличение МТ на  $\geq 2,5$ -5 кг. В этот период происходит постепенный переход от гиноидного к андроидному типу распределения жира, т. е. к АО. АО особенно “опасно”, поскольку связано со множеством неблагоприятных метаболических изменений, таких как дислипидемия, ИР, АГ и служит мощным предвестником повышения частоты ССЗ и смертности у женщин [6]. Наиболее характерным сердечно-сосудистым проявлением ожирения (Ож) является ГЛЖ. Вероятность развития ГЛЖ у лиц с нормальной МТ составляет 5,5 %, а у лиц с Ож — 29,9 % [6]. По данным Фремингемского исследования, увеличение ИМТ на каждый 1 кг/м<sup>2</sup> повышает риск ХСН у женщин на 7 %, независимо от других ФР [20].

В постменопаузе происходит постепенное снижение чувствительности тканей к инсулину, что способствует развитию относительной ГИ, увеличению глюкозы в плазме натощак, НТГ и развитию СД-2. ИР считается ключевым признаком менопаузального МС и практически всегда сочетается с АО. ИР способствует развитию АГ вследствие нарушения эндотелиальной функции и дисбаланса вазоактивных медиаторов в сторону повышения секреции вазоконстрикторов, активации СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [21].

По данным Фремингемского исследования, наличие НТГ повышает риск развития СД. При этом именно НТГ является четким предиктором развития СД в ближайшем будущем, ее распространенность намного превышает распространенность СД. В основе развития НТГ и СД лежит ИР. Наличие НТГ увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, а также сердечно-сосудистой и ОС. Доказано, что НТГ по сравнению даже с ВГН повышает смертность более чем в 3 раза [22,23]. В связи с этим в настоящем анализе было принято решение объединить пациенток с НТГ и СД-2 в гр нарушений углеводного обмена.

Выявленная ассоциация нарушений углеводного обмена и развития аритмий соответствует результатам других исследований. МС уже в начальных стадиях ассоциируется с НСР: ЖЭВГ, СВЭ, тахикардиями, дисфункцией синусового узла [24].

Таблица 4

Антропометрические данные и показатели тяжести КС (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Гр. в целом (n=210)	Гр. I С нарушениями углеводного обмена (n=73)	Гр. II Без нарушений углеводного обмена (n=137)	P <sub>1-2</sub>
Возраст, лет	57,0 (54,0+61,0)	58,0 (55,0+62,0)	57,0 (54,0+61,0)	0,106
МТ, кг	77,0 (68,9+86,0)	80,0 (69,5+93,7)	76,0 (66,0+82,0)	0,009
Рост, см	159,0 (155,0+163,0)	159,0(154,0+162,0)	159,0(156,0+163,0)	0,227
ИМТ, (кг/м <sup>2</sup> )	30,3 (26,9+34,4)	32,7 (27,8+35,5)	29,4 (26,2+32,5)	<0,001
ОТ, (см)	95,0 (86,0+103,0)	98,0 (90,0+108,0)	93,0 (85,0+100,0)	<0,001
ОБ, (см)	109,0 (103,0+116,0)	109,0 (103,0+119,0)	109,0 (103,0+115,0)	0,183
ОТ/ОБ	0,86 (0,82+0,91)	0,89 (0,84+0,95)	0,85 (0,81+0,89)	<0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	16,0 (11,0+20,0)	16,0 (13,0+21,0)	15,5 (10,5+20,0)	0,286
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	8,0 (6,0+10,0)	9,0 (7,0+11,5)	7,0 (5,0+9,0)	<0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	10,0 (6,0+14,0)	11,0 (8,0+15,0)	9,5 (6,0+14,0)	0,072
ММИ, баллы	33,0 (26,0+43,0)	35,0 (30,0+47,0)	32,0 (24,0+42,0)	0,008
Длительность менопаузы, лет	7,9 (3,0+12,0)	9,0 (3,0+13,5)	7,1 (3,0+11,2)	0,301

Таблица 5

Биохимические показатели (Ме, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Гр. в целом (n=210)	Гр. I С нарушениями углеводного обмена (n=73)	Гр. II Без нарушений углеводного обмена (n=137)	P <sub>1-2</sub>
Глюкоза, (ммоль/л)	5,7 (5,2+6,5)	6,9 (5,7+8,2)	5,4 (5,0+5,9)	<0,001
Инсулин, (мкЕд/мл)	9,4 (6,0+15,2)	13,0 (6,9+17,1)	7,6 (5,0+13,8)	0,005
МНУП, (пг/мл)	40,4 (19,9+75,3)	40,3 (23,7+61,0)	39,8 (9,4+81,0)	0,979
МК, (ммоль/л)	281,0 (223,0+342,0)	307,3 (262,2+356,0)	277,0 (216,4+328,0)	0,053
ОХС, (ммоль/л)	5,9 (5,1+6,6)	5,9 (5,2+6,6)	6,0 (5,1+6,6)	0,713
ЛВП, (ммоль/л)	1,4 (1,2+1,7)	1,4 (1,1+1,6)	1,5 (1,2+1,7)	0,042
ТГ, (ммоль/л)	1,5 (0,9+1,9)	1,7 (1,1+2,5)	1,3 (0,9+1,8)	0,004
ЛНП, (ммоль/л)	3,7 (3,0+4,4)	3,7 (2,8+4,3)	3,7 (3,1+4,4)	0,602
ЛОНП, (ммоль/л)	0,77 (0,41+1,05)	0,77 (0,41+1,30)	0,68 (0,4+0,98)	0,188
КА	3,1 (2,4+4,0)	3,3 (2,4+4,3)	2,9 (2,3+3,8)	0,105
Кальций, (мкмоль/л)	2,3 (2,1+2,5)	2,3 (2,1+2,4)	2,3 (2,1+2,4)	0,979
Магний, (мкмоль/л)	0,87 (0,80+0,98)	0,86 (0,77+0,97)	0,88 (0,82+1,00)	0,206
ТТГ, (мМЕ/л)	1,9 (1,3+2,9)	1,9 (1,4+2,9)	1,9 (1,2+2,8)	0,252
Индекс Нопа	2,40 (1,37+3,80)	3,35 (1,76+6,21)	1,87 (1,26+3,17)	0,001

Показано, что наличие СД-2 сопровождалось большей частотой ФП, ЖЭВГ; выраженная декомпенсация углеводного обмена — уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) > 8,5 % чаще ассоциировалась с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР), низкие показатели HbA1c (< 7 %) в сочетании с повышенными значениями ИРИ характеризовались частыми проявлениями аритмий по типу СВЭ ФП [25,26]. Даже при отсутствии АГ у больных СД-2 наблюдалось увеличение массы ЛЖ, обусловленное гипертрофией кардиомиоцитов (КМЦ) и ростом интерстициального компонента, т. е. его ремоделированием. Результаты многих исследований свидетельствуют о значительном влиянии ремоделирования сердца на прогноз в отношении становления и прогрессирования ХСН, возникно-

вения аритмий, а также сердечно-сосудистой смертности [27,28]. Косвенным подтверждением обсуждаемой взаимосвязи служит и выявленная ассоциация нарушений ритма именно с хроническим панкреатитом, но не с другими заболеваниями внутренних органов.

Установленным фактом является влияние уровня глюкозы в крови при СД на раннее развитие ИБС. Гипергликемия вызывает дисфункцию эндотелия (ДЭ), изменения коагуляционных свойств крови, фиброз миокарда, увеличение его ригидности с нарушением миокардиальной функции, в первую очередь, диастолической, с проявлениями ХСН даже в отсутствие ИБС, АГ [25, 29]. Поражение сердца при СД нередко проявляется в виде аритмического синдрома. Известны случаи ВС у лиц

с СД без признаков ИБС, ассоциированные с urgentными аритмиями, обусловленными дисбалансом ВНС [26].

Высокая частота ишемии миокарда, в т.ч. безболевой, могла быть обусловлена быстро развивающейся у женщин в постменопаузе на фоне эстрогенного дефицита ДЭ и нарушением процессов микроциркуляции в миокарде [30], а также атерогенными сдвигами обмена липидов [6]. В США большинство ВС в результате ИБС произошли у женщин, не предъявлявших до этого никаких жалоб [31].

Высокая частота синусовой тахикардии у женщин в постменопаузе может быть обусловлена повышением активности СНС и первичным снижением тонуса парасимпатической нервной системы [2], наличием Ож; так по мере накопления жировой ткани, ЧСС в покое растет. Увеличение ЧСС способствует нарастанию сердечного выброса, что ведет к развитию диастолической и систолической дисфункции ЛЖ, т. е. к ХСН [32]. Синусовая тахикардия может быть проявлением диабетической автономной нейропатии, на более поздних стадиях которой может развиваться синусовая брадикардия, к которой может приводить жировая инфильтрация клеток синусового узла [33,34].

Таким образом, у женщин в климактерии отмечена высокая частота НСР. Аритмии нередко

протекают бессимптомно, поэтому сведения об их распространенности могут быть заниженными. Относительно невысокий риск госпитализаций по поводу злокачественных желудочковых аритмий объясняется тем, что многие больные просто не доживают до нее [35]. Некоторые из выявленных аритмий могут носить жизнеугрожающий характер и быть предвестниками ВС, что делает актуальным раннее определение в постменопаузе гр повышенного риска.

## Выводы

Все обследованные пациентки находились в достоверной постменопаузе.

НСР и проводимости выявлены у 99,5 % обследованных, при этом у каждой пятой женщины риск ВС был высоким.

ИБС, ХСН и перенесенные сосудистые катастрофы ассоциировались с увеличением вероятности развития ЖЭ в 2,75; 2,6 и в 3,3 раза, соответственно.

Отсутствовала ассоциация развития ЖЭ с язвенной болезнью, хроническим холециститом, холелитиазом, снижением функции щитовидной железы.

Повышенный риск развития ЖЭ, ЖЭВГ, ПЖЭ в постменопаузе ассоциировался с нарушениями углеводного обмена, АО и хроническим панкреатитом.

## Литература

1. АНА Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Scientific Statement. Circulation 2004; 109: 672-93.
2. Здоровье женщин и менопауза. Пер. с англ. М. ГЭОТАР-МЕД 2004.
3. Сметник В.П., Кулаков В.И. (ред.). Руководство по климактерии. М.: Медицинское информационное агентство 2001; 685 с.
4. Караченцев А.Н., Тюлькина Е.Е. Коррекция нарушений сердечного ритма у женщин в пери- и постменопаузе: к антиаритмической активности заместительных эстрогенов. Клин фармаколог тер 2003; 12 (4): 91-6.
5. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика 2002; 128 с.
6. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов. РЖЖ 2008; 4(72): 40-58.
7. Рябыкина Г.В. Методические рекомендации по практическому использованию холтеровского мониторирования ЭКГ. Часть II. Ритм сердца по данным холтеровского мониторирования у здоровых лиц. Нарушения ритма сердца: суправентрикулярные и желудочковые аритмии. Кардиология 2002; 8: 76-86.
8. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: ИД "Медпрактика-М" 2005; 224 с.
9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. ВНОК, Москва 2008; 20-56.
10. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. ВНОК, Москва 2008; 60-112.
11. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. ВНОК, Москва 2008; 146-221.
12. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab Care 1999; 23 (1): S4-16.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации. Всероссийское научное общество кардиологов. ВНОК, Москва 2008; 330-54.
14. Frederickson D, Levy R, Lees R. Fat transport in lipoprotein — an integrated approach to mechanisms and disorders. N Engl J Med 1967; 267: 148-56.
15. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор). Тер архив 2004; 10: 58-62.
16. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, et. al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol 1992; 2: 23-8.
17. Изможерова Н.В., Попов А.А., Андреев А.Н. и др. Частота артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваний у женщин в климактерическом периоде. Кардиоваск тер профил 2008; 7(2): 28-31.
18. Сарапульцев П.А., Баландина Е.А., Гришина А.А. и др. Нарушения сердечного ритма при артериальной гипертензии. Урал мед обозр 2001; 2 (33): 58-60.
19. Нестерова И.В., Лясникова Е.А., Ситникова М.Ю.

- Возможности и ограничения применения метопролола и небиволола в лечении нарушений ритма сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиоваск тер профил 2003; 2 (1): 52-8.
20. Hubert NB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease. A 26 year follow up of participants in the Framingham heart study. Circulation 1983; 67: 968-77.
  21. Метельская В.А. Синдром инсулинорезистентности: почему его называют метаболическим? Кардиоваск тер профил 2003; 2 (4): 16-9.
  22. Saydah SH, Miret M, Sung J, et al. Postchallenge hyperglycaemia and mortality in a national sample of U.S. adults. Diabetes Care 2001; 24: 1397-402.
  23. Метаболический синдром. Пособие для терапевтов и кардиологов. / Под редакцией академика РАМН, профессора Е.И. Соколова. Москва: РКИ Соверо пресс 2005; 48 с.
  24. Проворотов В.М., Глуховский М.Л. Расстройства ритма и проводимости у пациентов с начальными стадиями метаболического синдрома. Клиническая медицина 2009; 7: 26-8.
  25. Стронгин Л.Г., Корнева К.Г., Панова Е.И. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2005; 11: 46-9.
  26. Панова Е.И., Корнева К.Г. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая медицина 2006; 7: 21-4.
  27. Джанашия П.Х., Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертонией. РЖЖ 2008; 6 (74): 10-3.
  28. Начкина Э.И. Ремоделирование сердца у больных артериальной гипертонией без нарушений углеводного обмена и при сочетании с сахарным диабетом 2 типа. Клиническая медицина 2009; 8 (2): 39-45.
  29. Reusch EB. Diabetes, microvascular complications and cardiovascular complications: what is about glucose? J Clin Invest 2003; 7: 986-8.
  30. Quyyumi AA. Women and ischemic heart study: pathophysiologic implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study and future research steps. JACC 2006; 47(3 Suppl): 66-71.
  31. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2007; 115: 69-171.
  32. Александров Ан.А, Кухаренко С.С. Миокардиальные проблемы ожирения. РЖЖ 2006; 2 (58): 11-7.
  33. Торшхоева Х.М., Ибрагимова Л.М., Зотова С.А. и др. Диагностика и лечение диабетической автономной нейропатии. Леч врач 2005; 5: 63-8.
  34. Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Покровская А.Е. и др. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваск тер профил 2008; 7(2): 91-7.
  35. Carnethon M, Golden SH, Folsom AR, et al. Prospective investigation of autonomic nervous system function and the development of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk In Communities study, 1987-1998. Circulation 2003; 107: 2190-5.

Поступила 11/03-2010

## Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп в аспекте профилактики ангиопатий

Г.Г. Петрик\*, С.А. Павлищук

Кубанский государственный медицинский университет. Краснодар, Россия

## Hemostasis effects of various glucose-lowering medications and angiopathy prevention

G.G. Petrik\*, S.A. Pavlishchuk

Kuban State Medical University. Krasnodar, Russia

**Цель.** Оценить гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов (ССП) различных групп (гр.) (производные сульфаниламидов, бигуаниды, инсулин) в аспекте прогрессирования микро- и макроангиопатий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) за 5-летний период.

**Материал и методы.** В исследование включены 72 пациента с СД-2 (47 женщин и 25 мужчин, медиана возраста — 54,0 (49,0; 59,0) лет с длительностью заболевания — 4,0 (0,5; 8,0) года на протяжении 5 лет осуществляющих постоянный прием одного из ССП: глибенкламид, гликлазид, метформин, инсулин или комбинацию глибенкламида + метформина.

**Результаты.** ССП различных гр. обладают неоднотипными влияниями на тромбоцитарную активность. У получающих гликлазид отмечено снижение интенсивности агрегационной активности по отношению к принимающим глибенкламид и инсулин. В гр. метформина агрегационная активность и способность тромбоцитов к дезагрегации достоверно не различаются с использующими гликлазид. При этом выраженность прогрессирования ангиопатий при СД-2 за 5-летний период зависит от ССП — формирование микроангиопатий минимально выражено у пациентов, принимающих метформин, максимально — на фоне приема глибенкламида. Наименьшая интенсивность прогрессирования макрососудистых поражений отмечена у получающих метформин и гликлазид, наибольшая — глибенкламид.

**Заключение.** Компенсация параметров углеводного и липидного обменов не является единственным условием предотвращения сосудистых поражений. В основе профилактики ангиопатий должно лежать комплексное воздействие, направленное на поддержание полного метаболического и гемостазиологического балансов. Наличие протективных эффектов у метформина в отношении микро- и макроангиопатий, а у гликлазида в отношении формирования макрососудистых нарушений и отсутствие таковых у глибенкламида определяет необходимость учета плейотропных эффектов ССП.

**Ключевые слова:** диабетические ангиопатии, гемостаз, глибенкламид, гликлазид, инсулин, метформин.

**Aim.** To assess hemostasis effects of various glucose-lowering medications (GLM), such as sulphanilamides, biguanides, and insulin, in regard to micro- and microangiopathy progression over 5 years in patients with Type 2 diabetes mellitus (DM-2).

**Material and methods.** The study included 72 patients with DM-2 (47 women, 25 men; median age 54,0 years (49,0-59,0 years); mean DM-2 duration 4,0 years (0,5-8,0 years)), receiving one of the following GLMs for 5 years: glibenclamide, gliclazide, metformin, insulin, or the combination of glibenclamide and metformin.

**Results.** Various GLMs had different effects on platelet activity. In the gliclazide group, aggregant activity was decreased, compared to the glibenclamide and insulin groups. In the metformin group, aggregant activity and platelet disaggregation were similar to that in the gliclazide group. The microangiopathy progression over 5 years was related to GLM therapy, being minimal in the DM-2 patients receiving metformin, and maximal among participants administered glibenclamide. The microangiopathy progression was minimal in the metformin and gliclazide groups, and maximal — in the glibenclamide group.

**Conclusion.** Carbohydrate and lipid metabolism compensation is not the only condition of angiopathy prevention. The latter should be based on the complex intervention, aimed at the complete metabolic compensation and

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: pgg@mail.ru

Тел.: 8-918-011-48-36,

(8612) 52-73-93, 55-40-09.

[Петрик Г.Г. (\*контактное лицо) — доцент кафедры терапии № 1 ФПК и ППС, Павлищук С.А. — зав.кафедрой терапии].

hemostasis balance. The need for taking pleiotropic activity of specific agents into consideration when choosing GLM therapy is emphasized by protective effects of metformin (micro- and microangiopathy prevention) and gliclazide (microangiopathy prevention), but not glibenclamide.

**Key words:** Diabetic angiopathy, hemostasis, glibenclamide, gliclazide, insulin, metformin.

Современная концепция фармакологической коррекции сахарного диабета 2 типа (СД-2), базируется на представлении о возможности изменения клинической манифестации СД-2 и снижения риска сосудистых осложнений посредством устранения углеводного и липидного дисбалансов. Между тем, сопоставление влияний различных терапевтических стратегий на развитие сердечно-сосудистых заболеваний и смертность больных СД-2 [1-3] обнаружило способность интенсивного контроля гликемии по сравнению со стандартным лечением достоверно снижать риск микрососудистых осложнений, но не макрососудистых событий и сердечно-сосудистой смерти на 5-6 годах терапии. Полученные в недавно завершившейся гиполлипидемической части исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [4] результаты не подтверждают обоснованность сочетанной терапии фенофибратом и симвастатином с целью снижения риска развития ССЗ у большинства больных СД-2. Отсутствие достоверного снижения макрососудистого риска при строгом гликемическом и липидемическом контроле в названных исследованиях может быть связано с присущим СД широким спектром трансформирующих влияний не только метаболического, но гемостазиологического плана [5,6]. Поэтому целью настоящего исследования явилась оценка гемостазиологических эффектов сахароснижающих препаратов (ССП) различных групп (гр.): производные сульфонилмочевины, бигуаниды, инсулин, в аспекте прогрессирования микро- и макроангиопатий у пациентов с СД-2 за 5-летний период.

## Материал и методы

В исследование включены 72 пациента с СД 2 (47 женщин и 25 мужчин, медиана возраста — 54,0 (49,0; 59,0) лет с длительностью заболевания — 4,0 (0,5; 8,0) года, не получающих гиполлипидемическую, антиагрегантную и/или антикоагулянтную терапию. Формирование гр. осуществляли в зависимости от проводимой сахароснижающей терапии (ССТ) при условии, что продолжительность использования перорального ССП или инсулина к началу исследования превысила 3 мес. и сохранялась на протяжении последующих 5 лет. В I гр. вошли пациенты, принимающие только метформин 1018±425 мг/сут., во II и III -производные сульфонилмочевины — глибенкламид 10±3,7 мг/сут. и гликлазид 70±25 мг/сут., в IV — метформин (400 мг) + глибенкламид (2,5 мг) — 3±1 табл./сут., в V гр. — инсулинотерапия 48±18 Ед/с. Длительность наблюдения за пациентами составила 5 лет. Наличие и определение выраженности ангиопатий осуществляли в соответствии с рекомендациями ФГУ ЭНЦ [7]. В процессе анализа макрососудистых поражений верифицировали наличие ишемической

болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной недостаточности, хронических облитерирующих поражений сосудов нижних конечностей. В подавляющем большинстве случаев выраженность микроангиопатий не превышала вторую стадию (стд). Клиническая характеристика обследуемого контингента представлена в таблице 1.

Гемограмму и суточную протеинурию (ПУ<sub>24</sub>) исследовали на анализаторе ADVIA 1200 (Bayer); биохимические показатели, в т.ч. общий холестерин (ОХС) и в составе липопротеидов отдельных классов — низкой плотности (ХС ЛНП), высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ), гликированный гемоглобин (HbA1c) на ADVIA 1650 (Bayer), разгон белковых фракций осуществляли электрофоретическим методом на приборе HYDRASIS (Sebia, Франция), микроальбуминурию (МАУ) исследовали на мочевом анализаторе Clintek status (Bayer) и при помощи Micral-test (Roche). Показатели биохимической коагулограммы изучали с помощью анализатора гемокоагуляции ACL-7000 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), содержание фибриногена. Для выявления растворимых фибринмономерных комплексов (РФМК) использовали ортофенантролиновый тест. Агрегационную активность кровяных пластинок (ААКП) исследовали турбидиметрическим методом на агрегометре AP 2110 (Беларусь). В качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат (“Технология-стандарт”, Россия), в конечной концентрации 1,25 мкг/мл (АДФ1,25).

Статистический анализ данных выполнен с использованием пакета программ STATISTICA (StatSoft, версия 6.1, USA). При описании полученных результатов использовались медиана, верхний и нижний квартили (Ме (25; 75), где Ме — медиана, 25 и 75 — 1-й и 3-й квартили) со сравнением средних рангов для всех гр. Для выявления связей между сопоставляемыми показателями использовалась статистика гамма. При оценке достоверности различий между двумя гр в случае количественных показателей применяли ранговый критерий Манна-Уитни, множественное сравнение гр осуществлялось методом Краскела-Уоллиса. Взаимосвязи между качественными переменными исследовали с помощью таблиц сопряженности ( $\chi^2$  Пирсона). Кумулятивную долю выживших в зависимости от проводимой терапии рассчитывали методом множительных оценок Каплана-Мейера. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

## Результаты

Анализ прогрессирования ангиопатий в зависимости от проводимой ССТ обнаружил наименьшее прогрессирование микроангиопатий в гр. пациентов, принимающих метформин, наибольшее — глибенкламид ( $\chi^2=12,4$   $p<0,001$  при сопоставлении скорости формирования ретинопатии

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых контингентов в зависимости от характера лечения, Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Метформин n=8	II гр. Глибенкламид n=15	III гр. Гликлазид n=14	IV гр. Метформин+ Глибенкламид n=12	V гр. Инсулин n=23
Возраст, годы	53 (46,0;56,0)	56 (53; 60)	52 (46;57)	57 (53; 66)	54 (49; 60)
Женский пол	6	10	10	9	15
Стаж болезни, годы	4,0 (0,8; 7,0)	6,0 (2; 9,0)	3,5 (0,5; 5,0)	7,0 (3,0; 12,0)	4,5 (0,8; 7,0)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33 (31;36)	29 (28; 31)	28 (24; 32)	30 (28;34)	30 (25; 32)
Диабетическая нефропатия					
Нет	5/1	5/3	7/4	3/1	7/4
I стд.	2/1	7/2	6/-	6/4	13/2
II стд.	1/1	2/0	1/-	3/1	3/2
III стд.	-/-	1/1	-/-	-/-	-/-
Ангиоретинопатия					
нет	4/1	2/-	4/2	2/-	3/2
I стд.	2/-	9/8	9/2	5/4	14/5
II стд.	2/-	3/-	1/1	4/1	6/2
III стд.	-/-	1/1	-/-	1/1	-/-
Стенокардия					
Случаев исходно	1	4	3	3	5
Повышение ФК или новых случаев через 5 лет	2	6	3	6	5
Перенесенный ИМ	-	2	-	1	-
Случаев исходно	-	2	-	4	1
Новых случаев через 5 лет	-	2	-	-	-
Ампутаций н/конечностей через 5 лет	-	-	-	-	-

Примечание: число случаев: исходно/утяжелений; ИМТ — индекс массы тела; стд — стадия.

и  $\chi^2=5,32$   $p<0,05$  — нефропатии по отношению к метформину). Скорость прогрессирования микрососудистых поражений у пациентов, принимающих гликлазид, инсулин, глибомет и комбинации инсулина с глибенкламидом занимала промежуточный характер и значимых различий с гр., использующими метформин и глибенкламид, не обнаружила. При этом корреляционные связи в парах прогрессирование микроангиопатий — параметры метаболизма и гемостаза в гр. метформина отсутствовали, тогда как у принимающих глибенкламид имелись тесные связи между прогрессированием ретинопатии и АЧТВ, числом тромбоцитов, показателем тромбокрита, способностью к дезагрегации ( $r=-0,59$   $p=0,03$ ;  $r=0,66$   $p=0,01$ ;  $r=0,59$   $p=0,03$ ;

$r=1,0$   $p=0,03$  соответственно), нефропатии с АЧТВ ( $r=-0,54$   $p=0,04$ ), параметрами агрегации (площадь —  $r=0,68$   $p=0,01$ ; степень —  $r=0,54$   $p=0,04$ ; скорость агрегации —  $r=0,82$   $p<0,001$ , дезагрегация —  $r=1,0$   $p=0,01$ ; интенсивность реакций выброса —  $r=0,65$   $p=0,03$ ).

Прогрессирование нелетальных макрососудистых поражений значимо ниже у пациентов принимающих метформин, гликлазид и инсулин по сравнению с использующими глибенкламид, а также фиксированное сочетание глибенкламида с метформином (таблица 2).

Анализ летальных исходов в зависимости от фармакотерапии выявил, что из 8 смертей, произошедших за 5-летний период — 5 пациентов

Таблица 2

Значимость различий 5-летнего прогрессирования макрососудистых поражений в зависимости от характера ССТ ( $\chi^2$  Пирсона)

	Метформин	Гликлазид	Инсулин	Глибенкламид	Глибенкламид+метформин
Метформин	-	$p>0,05$	$p>0,05$	$\chi^2=3,8$ $p<0,05$	$\chi^2=6,8$ $p<0,01$
Гликлазид	$p>0,05$	-	$p>0,05$	$\chi^2=6,0$ $p<0,05$	$\chi^2=11,0$ $p<0,001$
Инсулин	$p>0,05$	$p>0,05$	-	$\chi^2=6,2$ $p<0,05$	$\chi^2=10,3$ $p<0,01$
Глибенкламид	$\chi^2=3,8$ $p<0,05$	$\chi^2=6,0$ $p<0,05$	$\chi^2=6,2$ $p<0,05$	-	$p>0,05$
Глибенкламид+метформин	$\chi^2=6,8$ $p<0,01$	$\chi^2=11,0$ $p<0,001$	$\chi^2=10,3$ $p<0,01$	$p>0,05$	-

**Таблица 3**

Биохимические параметры обследуемых контингентов в зависимости от характера лечения, Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Метформин n=8	II гр. Глибенкламид n=15	III гр. Гликлазид n=14	IV гр. Метформин+ Глибенкламид n=12	V гр. Инсулин n=23
<b>Биохимические показатели</b>					
Глюкоза, ммоль/л	6,8 (6,5;8,6)	8,1 (7,4;10,3)	7,8 (6,7;9,0)	8,6 (8,0;9,8)	9,0 (7,4;11,8)
HbA1c, %	10,5 (7,4;10,7)	11,8 (10,0; 13,5)	11,1 (9,9;11,9)	9,7 (9,6;12,4)	12,0 (10,1; 14,4)
ОХС, ммоль/л	5,5 (4,2; 6,7)	6,7 (5,6; 8,3)	6,3 (5,7; 7,2)	6,7 (6,2;7,4)	5,6 (5,0; 6,7)
ЛНП, ммоль/л	4,2 (2,9; 5,7)	5,0 (4,6;6,5)	4,9 (3,5;6,7)	4,8 (3,9; 5,8)	3,8 (2,6; 5,9)
ЛВП, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,2)	1,3 (1,1; 1,4)	1,1 (0,9; 1,5)
ТГ, ммоль/л	2,0 (1,0; 2,1)	2,0 (1,8; 2,7)	1,8 (1,2; 2,5)	2,0 (1,4; 2,4)	1,8 (1,3; 2,9)
<b>Коагулограмма</b>					
АЧТВ, с	29,4 (27,5; 34,9)	31,0 (27,0; 37,0)	33,5 (29,1; 35,8)	34,0 (28,4; 37,0)	29,8 (28,4; 33,3)
Фибриноген, г/л	4,2 (3,9; 5,4)	4,2 (4,0; 5,3)	4,5 (3,5; 5,4)	5,0 (4,0; 6,4)	4,3 (4,0; 5,0)
РФМК, мг/дл	4,3 (4,0; 4,5)	4,3(4,0; 5,5)	4,8 (4,0; 6,8)	4,8 (4,0; 6,0)	4,0 (4,0; 5,5)
МНО	0,9 (0,8; 0,9)	0,8 (0,8; 0,9)	0,9 (0,8; 0,9)	0,9 (0,9; 0,9)	1,0 (0,9; 1,0)

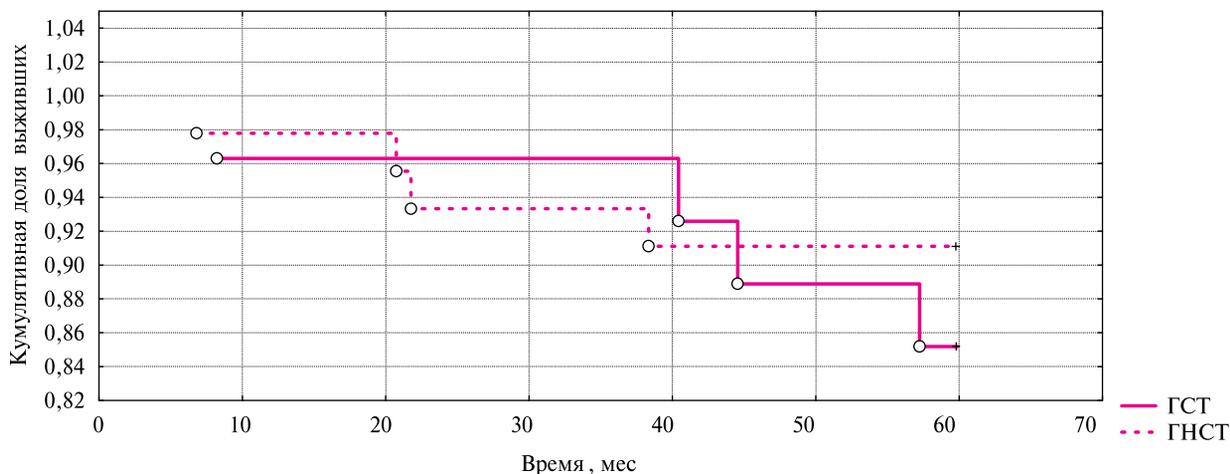
Примечание: МНО — международное, нормализованное отношение.

получали глибенкламид-содержащую терапию, 3 смерти зарегистрировано в гр. инсулина (рисунок 1).

Среди получавших метформин и гликлазид в настоящем исследовании смертей не было.

Сопоставление биохимических и гемостазиологических параметров значимых различий в показателях метаболизма и коагуляционного гемостаза в анализируемых гр. не выявило (таблица 3). В тромбодинамических характеристиках у принимающих таблетированные ССП имелись существенные особенности. В гр. получающих гликлазид (таблица 4) отмечено снижение интенсивности агрегационной активности по отношению к принимающим глибенкламид, инсулин, глибенкламид с метформином, а число случаев дезагрегации было сопоставимо с гр. здоровых ( $\chi^2=0,01$   $p=0,09$ ). В гр. метформина агрегационная активность и способность к дезагрегации кровяных пластинок достоверно не различалась с пациентами принимающими гликлазид ( $\chi^2=0,04$

$p>0,05$ ). По данным корреляционного анализа кооперации между прогрессированием макросудистых поражений и параметрами гемостаза у пациентов, принимающих метформин и гликлазид, не обнаружены. В гр. принимающих глибенкламид прогрессирование нелетальных макроангиопатий обнаружило тесные кооперации прямой направленности — с концентрацией ХС ЛНП ( $r=0,56$   $p=0,04$ ), Кр ( $r=0,79$   $p=0,005$ ) и обратные — с концентрацией альбумина ( $r=-0,59$   $p=0,03$ ), показателем тромбокрита ( $r=-0,64$   $p=0,01$ ), средним объемом тромбоцитов ( $r=-0,81$   $p=0,000$ ). В гр. принимающих фиксированную комбинацию глибенкламид+метформин прогрессирование макроангиопатий коррелировало с концентрацией ХС ЛВП ( $r=-0,68$   $p=0,03$ ), концентрацией общего белка ( $r=0,93$   $p=0,004$ ),  $\alpha_1$ -глобулинов ( $r=0,64$   $p=0,04$ ), АЧТВ ( $r=0,71$   $p=0,009$ ), числом кровяных пластинок ( $r=-0,60$   $p=0,05$ ) и скоростью агрегации ( $r=-0,60$   $p=0,05$ ).



Примечание: ГНСТ — глибенкламид-несодержащая терапия, ГСТ — глибенкламид-содержащая терапия.

Рис. 1 Кумулятивная доля выживших (кривые Каплан-Мейера) в зависимости от проводимой ССТ.

Агрегационная активность кровяных пластинок при СД-2 в зависимости от характера лечения, Ме (25; 75)

Показатель	I гр. Метформин n=8	II гр. Глибенкламид n=15	III гр. Гликлазид n=14	IV гр. Метформин+ Глибенкламид n=12	V гр. Инсулин n=23
Площадь, см <sup>2</sup>	22,9 (9,8; 29,5)	32,5 (23; 42)3	9,9 (6,2;19,0)2,4,5	21,7 (16,5; 46,5)3	26,0 (20,0; 39,6)3
Ст. агрегации, %	31,6 (16,9;43,2)	33,2 (19,7; 60,9)3	20,5 (8,7;27,4)2,4,5	36,3 (23,2; 58,6)3	34,2 (17,3;44,3)3
Ск. за 30 сек %/мин	37,8 (23,0; 48,5)3	24,8 (16,0; 44,2)	22,0 (14,4;28,8)1	25,2 (19,2; 50,4)	29,8 (18,2;39,6)
Число случаев деагрегации и межгрупповые различия	6 $\chi^2$ 1-2 =6,7 p<0,01 $\chi^2$ 1-3 =0,04 p>0,05 $\chi^2$ 1-4 =6,8 p<0,01 $\chi^2$ 1-5 =3,12 p>0,05	3 $\chi^2$ 2-3 =10,5 p<0,001 $\chi^2$ 2-4 =0,64 p>0,05 $\chi^2$ 2-5 =1,67 p>0,05	11 $\chi^2$ 3-4 =7,2 p<0,01 $\chi^2$ 3-5 =5,29 p<0,05	3 $\chi^2$ 4-5 =0,67 p>0,05	9

## Обсуждение

Согласно полученным данным выраженность прогрессирующей ангиопатии при СД-2 зависит от характера проводимой фармакотерапии и наличия плейотропных эффектов используемых препаратов. Наименьшая выраженность прогрессирующей микро- и макрососудистых поражений отмечена у пациентов, принимающих метформин, что может быть связано не только со специфическим влиянием по преодолению инсулинорезистентности (ИР) посредством увеличения синтеза глюкозных транспортеров в клетке и способностью к снижению интенсивности неферментативного гликозилирования, но и гиполипидемическим, антиокислительным и антифибринолитическим эффектами [8-11]. Согласно данным препарат существенно не влияет на первую фазу агрегации тромбоцитов, но восстанавливает способность пластинок к деагрегации. Такое сочетание свидетельствует о предупреждающем реакцию пластинкового выброса действии метформина. Стабильность у принимающих метформин первой фазы агрегации можно расценить как сохранность эндотелиально-поддерживающей функции кровяных пластинок. Протективные макроангиопатические свойства продемонстрировал гликлазид. Данный эффект описан в литературе и может быть связан с наличием антиагрегационных и фибринолитических свойств, кроме того имеются сведения о его способности предотвращать эндотелиальную дисфункцию и пристеночное тромбообразование [12-14]. Согласно имеющимся литературным сведениям и опубликованным ранее данным [12,15] гликлазид действует на агрегационную активность

подобно ацетилсалициловой кислоте: достоверно снижает ст, скорость и интегральный показатель — площадь агрегации. При этом так же как метформин сохраняет способность к деагрегации. Вероятно, именно этот эффект обеспечивает протективные свойства гликлазида в отношении макроангиопатий. Среди пациентов использующих глибенкламид, расценивающийся как “золотой стандарт” ССТ, отмечен максимальный риск не только микро- и макрососудистых поражений, но и наибольшее число летальных исходов. Согласно литературным сведениям глибенкламид не влияет на параметры липидного обмена, а по отдельным публикациям нарушает липидный состав крови [16]. По результатам исследования глибенкламид не влияет на процессы агрегации, но максимально по отношению к действию других исследуемых препаратов уменьшает процесс деагрегации не только при монотерапии, но и ее сочетании с метформином.

## Заключение

Компенсация параметров углеводного и липидного обменов не является единственным условием предотвращения развития микро- и макрососудистых поражений. В основе профилактики ангиопатий должно лежать комплексное воздействие, направленное на нормализацию всех измененных параметров метаболизма и гемостаза. Наличие протективных эффектов у метформина в отношении микро- и макроангиопатий, а у гликлазида в отношении формирования макрососудистых нарушений и отсутствие таковых у глибенкламида определяет необходимость учета плейотропных эффектов при ССТ.

## Литература

1. The ADVANCE Collaborative Group. Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-59.
3. William D, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-39.
4. ACCORD Study Group. Effect of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563-74.
5. Erem C, Nacihasano lu A, Celik S, et al. Coagulation and fibrinolysis parameters in type 2 diabetic patients with and without diabetic vascular complications. *Med Princ Pract* 2005; 14: 22-30.
6. Michelson A. Platelets. Second Edition. Academic Press 2007: 697-713.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (Издание четвертое) / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Москва 2009; 103 с.
8. Недосугова Л.В., Ланкин В.З., Резник С.М. и др. Влияние метформина на выраженность окислительного стресса у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Пробл эндокринологии* 2007; 1: 3-7.
9. Hundal HS, Ramlal T, Reyes R, et al. Cellular mechanism of metformin action involves glucosetransporter translocation from an intracellular pool to the plasma membrane in L6 muscle cells. *Endocrinol* 1992; 131:1165-73.
10. Tanaka Y, Imamoto H, Onuma T. Inhibitory effect of metformin on formation of advanced glycation end products. *Curr Ther Res* 1997; 58: 693-7.
11. Gin H, Roudaut MF, Vergnot V, et al. Effect of metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients. *Diab & Metabol* 2003; 29: 505-8.
12. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений. М.: Медицина 2005; 168-72.
13. Vallejo S, Angulo J, Peiry C, et al. Correction of glycosylated oxyhaemoglobin-induced impairment of endothelium-dependent vasodilatation by gliclazide. *J Diab Complic* 2000; 14: 207-14.
14. Iton M, Omi H, Okouchi M, et al. The mechanisms of inhibitory actions of gliclazide on neutrophils-endothelial cells adhesion and surface expression of endothelial adhesion molecules mediated by a high glucose concentrations. *J Diab Complic* 2003; 17: 22-6.
15. Петрик Г.Г., Павлищук С.А. Гемостазиологические эффекты сахароснижающих препаратов различных групп при сахарном диабете 2 типа. *Кардиоваск тер профил* 2010; 2: 48-53.
16. Максумова М.А., Сабенин И.А., Балаболкин М.И., Орехов Н.А. Атерогенные свойства пероральных сахароснижающих препаратов — производных сульфонилмочевины. *Пробл эндокринологии* 1994; 3: 8-10.

Поступила 14/02-2011

## Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

С.Н. Толстов<sup>1\*</sup>, В.Б. Мычка<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский государственный медицинский институт Росздрава. Саратов, Россия; <sup>2</sup>Институт клинической кардиологии им. А.А.Мясникова ФГУ РКНПК. Москва, Россия

## Metabolic (cytoprotective) therapy of menopausal disturbances

S.N. Tolstov<sup>1\*</sup>, V.B. Mychka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical Institute. Saratov, Russia; <sup>2</sup>A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

Представлен современный взгляд на сердечно-сосудистые аспекты менопаузы и возможности метаболической терапии мельдонием (Милдронат®) менопаузальных нарушений. Рассмотрена роль эстрогенного дефицита у женщин переходного периода в развитии климактерических нарушений, изложены основные механизмы развития менопаузального метаболического синдрома (МС), особенности формирования артериальной гипертонии, эндотелиальной дисфункции. Приведены данные клинического применения Милдроната® в профилактике ССЗ. Широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода диктует необходимость комплексной терапии этих нарушений. Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование корректора метаболизма – препарата Милдронат®.

**Ключевые слова:** менопауза, менопаузальный метаболический синдром, артериальная гипертония, метаболическая терапия, милдронат. Метаболическая (цитопротективная) терапия менопаузальных расстройств

The paper presents modern views on cardiovascular aspects of menopause and metabolic therapy of menopausal disturbances with meldonium (Mildronate®). The role of estrogen deficiency in climacteric disturbance development, key pathogenetic mechanisms of menopausal metabolic syndrome (MS), and relevant features of arterial hypertension and endothelial dysfunction development are discussed. The data on Mildronate® clinical use for cardiovascular prevention are summarized. The wide prevalence and multiple clinical manifestations of menopausal disturbances point to the need for their complex therapy. Mildronate® therapy is a new approach for systemic correction of metabolic disturbances in women with climacteric symptoms and menopausal MS.

**Key words:** Menopause, menopausal metabolic syndrome, arterial hypertension, metabolic therapy, mildronate.

Старение у женщин является физиологическим инсулинорезистентным состоянием. Умеренная степень инсулинорезистентности (ИР) характерна для большинства женщин в постменопаузе. Это связано с тем, что с возрастом происходят изменения углеводного обмена, выражающиеся в нарушении секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы и снижении периферической чувствительности к нему [1].

Современная женщина ~ 1/3 своей жизни проводит в периодах пери- и постменопаузы. По данным ВОЗ, число женщин > 45 лет к 2015г составит ~ 46 %. Вместе с тем, именно в этих периодах жизни женщин возрастает частота соматических заболеваний.

Наряду с общими для мужчин и женщин факторами риска (ФР), такими как наследственный анамнез, пита-

ние, ожирение (Ож), курение, дислипидемия (ДЛП), низкая физическая активность (НФА), сахарный диабет (СД) и артериальная гипертония (АГ), у женщин есть уникальный ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – развитие дефицита эстрогенов в постменопаузе.

Ежегодное увеличение частоты выявления ССЗ напрямую зависит от менопаузального статуса женщины [2]. С наступлением менопаузы риск ССЗ увеличивается независимо от возраста [3].

Несмотря на значительное число исследований, посвященных различным аспектам физиологического старения женщин, эта проблема остается актуальной и в настоящее время. Ее значимость определяется, с одной стороны, наблюдаемым в последнее десятилетие увеличением продолжительности жизни женщин, повышением ее роли

©Коллектив авторов, 2011

E-mail: Tolstovsn@mail.ru;

Тел.: 8-906-149-82-52

[\*Толстов С.Н. (\*контактное лицо) — заведующий кардиологическим отделением, <sup>2</sup>Мычка В.Б. — ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий].

в культурной и политической жизни общества, с другой стороны, высокой частотой распространения таких социально значимых заболеваний, как СД типа 2 (СД-2), ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ и Ож, которые составляют основу менопаузального метаболического синдрома (МС) [4,5].

В течение многих лет внимание врачей разных специальностей привлекала проблема качества жизни (КЖ) у женщин в возрасте климактерия.

Перименопауза — критический период в жизни женщины, который сопровождается многочисленными изменениями во всех системах организма. Этот период характеризуется эндокринологическими и клиническими проявлениями дефицита эстрогенов. Хронологически перименопауза включает в себя период перехода к менопаузе — варибельного по длительности периода, предшествующего непосредственно менопаузе, и характеризующегося изменениями менструального цикла и 2 года после последней самостоятельной менструации. Именно в пери- и постменопаузальном периодах появляется ряд соматических и психических заболеваний, которые существенно сказываются на КЖ и общей ее продолжительности. Если учесть, что климактерий занимает треть жизни женщины, становится очевидной медицинская и социальная значимость проблемы [6,7].

Рецепторы к эстрогенам выявлены практически во всех органах и тканях женского организма, и возникающие климактерические нарушения достаточно разнообразны по своим проявлениям.

Для климактерического синдрома (КС) характерны нейровегетативные, обменно-эндокринные и психоэмоциональные симптомы, которые возникают у 70-80 % женщин на фоне снижения гормональной функции яичников и чаще проявляются в перименопаузе из-за дефицита эстрогенов.

Многочисленные клиничко-физиологические исследования указывают на сложный и многообразный патогенез КС, возникновение которого связано с нарушением адаптационных механизмов и метаболического равновесия в период возрастной перестройки [6].

В патогенезе КС имеют значение изменения в функциональном состоянии гипоталамуса. Для КС характерно повышенная возбудимость гипоталамических центров, дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) с преобладанием гиперсимпатикотонии. Снижение содержания в гипоталамусе дофамина приводит к вегетососудистым реакциям, что проявляется приливами, вегетативными кризами, повышением артериального давления (АД). Ощущение жара является следствием пароксизмальных вегетативных симпатикотонических проявлений, которые сопровождаются нарушениями вазорегулирующей функции эндотелия, спастическим состоянием капилляров и развитием венозного застоя.

Патологический климактерий, являясь предиктором ускоренного старения организма, несет большой риск развития ассоциированных с возрастом заболеваний и требует своевременной патогенетически обоснованной коррекции [6].

Прогрессирующая утрата защитной роли женских половых гормонов обуславливает формирование нарушений в липидном спектре крови, способствует повышению АД, перераспределению жировой ткани с формированием андроида типа Ож, изменению чувствительности

периферических тканей к инсулину, нарушению метаболизма глюкозы, неблагоприятным изменениям в сосудистой стенке с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) и увеличением сосудистой жесткости [3,8-10].

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов: повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II (АП II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АГ II типа I (АГ<sub>1</sub>), развивается дисбаланс между оксидом азота (NO) и АП II, а его влияние на АГ<sub>1</sub> становится более выраженным. Повышение активности РААС является важным механизмом формирования АГ у женщин в постменопаузе. В генезе АГ принимает участие повышение активности симпатической нервной системы (СНС) и ЭД сосудов, являющихся следствием эстрогенного дефицита [11].

Повышение активности СНС вызывает повышение секреции норадреналина и спазм сосудов и, таким образом, повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

При нарушении функции эндотелия возникает дисбаланс вазоактивных медиаторов эндотелия сосудов, при этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO. Это способствует еще большему повышению сосудистого тонуса и АД; теряются защитные антиатерогенные свойства NO, что способствует раннему развитию атеросклероза. Повышенная реактивность сосудов на норадреналин вызывает чрезмерный рост АД в ответ на психоэмоциональный стресс, а нарушение регуляции выброса катехоламинов определяет высокую варибельность АД в течение суток.

Уже в пременопаузе дефицит эстрогенов нарушает функцию эндотелия сосудов и снижает секрецию им NO, поскольку эстрогены непосредственно регулируют эти процессы. Сосудистый эндотелий играет основную роль в регуляции тонуса сосудов и гемостаза. Все основные ФР ССЗ во многом реализуют свое патологическое влияние именно через ЭД [12].

На сегодняшний день просматривается несколько подходов к выбору средств для коррекции системных нарушений у женщин с менопаузальным МС. Тем не менее, в реальной практике перед врачом встает сложная проблема выбора препаратов, которые могли не только положительно влиять на различные проявления климактерических расстройств, но и, как минимум, не усугублять имеющиеся метаболические нарушения.

Несомненный приоритет в этом принадлежит заместительной гормональной терапии (ЗГТ), однако по поводу этого метода лечения среди ученых имеется наибольшее число разногласий, да и не у всех женщин возможно использование этого метода лечения. Детальный анализ преимуществ и недостатков ЗГТ выходит за рамки настоящей статьи.

Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование препарата Милдронат® (ОАО Гриндекс, Фармстандарт, Россия).

Милдронат® является структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина, предшественника синтеза карнитина. При его приеме увеличивается количество  $\gamma$ -бутиробетаина и уменьшается количество карнитина.

Именно карнитин является тем транспортным средством, с помощью которого длинноцепочечные жирные кислоты (ЖК) поставляются в митохондрии. Преимущество Милдроната® заключается в том, что последний опосредованно тормозит  $\beta$ -окисление свободных ЖК (СЖК) в митохондриях, частично препятствуя их транспорту к месту окисления. При этом в клетке не возрастает концентрация недоокисленных, промежуточных продуктов метаболизма ЖК. Накапливающиеся метаболиты разрушают клеточные мембраны и блокируют доставку АТФ органеллам клетки, что может приводить к ее гибели.

Милдронат® активирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы:

- гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы;
- пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

При снижении концентрации карнитина в цитозоле снижается скорость транспорта ЖК в митохондрии, что в свою очередь способствует восстановлению транспорта всего уже произведенного аденозинтрифосфата (АТФ) в цитозоль. Повышение концентрации ЖК в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление ЖК по каким-то причинам невозможно. На такой сигнал организм отвечает усилением процессов окисления глюкозы [13].

Таким образом, Милдронат® оказывает влияние на энергетический метаболизм, связанное с переключением клеток миокарда с окисления ЖК на кислородосберегающее окисление глюкозы [13,14].

Неблагоприятные атерогенные сдвиги липидного спектра (ЛС) крови, возникающие в организме женщины в связи с утратой защитной роли женских половых гормонов, делают целесообразным применение Милдроната®, направленное на коррекцию этих нарушений.

По данным некоторых исследований было показано, что на фоне приема Милдроната® отмечается уменьшение количества холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), снижение уровня триглицеридов (ТГ) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛОНП), повышения связывания ЛНП с рецепторами апопротеина (апо) В100 [14,15].

У женщин в пери- и постменопаузе увеличивается баланс вазоактивных медиаторов, при этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно NO, что приводит к нарушению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов, снижению резерва дилатации микроциркуляторного русла (МЦР).

ЭД и снижение выработки эндотелием NO у женщин в перименопаузе усугубляет ИР, являющуюся, как следствием дефицита эстрогенов, так и МС. Повышенное количество СЖК при висцеральном Ож приводит к ДЛП, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия в свою очередь вызывает повышенное образование свободных радикалов, т. е. окислительный стресс (ОС). В развитии ЭД у женщин с МС огромную роль играют процессы свободнорадикального окисления. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами NO, что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки (АБ) и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO [12].

Наряду с активацией митохондриального аэробного окисления глюкозы Милдронат® подавляет синтез карнитина и способствует накоплению  $\gamma$ -бутиробетаина, концентрация которого возрастает в десятки раз. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия Милдроната®, чем собственно торможение  $\beta$ -окисления, т.к.  $\gamma$ -бутиробетаин структурно схож с ацетилхолином. Повышение концентрации  $\gamma$ -бутиробетаина в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов, что стимулирует синтез NO и способствует увеличению эндотелий-зависимой (поток-зависимой) вазодилатации (ЭЗВД). Эти же механизмы также играют значение в подавлении агрегационной активности тромбоцитов [16].

В этой связи Милдронат® может служить препаратом выбора для данной популяции пациенток, т.к., с одной стороны он модулирует выработку NO сосудистой стенкой, не вызывая эффекта обкрадывания, с другой стороны снижает выраженность ОС и окисление липидов, уменьшая тем самым проявления ЭД.

Учитывая механизмы формирования АГ у женщин в перименопаузе, препараты ингибирующие РААС, являются основными средствами в силу их доказанной метаболической нейтральности и мощной органопротекции. В некоторых исследованиях было показано, что применение Милдроната® у больных АГ в сочетании с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) способствовало усилению антигипертензивного эффекта последнего, снижению показателей нагрузки давлением, нормализации суточного профиля АД в большей степени, чем монотерапия ИАПФ.

За последние несколько лет в отечественной литературе появилось много публикаций, посвященных проблемам менопаузальных расстройств. В большинстве своем они представлены анализом крупных зарубежных исследований, которые были выполнены на группах (гр.) женщин разной этнической принадлежности, с различным социальным статусом, что делает невозможным экстраполирование данных, полученных при обследовании лиц, проживающих в другой стране и имеющих непохожие условия существования, образования, социальный статус, на российских женщин. В этой связи проведенное на российской популяции женщин исследование [17] представляет несомненный интерес. В работе проведено изучение особенностей вегетативного регулирования у женщин в период ранней постменопаузы с физиологическим и патологическим течением, а также изучено влияние различных видов терапии КС на состояние ВНС.

Структуру и выраженность вегетативных нарушений изучали с помощью анкетирования; оценка вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения физической деятельности проводили в состоянии покоя и при выполнении экспериментально-клинических проб на основании спектрального и временного анализа variability сердечного ритма (ВСР) методом кардиоинтервалографии.

Несмотря на возрастающий интерес к изучению ВСР, как показателя, характеризующего состояние ВНС, публикации на эту тему у женщин в климактерическом периоде немногочисленны.

В исследовании было показано, что период ранней постменопаузы характеризуется напряжением механизмов адаптации и формированием энергодифицитного состояния, проявляющегося снижением рефлекторной вегетативной регуляции и усилением гуморально-метаболического влияния на сердечный ритм.

## Динамика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) после негормональной терапии

симптомы	количество баллов, $M \pm m$		парный t-критерий *- $p < 0,05$
	до лечения	после лечения	
нейровегетативные	22,6±1,69	14,6±1,53	3,48*
метаболические	4,8±0,56	4,1±0,44	1,08
психо-эмоциональные	9,2±0,53	5,4±0,45	5,6*
ММИ, суммарный	36,8±2,5	24,2±2,17	3,81*

У женщин с физиологическим течением климактерия сохраняется нормальный уровень вегетативного обеспечения деятельности.

Развитие КС характеризуется психовегетативной дезадаптацией, маркерами которой служат относительная гиперсимпатикотония в покое, значительное снижение вегетативной реактивности и эрготропная ареактивность при обеспечении физической деятельности, а также психо-эмоциональные нарушения в виде высокой личностной и ситуативной тревожности, эмоциональной нестабильности, выраженных депрессивных расстройств, и ухудшения показателей самочувствия, активности, настроения.

ЗГТ эффективно устраняет симптомы патологического климакса, однако не компенсирует полностью явления энергодефицита.

Делается вывод о том, что женщинам, получающим ЗГТ, дополнительное включение в терапию КС нейротропных и метаболических препаратов (Милдронат®)

способствует значительному уменьшению психовегетативных расстройств, компенсирует явление энергодефицита и повышает адаптационный потенциал.

Ранее уже были получены положительные результаты применения Милдроната® при климактерической миокардиодистрофии — невоспалительного поражения миокарда, связанного с дефицитом эстрогенов и характеризующегося нарушением обменных процессов, приводящих к скрытому или явному нарушению функции миокарда [18].

Таким образом, широкая распространенность и многообразие различных менопаузальных проявлений у женщин переходного периода, диктует необходимость комплексной терапии этих нарушений. Новым направлением коррекции системных метаболических нарушений у женщин с климактерическими расстройствами и менопаузальным МС может стать использование препарата Милдронат®.

## Литература

1. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение). Научно-практическое руководство. М.: ИнтелТек 2007; 5-22.
2. Wenger NK, Pajletti R, Lenfant CJM, et al. International Position Paper on Women's Health and Menopause. NHLBI, Office of Research on Women's Health, NIH and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation. NIH Publication No. 02-3284, July 2002.
3. Atsma F, Bartelink MLEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13: 265-79.
4. Carr M. The emergence of metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404-11.
5. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в перименопаузе: консенсус европейских кардиологов и гинекологов. *Climacteric* 2007; 10: 508-26.
6. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщины в климактерии. Руководство для врачей. М.: Литера 2010; 21-44.
7. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Консенсус Российских кардиологов и гинекологов: ведение женщин в пери- и постменопаузе с сердечно-сосудистым риском. *Cons med* 2008; 11: 258-64.
8. Сметник В.П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита. В кн.: Руководство по климактерию. Под ред. Сметник В.П., Кулакова В.И. М.: МИА 2001; 406-40.
9. Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340: 1801-11.
10. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Влияние менопаузы на степень ночного снижения артериального давления у женщин с метаболическим синдромом: исследование случай-контроль. *РФЖ* 2005; 2: 9-13.
11. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. 1998; 9: 68-78.
12. Mildronate (Quaterin) Antianginal, Antiischemic Agent. *Drugs Fut* 1996; 21: 1-87.
13. Михин В.П., Хлебодаров Ф.Е. Перспективы применения милдроната у больных с сердечно-сосудистой патологией. *РКЖ* 2010; 4: 83-92.
14. Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. *РФЖ* 2007; 3: 10-4.
15. Сергиенко И.В., Малахов В.В., Наумов В.Г. Антиангинальная и антиишемическая эффективность милдроната в комплексном лечении у больных ИБС стабильной стенокардией напряжения. *Кардиология* 2005; 2: 43-5.
16. Хлебодаров Ф.Е., Тюриков П.Ю., Михин В.П. Дисфункция сосудистого эндотелия и ее коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертонией. *РКЖ*. 2009; 6(80): 34-8.
17. Зимовина У.В. Синдром психовегетативной дисрегуляции у женщин в периоде ранней постменопаузы и возможности негормональной и гормональной его коррекции. Автореф дис канд мед наук 2007.
18. Окорочков А.Н. Диагностика и лечение внутренних болезней. М.: Медицинская литература 2005.

Поступила 28/02-2011

## Фармакокинетика и фармакодинамика $\beta$ -адреноблокатора бисопролола. От механизма действия к клиническим особенностям

О.Д. Остроумова\*, Е.А. Смолярчук

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

## Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a $\beta$ -adrenoblocker bisoprolol: from mechanisms of action to clinical features

O.D. Ostroumova\*, E.A. Smolyarchuk

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Представлены механизмы действия  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ). Обсуждены особенности фармакокинетики, фармакодинамики, лекарственного взаимодействия высокоселективного  $\beta$ -АБ бисопролола. Приведены данные об эффективности и безопасности его применения при артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, в т.ч. при наличии сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокатор, бисопролол, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

The authors discuss the action mechanisms of  $\beta$ -adrenoblockers ( $\beta$ -AB), as well as pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interaction of a highly selective  $\beta$ -AB bisoprolol. The paper presents the data on bisoprolol effectiveness and safety in arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, and their combination with other diseases.

**Key words:**  $\beta$ -adrenoblocker, bisoprolol, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure.

### Механизмы действия и особенности фармакокинетики $\beta$ -адреноблокаторов

Известно, что существуют  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -адрено-рецепторы (АР), стимуляция которых приводит к совершенно различным физиологическим эффектам [1]. Стимуляция  $\beta_1$ -АР приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты). Стимуляция  $\beta_2$ -АР приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов (таблица 1). Способность блокировать влияние медиаторов на  $\beta$ -АР миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов (КМЦ) с уменьшением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) определяют фармакодинамику  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ).

Антиишемический эффект этой группы (гр.) препаратов обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде за счет влияния на  $\beta_1$ -АР и, как следствие, уменьшение частоты (ЧСС) и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие). Возможными механизмами действия  $\beta$ -АБ при ишемии миокарда являются улуч-

шение перфузии миокарда за счет уменьшения конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и, соответственно, увеличения градиента давления, обуславливающего коронарную перфузию во время диастолы, удлинение диастолы (отрицательное хронотропное действие) [1].

При развитии острой ишемии миокарда на фоне АГ значение приобретают антигипертензивные свойства этих препаратов.

**Антиаритмическое действие**  $\beta$ -АБ повышает порог возникновения фибрилляции желудочков (ФЖ) и позволяет в определенной степени (ст.) предотвращать фатальные аритмии в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ).  $\beta$ -АБ выделены в отдельный (II) класс антиаритмических средств. Антиаритмическая активность  $\beta$ -АБ основана на их способности устранять адренергические влияния на сердце, при этом [1]:

- уменьшается ЧСС — отрицательное хронотропное действие;
- снижается автоматизм синусового узла, АВ-узла и системы Писа-Пуркинье, предсердий и желудочков — отрицательное батмотропное действие;
- сокращается продолжительность потенциала дей-

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: Ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: (495) 303-02-54, 303-9307

[Остроумова О.Д. (\*контактное лицо) — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Смолярчук Е.А. — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней].

твия и рефрактерного периода в системе Гиса-Пуркинье — укорачивается интервал QT;

- ухудшается проводимость АВ-узла и увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода АВ-узла; удлиняется интервал PQ — отрицательное дромотропное действие.

В антиаритмическом эффекте  $\beta$ -АБ могут играть роль их угнетающее влияние на центральную нервную систему: уменьшение симпатической импульсации, идущей к сердцу, антиишемическое действие, улучшение метаболизма миокарда и мембраностабилизирующие свойства, которые, однако, проявляются при использовании очень больших — выше терапевтических — доз  $\beta$ -АБ [1].

**Антигипертензивное действие**  $\beta$ -АБ обусловлено [1]:

- уменьшением ЧСС и силы сердечных сокращений — отрицательное хроно- и инотропное действие, снижением сердечного выброса (СВ);
- снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;
- перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса;
- центральным угнетением симпатического тонуса;
- блокадой постсинаптических периферических  $\beta$ -АБ;
- конкурентным антагонизмом с катехоламинами за рецепторное связывание;
- повышением уровня простагландинов в крови.

Влияние на  $\beta_2$ -АР определяет значительную часть побочных эффектов (ПЭ) и противопоказаний к применению, например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов [1]. Особенностью кардиоселективных  $\beta$ -АБ, в частности, бисопролола, атенолола, метопролола, по сравнению с неселективными, например, пропранололом, является большее сродство к  $\beta_1$ -АР сердца, чем к  $\beta_2$ -АР. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов [1]. Индекс  $ci/\beta_1$  к  $ci/\beta_2$ , характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 для атенолола и бетаксалолола, 1:20 для метопролола, 1:75 для бисопролола (рисунок 1) [2].

Кардиоселективность — одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик  $\beta$ -АБ, обуславливающих безопасность — низкую частоту ПЭ, данного класса препаратов. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития ПЭ: бронхоспазма, негативного влияния на углеводный и липидный обмены [1].

Таким образом, благодаря высокой кардиоселективности риск развития ПЭ, связанных со стимуляцией  $\beta_2$ -АР, при применении бисопролола наименьший.

Препараты из группы  $\beta$ -АБ отличаются также и по другим характеристикам — биодоступности, липофильности, периоду полувыведения, путям выведения (таблица 2) [1]. Для лечения больных АГ существенное значение имеет такая характеристика как липофильность, поскольку только липофильные препараты проникают через клеточные мембраны и способны оказывать помимо антигипертензивного дополнительного органопротективный эффект.

Значение такой фармакокинетической характеристики как период полувыведения для клинической практики трудно переоценить, поскольку именно она определяет кратность приема препарата. Согласно современным рекомен-

дациям сейчас для лечения АГ рекомендованы только пролонгированные препараты, т. е. препараты с длительным периодом полувыведения, к которым относится и бисопролол [3].

Оптимальный фармакокинетический профиль — основа многих положительных клинических эффектов — во многом обусловил интерес научной общественности и практикующих врачей к бисопрололу.

### Фармакологический профиль бисопролола

**Фармакодинамика.** Бисопролол — высокоселективный  $\beta_1$ -АБ. Результаты исследований, в которых использовали связывание меченых лигандов с различными тканями, включая ткани органов человека, показали, что сродство бисопролола к  $\beta_1$ -АР в 100 раз выше, чем к  $\alpha_2$ -АР [1]. Результаты исследований на животных и на человеке свидетельствуют, что бисопролол является высокоселективным  $\beta_1$ -АБ, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Его гемодинамическое действие заключается в снижении ЧСС в покое и при физической нагрузке (ФН), в снижении СВ и незначительном (обычно в первые дни курса лечения) повышении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). С другой стороны, в терапевтически рекомендуемых дозах (5-10 мг/сут.) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении  $\beta_2$ -АР и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия, опосредованных блокадой  $\beta$ -АР [1].

Действие на  $\beta_1$ -АР оказывается клинически значимым в следующих случаях: у больных сахарным диабетом (СД) применение бисопролола позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады  $\beta_2$ -АР в случае применения неселективных  $\beta$ -АБ; у больных с сосудистыми заболеваниями использование бисопролола позволяет избежать блокады  $\beta_2$ -АР, при которых ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное  $\alpha$ -АР.

**Фармакокинетика.** Фармакокинетика бисопролола отличается от фармакокинетики других селективных  $\beta$ -АБ и характеризуется двумя положительными свойствами: наличие длительного периода полувыведения, что позволяет назначать этот препарат один раз в сут., и сбалансированный клиренс (Кр), что позволяет применять его при лечении больных с сопутствующим нарушением функции печени и/или почек.

После приема per os препарата  $T_{1/2}$  составил 11 ч, экскреция бисопролола с мочой — 55,1 %, почечный Кр — 140 мл/мин, общий Кр (ОКр) — 256 мл/мин. По этим данным был определен внепочечный (метаболический) Кр. Он равен 116,6 мл/мин, что свидетельствует о сбалансированном выведении бисопролола из плазмы. Для бисопролола характерна почти полная абсорбция препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Абсолютная биодоступность бисопролола составила 88 %, т. е. эффект первого прохождения был незначительным и составлял < 10 % [1].

Связывание бисопролола с белками плазмы составляет ~ 35 % (слабое связывание). На связывание с белками не влияет наличие у больных нарушенной функции почек и печени [1].

Внепочечный (метаболический, печеночный) Кр препарата составляет ~ 100 мл/мин, что служит причиной очень низкого эффекта первого прохождения через печень [1].

Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы изучали при введении препарата в дозе 5-40 мг/сут. Анализ

Основные эффекты, связанные со стимуляцией  $\beta$ -АР

$\beta_1$ -АР	$\beta_2$ -АР
Положительное хроно-, ино-, батмо-, дромotropное действие.	Расширение сосудов скелетных мышц, печени.
Снижение моторики и тонуса желудочно-кишечного тракта.	Снижение тонуса мышц бронхов.
Снижение тонуса миометрия.	Повышение выброса ренина в почках.
Повышение выброса инсулина в островковом аппарате поджелудочной железы.	Увеличение липолиза.
	Увеличение гликогенолиза в мышцах и печени.

результатов исследования плазмы крови и мочи показал, что в этом диапазоне доз изменения фармакокинетических характеристик бисопролола носят линейный характер [1].

Таким образом, фармакокинетические параметры бисопролола качественно отличаются от таковых у остальных  $\beta$ -АБ. Хорошо известно, что биодоступность многих липофильных  $\beta$ -АБ достаточно низкая вследствие выраженного эффекта первого прохождения через печень, и что гидрофильные  $\beta$ -АБ часто обладают еще меньшей биодоступностью вследствие еще меньшей абсорбции в кишечнике. В то же время бисопролол почти полностью абсорбируется и благодаря слабо выраженному эффекту первого прохождения через печень его абсолютная биодоступность составляет > 90 % [1].

**Выведение.** ~ 50 % принятой per os дозы препарата выводится почками в неизменном виде, в то время как оставшиеся 50 % превращаются в неактивные метаболиты и выводятся с мочой [1]. Следовательно, почечный Кр составляет > 50 % от ОКр бисопролола. С фармакокинетической точки зрения такой сбалансированный ОКр препарата является идеальным.

**Фармакокинетический профиль бисопролола у больных с нарушением функции печени.** Максимальная и минимальная равновесные концентрации бисопролола в плазме крови у здоровых лиц не отличались от таковых у больных острым гепатитом. Площадь под фармакокинетической кривой, ОКр, объем распределения и период полувыведения бисопролола не различались у больных с циррозом печени и у здоровых добровольцев [1]. У больных с выраженным снижением функции печени фармакокинетика бисопролола претерпевает незначительные изменения [1].

Благодаря уникальному сбалансированному ОКр возможен однократный прием бисопролола в течение сут. всеми больными, даже при наличии выраженных нарушений функции печени и, следовательно, у таких пациентов одноразовый ежедневный прием препарата не должен подвергаться коррекции. У больных с нарушениями функции печени легкой и средней ст. коррекция доз не требуется. При терминальной стадии печеночной недостаточности не следует превышать дозу 10 мг/сут. [1].

**Фармакокинетический профиль бисопролола у больных с нарушенной функцией почек.** Как при регулярном, так и при однократном приеме максимальная концентрация бисопролола в плазме крови незначительно повышалась у больных со сниженной функцией почек, но без анурии [1]. У больных с нарушением функции почек средней ст. фармакокинетика бисопролола претерпевает незначительные изменения. Только в случае выраженных нарушений функции почек и у больных с анурией период полувыведения препарата может возрастать в > 2 раза [1].

Благодаря уникальному сбалансированному ОКр возможен однократный прием бисопролола в течение сут. всеми больными, даже при наличии выраженных нарушений функции почек и, следовательно, у таких пациентов одноразовый ежедневный прием препарата не должен подвергаться коррекции. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней ст. коррекция суточной дозы бисопролола не требуется. Для больных с выраженным снижением функции почек — клиренс креатинина (ККр) < 20 мл/мин, не следует превышать суточную дозу 10 мг [1].

**Фармакокинетический профиль бисопролола у лиц пожилого возраста.** Период полувыведения бисопролола составляет 10-12 ч как у молодых, так и у пожилых (69-80 лет) больных АГ. ОКр и элиминационный период полужизни бисопролола у пациентов разных возрастных подгрупп не различаются [1]. Это позволяет назначать бисопролол пожилым больным без специального подбора начальной дозы.

**Влияние приема пищи на фармакокинетику бисопролола.** В одном из исследований участники получали обычный легкий завтрак, в другом — более плотный завтрак. При этом площадь под фармакокинетической кривой, ОКр плазмы крови, экскреция препарата с мочой (0 — 48 ч) и период полувыведения в этих исследованиях оставались почти идентичными. Относительная биодоступность бисопролола в случае его приема вместе с пищей по сравнению с приемом натощак составила 97 % [1]. Следовательно, фармакокинетика бисопролола не зависит от действия пищи, поэтому его можно принимать как натощак, так и после еды без изменения параметров биодоступности препарата.

Таблица 2

Особенности фармакокинетики некоторых  $\beta$ -АБ

Препарат	Биодоступность (%)	Липофильность	Период полувыведения, ч.	Метаболизм, пути выведения
Атенолол	40-60	—	3-6	Почки
Бетаксалол	80-90	++	16-22	Печень/почки
Бисопролол	90	++	10-12	Печень/почки
Метопролол	40-50	+	3-6	Печень
Надолол	30-50	—	14-24	Почки
Карведилол	22-24	+++	6-7	Печень
Пропранолол	20-30	+++	3-5	Печень

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами.**

Вследствие слабого связывания бисопролола с белками вероятность лекарственных взаимодействий в результате вытеснения препарата из соединений с белками отсутствует. Не было выявлено статистически значимого влияния бисопролола на фармакокинетику дигоксина, теофиллина или гидрохлортиазида [1]. Не отмечено изменения протромбинового времени у здоровых добровольцев в том случае, если бисопролол назначали одновременно с низкими дозами варфарина [1]. Изучение лекарственного взаимодействия у 10 больных с постинфарктными желудочковыми тахикардиями показало, что комбинированное применение бисопролола и прокаинамида обеспечивает удлинение рефрактерных периодов желудочков, клинически проявляющееся улучшением состояния больных. При этом была отмечена хорошая переносимость такого комбинированного лечения [1]. Однако следует соблюдать осторожность при комбинации бисопролола с противоритмическими препаратами. В такой ситуации необходимы врачебное наблюдение и электрокардиографический (ЭКГ) контроль.

Бисопролол усиливает действие других антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики (Д), антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (дАК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА),  $\alpha$ -АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) [1].

При сочетании с сердечными гликозидами потенцируется влияние на проводимость и ЧСС — отрицательное хроно- и дромотропное действие [1]. Следует тщательно оценить необходимость совместного применения таких препаратов. Необходимы также тщательное врачебное наблюдение и контроль ЭКГ. Сочетание бисопролола (также как и других  $\beta$ -АБ) с АК типа верапамила и дилтиазема противопоказаны из-за потенцирования влияния на проводимость, сократимость, сердечный ритм: опасность асистолии, АВ-блокады высокой степени, брадикардии, коллапса, развития сердечной недостаточности (СН) [1,3].

**Эффективность и безопасность бисопролола**

Антигипертензивная эффективность бисопролола.

Коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному (Т/Р) является показателем, который отражает способность АГП, предназначенного для приема один раз в сут., обеспечивать эффективный контроль АД в течение 24 ч после приема суточной дозы. Минимальный рекомендуемый уровень Т/Р составляет 50 % (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) [1,3]. Для бисопролола 10 мг 1 раз в сут. он составляет 91,2 %. Это свидетельствует о том, что однократный прием бисопролола в сут. позволяет эффективно контролировать АД в течение сут. [4], что и было подтверждено в клинических исследованиях. Сходные результаты получены при изучении антигипертензивной эффективности бисопролола 5 мг/сут. в течение 2 нед. [5].

АД при ФН на фоне лечения бисопрололом. Для сравнения влияния бисопролола и метопролола на уровень АД на пике ФН в двойном слепом, рандомизированном исследовании 87 больным АГ до и после лечения 10 мг/сут. бисопролола (n=44) или 100 мг/сут. метопролола (n=43) проведена велоэргометрия [6]. У каждого пациента велоэргометрия была выполнена через 3 ч и через 24 ч после приема последней дозы препарата, уровень ФН составлял 50, 75 и 100 Втг. Результаты этого исследования свидетельствуют о достоверно большей эффективности бисопролола по сравнению с метопрололом в отношении уровня систолического АД (САД)

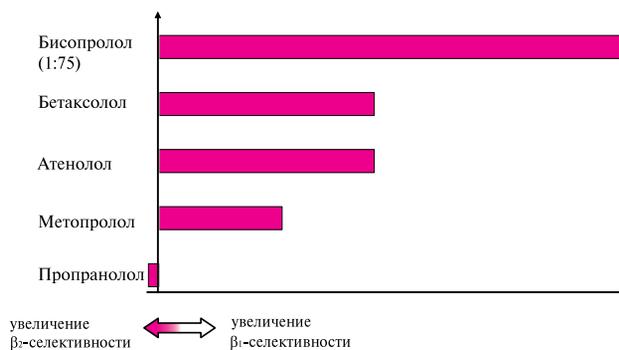


Рис. 1. Кардиоселективность некоторых  $\beta$ -АБ.

и ЧСС на пике ФН через 24 ч после приема последней дозы препарата в % по отношению к соответствующим данным через 3 ч после приема (рисунок 2) (таблица 3).

Таким образом, длительное (в течение 24 ч при однократном приеме) действие бисопролола позволяет эффективно контролировать уровень АД и ЧСС не только в покое, но и на фоне ФН.

Эффективность бисопролола при длительном применении. На практике крайне важно сохранить достигнутый контроль АД АГП в течение длительного времени.

Эффективность бисопролола при длительном применении продемонстрирована в исследовании [7], в котором приняли участие 102 пациента с АГ. Больные получали 5-10 мг бисопролола в виде монотерапии в течение 36 мес. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что достигнутый антигипертензивный эффект на фоне монотерапии бисопрололом остается стабильным в течение, как минимум, 3 лет наблюдения.

Возможности применения бисопролола у пожилых пациентов. Бисопролол одинаково эффективно снижает АД, как у пожилых, так и у молодых пациентов [8]. На фоне монотерапии бисопрололом нормализация диастолического АД (ДАД) может быть достигнута у 80 % больных АГ > 60 лет [9].

АК являются препаратами выбора для лечения АГ у пожилых пациентов, однако бисопролол у данного возрастного контингента больных обладает лучшей переносимостью. У пожилых (>60 лет) больных АГ бисопролол в дозе 10 мг один раз в сут. был также эффективен в отношении снижения АД, как и нифедипин ретард в дозе 20 мг дважды в сут., однако частота ПЭ в гр. бисопролола была значительно меньше [10].

Антипертензивная эффективность бисопролола у курильщиков.

Бисопролол обладает высокой антигипертензивной эффективностью у курящих пациентов, в отличие от других  $\beta$ -АБ (атенолола). Это продемонстрировано в рандомизированном, двойном слепом, перекрестном исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicenter Study), где первые 4 нед. участники получали плацебо, а затем в течение 8 нед. 10-20 мг/сут. бисопролола или 50-100 мг/сут. атенолола. Оценивали % пациентов, достигнувших уровня ДАД < 95 мм рт.ст. Обнаружено, что в гр. некурящих пациентов антигипертензивная эффективность обоих препаратов была примерно одинаковой. В то же время среди курильщиков процент больных, достигнувших целевого значения ДАД, был значительно больше в гр. бисопролола по сравнению с гр. атенолола [11].

Эффективность бисопролола у больных с хронической СН (ХСН). Эффективность бисопролола при ХСН под-

Эффект бисопролола и метопролола через 24 ч после приема последней дозы (в % к эффективности через 3 ч после приема) по данным пробы с ФН

Параметр	Уровень нагрузки	Бисопролол n=44	Метопролол n=43	Достоверность между группами
САД	100 Ватт	86	63	0,02
ЧСС	100 Ватт	90	53	0,001

тверждена в международных исследованиях CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) и CIBIS II. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CIBIS участвовал 641 пациент с ХСН III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) с фракцией выброса (ФВ) < 40 % [12]. Бисопролол добавляли к традиционной терапии вазодилататорами и Д, начальная доза составляла 1,25 мг/сут., и ее увеличивали в течение месяца до 5 мг/сут. максимально. В дальнейшем больные наблюдались течение 2 лет раз в 3 мес. Согласно полученным данным, на фоне лечения бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций по поводу декомпенсации СН — 19,1 % vs 28 % в гр. плацебо, у 21 % пациентов СН перешла в более низкий ФК (по сравнению с 15 % в гр. плацебо). У пациентов без постинфарктного кардиосклероза, с дилатационной кардиоопатией, с ЧСС > 80 уд./мин летальность достоверно снижалась на 47 %, 53 % и 42 %, соответственно.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CIBIS II приняли участие 2647 амбулаторных пациентов в возрасте 18-80 лет, страдающих ХСН III-IV ФК с ФВ < 35 % [13]. Исследование происходило на базе > 200 центров 18 Европейских стран, и было завершено преждевременно в марте 1998г в связи с высокой достоверностью полученных результатов. Подбор дозы (от начальной — 1,25 мг/сут. до максимально переносимой, но не более 10 мг/сут.) происходил в течение 6 мес., параллельно пациенты получали традиционную терапию ИАПФ, Д и, при необходимости, сердечными гликозидами. Срок наблюдения составил 1-3 года. Основные конечные точки исследования CIBIS II были:

- первичные: общая смертность (ОС)
- вторичные: сердечно-сосудистая смертность, частота госпитализаций, смертность или госпитализации, связанные с обострениями сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), необходимость прекращения терапии.

Основным результатом исследования явилось то, что в гр. пациентов, получавших бисопролол, отмечено снижение ОС на 34 % ( $p < 0,0001$ ), внезапной смерти (ВС) — на 44 %

( $p < 0,0011$ ), общего числа госпитализаций — на 20 % ( $p < 0,006$ ), госпитализаций в связи с утяжелением симптомов СН — на 36 % ( $p < 0,0001$ ) [13].

Таким образом, у больных с СН различной этиологии бисопролол в добавлении к традиционной терапии (Д, сердечные гликозиды, ИАПФ) снижает риск ВС, частоту повторных госпитализаций, улучшает качество жизни больных.

#### Эффективность бисопролола у больных ИБС.

Наибольший интерес в эпоху медицины доказательств вызывает контролируемое, рандомизированное, двойное слепое исследование TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study), в котором в 30 центрах европейских стран оценивалась эффективность бисопролола в качестве антиангинального средства у 330 больных стабильной стенокардией напряжения, положительным нагрузочным тестом и, по меньшей мере, двумя эпизодами преходящей ишемии миокарда при 48-часовом ЭКГ-мониторировании [14]. После 10-суточного периода плацебо больные в течение 4 нед. получали терапию бисопрололом в дозе 10 мг/сут. или ретардированным нифедипином в дозе 20 мг 2 раза в сут. (I фаза). Во II фазе исследования пациенты получали удвоенные дозы препаратов в течение еще 4 нед. (бисопролол — 20 мг/сут., нифедипин-ретард 40 мг 2 раза в сут.).

Согласно полученным данным, на фоне терапии бисопрололом в дозе 10 мг/сут. количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с  $8,1 \pm 0,6$  до  $3,2 \pm 0,4$ , а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторинга — с  $99,3 \pm 10,1$  до  $31,9 \pm 5,5$  мин. На фоне лечения нифедипином количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с  $8,3 \pm 0,5$  до  $5,9 \pm 0,4$ , а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторинга — с  $101,6 \pm 9,1$  до  $72,6 \pm 8,1$  мин, причем различия, как по сравнению с исходным уровнем, так и между гр. было статистически значимыми. Удвоение доз лекарственных средств во II фазе исследования принесло незначительный дополнительный результат. В результате наблюдения за пациентами в течение года выяснилось, что частота коронарных событий — смерть, острый ИМ, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, была достоверно ниже у пациентов, получавших бисо-



Примечание: Зарегистрированные нежелательные явления в исследовании 2012 пациентов с АГ на терапии бисопрололом 5 и 10 мг/сут. Рис. 2 Побочное действие бисопролола [16].

пролол, по сравнению с гр. нифедипина: 22,1 % и 33,5 % соответственно.

Следовательно, бисопролол является высокоэффективным средством выбора для лечения больных ИБС.

**Органопротективные эффекты бисопролола.** В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной. Известно, что наличие поражения органов-мишеней: сердце, почки, сосуды, головной мозг, значительно ухудшает прогноз заболевания [3].

Влияние бисопролола на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). ГМЛЖ является наиболее характерным поражением сердца при АГ. Ее наличие у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ при одинаковом уровне АД [3]. Поэтому способность препарата вызывать обратное развитие ГМЛЖ является одним из основных критериев выбора АГП. Показано, что выживаемость больных, получавших АГП, которые не только хорошо снижали АД, но и вызвали регресс ГМЛЖ, значительно выше, чем пациентов, лечившихся медикаментами, также хорошо снижавшими АД, но не вызывавшими регресс ГМЛЖ [3].

$\beta$ -АБ уступают другим классам АГП по способности вызывать регресс ГМЛЖ, а ИАПФ являются наиболее эффективным классом АГП по влиянию на регресс ГМЛЖ. Однако способность бисопролола вызывать обратное развитие ГМЛЖ, оказалась сравнимой с эффектами ИАПФ: на фоне лечения бисопрололом в течение 6 мес. регресс ГМЛЖ выявлен у 11 % пациентов по сравнению с 7 % в гр. эналаприла [15].

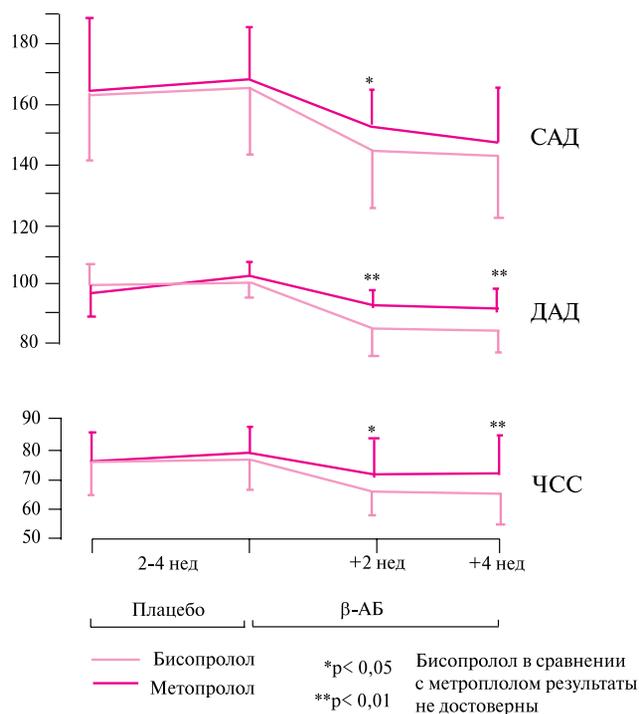
ПЭ бисопролола изучены в ряде исследований, в которых принимало участие > 2 тыс. пациентов. Частота ПЭ составила < 4 %, самым частым было головокружение (рисунок 3) [16].

Следовательно, бисопролол обладает очень хорошей переносимостью, уникальной для  $\beta$ -АБ, что обусловлено его высокой селективностью.

**Влияние на липидный обмен.** Было показано, что через 13 мес. на фоне лечения бисопрололом у больных АГ отсутствуют статистически значимые изменения в липидном спектре: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТР), по сравнению с исходными данными [17]. При этом сравнение влияния длительной (в течение 18 мес.) терапии бисопрололом (в дозе 10 мг/сут.), с пропранололом (160 мг/сут.) и атенололом (100 мг/сут.) на уровень ХС ЛВП показало, что только на фоне лечения бисопрололом отсутствуют статистически значимые изменения ХС ЛВП. В то же время терапия пропранололом и атенололом приводит к достоверному снижению ХС ЛВП уже через 6 мес. лечения, которое далее еще более усугубляется [17].

Следовательно, благодаря высокой  $\beta_1$ -селективности, бисопролол, в отличие от некоторых других  $\beta$ -АБ, не оказывает влияния на метаболизм липидов.

**Влияние на углеводный обмен. Целесообразность и безопасность применения бисопролола у больных сахарным диабетом (СД).** У больных СД, получавшим  $\beta$ -АБ по поводу АГ и/или ИБС, выявлено высокодостоверное снижение смертности на 36 %, по сравнению с пациентами с СД, которым  $\beta$ -АБ назначены не были [18]. Основными причинами для резкого ограничения использования  $\beta$ -АБ при СД считали то, что они оказывают негативное влияние на гликемию-



Примечание: после 4 нед. лечения, через 24 ч после приема последней дозы препарата эффект бисопролола на ДАД и ЧСС в состоянии покоя, а также на САД и ЧСС во время ФН значительно превосходил таковой метопролола.

Рис. 3 Эффект бисопролола на САД, ДАД и ЧСС по сравнению с метопрололом.

ческий контроль, увеличивают риск гипогликемии и маскируют ее проявления.

Безусловно, указанные нежелательные явления характерны для неселективных  $\beta$ -АБ (пропранолол, атенолол). Ведь  $\beta$ -АБ увеличивают инсулинорезистентность, в связи с уменьшением секреции инсулина, опосредуемой через  $\beta_2$ -АР, и уменьшают периферический инсулинозависимый захват глюкозы. Поэтому высокоселективные  $\beta$ -АБ, в частности, бисопролол, лишены данных ПЭ.

Бисопролол не оказывает негативных эффектов ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы. У пациентов с СД, получавшим бисопролол, "...не наблюдалось гипогликемии и не требовалось коррекции дозы пероральных сахароснижающих препаратов" [19]. После 2 нед. терапии бисопрололом концентрация глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо, практически не отличалась [19].

**Влияние бисопролола на бронхиальную проходимость. Возможность применения у больных с бронхообструктивными заболеваниями.** Наличие хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) резко ограничивает в клинической практике применение  $\beta$ -АБ. В то же время установлено, что назначение  $\beta$ -АБ пациентам с ХОБЛ, перенесшим ИМ, снижает риск смертности на 40 % по сравнению с аналогичной гр. пациентов, которым  $\beta$ -АБ назначены не были [18]. Лечение селективными  $\beta$ -АБ больных с сопутствующими ХОБЛ вполне безопасно [3].

Бисопролол, являясь в настоящее время, самым кардиоселективным  $\beta$ -АБ, не изменяет сопротивления дыхательных путей даже у больных с сопутствующей бронхиальной астмой. Наблюдали больных бронхиальной астмой: изменения бронхиальной проходимости на фоне приема 10 и 20 мг/

сут. бисопролола достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо [20].

**Влияние на потенцию у мужчин.** Бисопролол не оказывает отрицательного влияния на потенцию у мужчин. Проведено специальное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по влиянию бисопролола на сексуальную функцию у мужчин в возрасте 25-70 лет, в котором отмечено улучшение сексуальности по некоторым параметрам (устойчивость эрекции, продолжительность полового акта, сексуальная удовлетворенность) [21].

**Возможность применения бисопролола у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.** У больных АГ, страдающих перемежающейся хромотой, на фоне лечения бисопрололом дистанция ходьбы не сокращалась [22]. Отсутствие значимого влияния на периферическое кровообращение позволяет использовать бисопролол у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

**Дозировка и способ применения.** При АГ доза бисопролола составляет 5-10 мг/сут., при ИБС доза бисопролола подбирается индивидуально (2,5-10 мг/сут.) до достижения целевой ЧСС 50-60 уд/мин. При ХСН бисопролол назначается в дополнении к стандартной терапии (ИАПФ, Д) с дозы 1,25 мг/сут. и при возможности (хорошей переносимости) дозу постепенно увеличивают до 10 мг/сут. в течение 1-2 мес.

## Литература

1. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса, издание 4. Москва, "ГЭОТАР-Медиа" 2008; 392-5.
2. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1 and beta2 — adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 123.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ж Систем гиперт 2010; 3: 5-26.
4. Keim HJ. Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol. *Therapiewoche* 1988; 38: 3507.
5. Nakanishi T. Effect of bisoprolol hemifumarate on the diurnal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Current Ther Res* 1992; 5: 779.
6. Naasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987; 8: 103-13.
7. Giesecke HG. Three years experience with bisoprolol in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 5): S175.
8. Hoffler D, Morgenstern HO. Age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension? *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl.5): 184-8.
9. Prager G. Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol: Eine multizentrische Monotherapiestudie unter Berücksichtigung des Belastungshochdrucks. Merck KGaA, Darmstadt, 1985.
10. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl.M): 65-9.
11. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovas Pharmacol* 1986; 8 (Suppl.11):122.
12. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
13. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
14. Thomas von Arnim for the TIBBS Investigators. Prognostic significance of transient Ischemic episodes; response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) Follow-up. *JACC* 1996; 28(1): 20-4.
15. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dalocchio M. b-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): 145-50.
16. Hoefler D. Zur monotherapie der hypertonie mit einem lang wirksamen betablocker, *Therapiewoche* 1988; 38: 391.
17. Frithz G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clinical Pharmacol* 1987; 32: 77-80.
18. Lichtman JH, Krumholz HM, Yun Wang. Risk and Predictors of Stroke After Myocardial Infarction Among the Elderly: Results From the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 2002; 3: 1082-7.
19. Janka HU. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 Suppl 11: S96-9.
20. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: Suppl 11: 74-7.
21. Broekmann CPM. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital ther* 1992; 4: 325.
22. Van de Ven LLM, Van Leeuwen JTM, Smit AJ. The influence of chronic treatment with betablockade and angiotensin converting enzyme inhibition on the peripheral blood flow in hypertensive patients with and without concomitant intermittent claudication. A comparative cross-over trial. *VASA* 1994; 23: 357-62.

Поступила 02/03-2011

## Комбинация лерканидипина и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы в лечении пациентов с протеинурией\*

Н.Р. Роблес, Б. Ромеро<sup>а</sup>, Е. Гарсия де Винуэза, Е. Санчес-Касадо, Дж.Дж. Куберто

Кафедра кардиоваскулярного риска, <sup>а</sup>Университет Саламанки, неврологическое отделение, больница Infanta Cristina, Бадахос, Испания

## Treatment of proteinuria with lercanidipine associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs\*

N.R. Robles, B. Romero<sup>a</sup>, E. Garcia de Vinuesa, E. Sánchez-Casado, J.J. Cubero

Cátedra de Riesgo Cardiovascular, <sup>a</sup>Universidad de Salamanca, Servicio de Nefrología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, Spain

**Цель.** Большинство антагонистов кальция (АК) не обладают способностью уменьшать микроальбуминурию и протеинурию. Предпринята попытка оценить антипротеинурический эффект нового АК лерканидипина у пациентов, которым ранее было назначено лечение ИАПФ либо БРА.

**Дизайн и методы.** В исследование вошли 68 больных с протеинурией (>500 мг/сут), в т.ч. 69,1 % мужчин и 30,9 % женщин (средний возраст 63,1±12,9 лет). Несмотря на начатый ранее прием ИАПФ (51,4 %) либо БРА (48,6 %), артериальное давление (АД) у всех участников превышало целевые уровни для больных с протеинурией (<130/80 мм рт.ст.). Клиническое обследование пациентов, в т.ч. анализ крови и мочи, выполнялось через 1, 3 и 6 мес. от начала терапии лерканидипином (20 мг/сут.). При необходимости, к лечению добавляли третий антигипертензивный препарат. Клиренс креатинина (ККр) рассчитывали по результатам анализа суточной мочи.

**Результаты.** Через 6 мес. наблюдения отмечалось достоверное снижение уровней АД со 152±15/86±11 мм рт.ст. до 135±12/77±10 мм рт.ст. ( $p<0,001$ ). Доля пациентов с нормализацией АД (<130/80 мм рт.ст.) составила 42,5 %. У 58,8 % участников АД < 140/90 мм рт.ст. Концентрация Кр плазмы существенно не менялась, как и ККр. Уровень холестерина плазмы снизился с 210±48 до 192±34 мг/дл ( $p<0,001$ ); концентрация триглицеридов также снизилась со 151±77 до 134±72 мг/дл ( $p=0,022$ ). Исходный уровень протеинурии составлял 1,63±1,34 г/сут. Через 1 мес. лечения он достоверно ( $p<0,001$ ) снизился на 23 %; через 3 и 6 мес. снижение составило 37 % и 33 %, соответственно.

**Заключение.** Лерканидипин в дозе 20 мг/сут. в сочетании с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы обладает выраженным антигипертензивным и антипротеинурическим эффектом. Антипротеинурический эффект лерканидипина, по-видимому, является дозозависимым и относительно более выраженным, чем антигипертензивное действие этого препарата.

**Ключевые слова:** лерканидипин, протеинурия, гипертензия.

**Aim.** Most calcium antagonists do not seem to reduce microalbuminuria or proteinuria. We have tried to assess the antiproteinuric effect of a calcium channel blocker, lercanidipine, in patients previously treated with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers.

**Design and methods.** The study included 68 proteinuric (>500 mg/day) patients (age 63,1±12,9 years, 69,1 % males and 30,9 % females). All patients were receiving ACE inhibitors (51,4 %) or angiotensin II receptor blockers (48,6 %) therapy but had higher blood pressure (BP) than recommended for proteinuric patients (<130/80 mm Hg). Patients were clinically evaluated one, three, and six months after starting treatment with lercanidipine (20 mg/day). Samples for urine and blood examination were taken during the examination. When needed, a third drug was added to treatment. Creatinine clearance was measured using 24 h urine collection.

**Results.** BP significantly decreased from 152±15/86±11 mm Hg to 135±12/77±10 mm Hg at six months of follow-up ( $p<0,001$ ). After six months of treatment, the percentage of normalized patients (BP <130/80 mm Hg) was 42,5 %, and the proportion of patients whose BP was below 140/90 mm Hg was 58,8 %. Plasmatic creatinine did not change nor did creatinine clearance. Plasmatic cholesterol also decreased from 210±48 to 192±34 mg/dL ( $p<0,001$ ), as did plasma triglycerides (from 151±77 to 134±72 mg/dL,  $p=0,022$ ). Basal proteinuria was 1,63±1,34 g/day; it was significantly ( $p<0,001$ ) reduced by 23 % at the first month, 37 % at three months, and 33 % at the last visit.

[\*Адаптированный перевод из журнала *Renal Failure*, 32: 192-197, 2010].

**Conclusion.** Lercanidipine at 20 mg dose, associated with renin-angiotensin axis-blocking drugs, showed a high antihypertensive and antiproteinuric effect. This antiproteinuric effect seems to be dose-dependent as compared with previous reports and proportionally higher than blood pressure reduction.

**Key words:** Lercanidipine, proteinuria, hypertension.

Хорошо известно, что повышение артериального давления (АД) является важным показателем прогрессирования патологии почек любой этиологии. Относительный риск развития терминального поражения почек у больных гипертензией (АГ) увеличивается в 3 раза при повышении диастолического АД (ДАД) до 90 мм рт. ст. [1]. Таким образом, у большинства пациентов строгий контроль АД может рассматриваться основным методом профилактики прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) [2, 3]. Наличие протеинурии у больных АГ также является важным предиктором повышения риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4]. В ряде плацебо-контролируемых исследований было показано, что блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) способны отдалить развитие терминальной патологии почек, а также предотвращать либо уменьшать выраженность микроальбуминурии (МАУ) и протеинурии (ПУ) у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией. В современных клинических рекомендациях блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (БРАС) рассматриваются в качестве антигипертензивных препаратов (АГП) первого выбора для больных с патологией почек [5].

Терапия антагонистами кальция (АК) у пациентов с АГ и патологией почек безопасна, и не оказывает отрицательного действия на почечную функцию. Этот класс препаратов, по-видимому, обладает большим протективным эффектом в отношении функции почек при АГ, чем диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ). БРАС более эффективно, чем традиционные АК уменьшают ПУ и предотвращают прогрессирование поражения почек. Однако новые АК, оказывающие вазодилатирующее действие как на афферентные, так и на эфферентные артериолы почечных клубочков, могут обладать специфическим ренопротективным эффектом [6]. Одним из представителей новых дигидропиридиновых АК (ДАК) является лерканидипин. Этот препарат характеризуется высокими липофильностью и сосудистой селективностью, постепенно развивающимся, продолжительным антигипертензивным эффектом и хорошей переносимостью. Эти благоприятные свойства выгодно отличают лерканидипин от других ДАК [7, 8]. Лерканидипин способен вызывать вазодилатацию эфферентных клубочковых артериол [9] и уменьшать МАУ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [10]. Ранее было показано, что добавление лерканидипина (10 мг/сут.) к терапии БРАС уменьшает степень выраженной ПУ у больных с нарушением функции почек.

Целью исследования является подтверждение этих результатов и оценка антипротеинурического эффекта более высоких доз лерканидипина у пациентов с ПУ и наличием либо отсутствием ПН.

## Материал и методы

Первоначально в исследование вошли 80 пациентов с АГ, патологией почек и ПУ >500 мг/сут. Данные 12 больных не были включены в настоящий анализ: вследствие нарушений протокола (n=5), начала иммунодепрессив-

ной терапии (n=1), невозможности дальнейшего наблюдения (n=3), решения больного о досрочном прекращении участия в исследовании (n=1) и развития побочных эффектов (ПЭ) (n=2). В целом, полностью выполнили протокол исследования 68 пациентов (48 мужчин, 20 женщин; средний возраст 63,1±12,9 лет). Средняя масса тела (МТ) составляла 77,2±13,7 кг, при среднем индексе МТ (ИМТ) 28,3±5,9 кг/м<sup>2</sup>. 30 (41,1 %) больных имели СД. Причины ПН у пациентов, полностью выполнивших протокол исследования, представлены в таблице 1. Согласно критериям K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Index) [11] у 10 (14,7 %) участников регистрировалась I стадия (стд) хронической патологии почек. Стд II, III и IV (выраженная ПН) имели место у 15 (23,5 %), 32 (47,1 %) и 10 (14,7 %) больных, соответственно.

Все пациенты получали ранее назначенные ИАПФ либо БРА: 51,4 % больных получали ИАПФ в дозе, эквивалентной  $\geq 20$  мг/сут. эналаприла, и 48,6 % пациентов принимали БРА, в дозе, эквивалентной  $\geq 100$  мг/сут. лозартана. Эквивалентные дозы рассчитывались согласно критериям VII Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; 2007 [12]. Эти дозы назначали в течение всего периода наблюдения. Критерием включения в исследование служили повышение АД у пациентов с патологией почек — систолическое АД (САД)  $\geq 130$  мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД)  $\geq 80$  мм рт.ст., в соответствии с Клиническими рекомендациями по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов, Европейского общества гипертензии, Всемирной Организации Здравоохранения и Международного Общества по изучению гипертонии (2007). Больные могли быть включены в исследование, если величина АД регистрировалась, несмотря на терапию ИАПФ или БРА. Одновременно с терапией БРАС больные могли принимать и другие препараты, за исключением АК (не лерканидипин). Пациенты, получавшие ранее иммунодепрессанты (<6 мес. до включения в исследование) либо после начала терапии лерканидипином, исключались из исследования, во избежание искажения результатов.

Антигипертензивная терапия (АГТ) лерканидипином (начальная доза 10 или 20 мг, один раз в сут.) назначалась всем участникам. При последующих клинических визитах доза препарата была увеличена до 20 мг/сут. у всех больных. Период наблюдения составил 6 мес, с 4 клиническими визитами: при включении в исследование, а также через 1, 3 и 6 мес. от начала терапии. При недостижении целевых уровней АД ко II визиту, мог быть назначен дополнительный АГП. Во время каждого визита оценивались уровни АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличие ПЭ терапии, клиническая симптоматика и приверженность терапии. АД измерялось с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра, через ~ 24 ч после последнего приема препарата. По результатам двух измерений АД, выполнявшихся с интервалом 3 мин в положении сидя, рассчитывалось среднее значение АД, которое в дальнейшем использо-

валось при анализе данных. ЧСС определялась на лучевой артерии, за 30 сек. Среднее АД рассчитывалось по формуле:  $ДАД + 1,3 \times (САД - ДАД)$ .

Согласно протоколу исследования уровень креатинина (Кр) сыворотки измерялся на каждом визите стандартными лабораторными методами. По результатам анализа суточной мочи рассчитывался клиренс Кр (ККр), а также оценивалась степень (ст.) выраженности ПУ. Биохимический анализ крови включал в себя определение уровней холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, уратов и электролитов. На каждом визите выполнялся развернутый анализ крови.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью пакета SPSS для Windows 13.0. Данные представлены в виде "среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение". Различия между непрерывными переменными сравнивались с помощью парного *t*-критерия Стьюдента. Поскольку такая переменная, как ст. выраженности ПУ, не соответствовала критериям нормального распределения Колмогорова-Смирнова, для ее анализа был использован ранговый критерий Вилкоксона. Различия считались статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ ; все значения  $p$  представлены для двусторонних критериев.

## Результаты

Через 1 мес. терапии лерканидипином отмечалось достоверное снижение САД и ДАД со  $152,0 \pm 15,4 / 86,3 \pm 10,8$  до  $139,2 \pm 11,1 / 81,2 \pm 8,3$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ). Уровни АД на каждом визите представлены на рисунке 1 и в таблице 1. Через 3 и 6 мес. от начала терапии наблюдалось дальнейшее снижение САД и ДАД. Через 6 мес. среднее снижение АД, по сравнению с исходным уровнем, составило  $-16,8 / -9,3$  мм рт.ст. (относительное снижение на  $11,1 \% / 10,8 \%$ ). ЧСС не менялась на протяжении всего периода наблюдения. Через 6 мес. терапии доля участников с нормализацией АД ( $< 130 / 80$  мм рт.ст.) составила  $42,5 \%$ . Уровень АД  $< 140 / 90$  мм рт.ст. был у  $58,8 \%$  пациентов.  $18 (26,5 \%)$  участникам для достижения целевых уровней АД потребовалось назначение третьего АГП — гидрохлортиазида (Гхт) в дозе  $12,5-25$  мг/сут. ( $n=10$ ), торсемида в дозе  $5-10$  мг/сут. ( $n=4$ ),  $\beta$ -АБ ( $n=3$ ) либо  $\alpha$ -АБ ( $n=1$ ).

Динамика биохимических показателей представлена в таблице 1. Уровень ХС достоверно ( $p=0,001$ ) снизился через 6 мес. терапии. Снижение сывороточной концентрации ТГ отмечалось на II и III визитах ( $p < 0,001$ ). На фоне терапии лерканидипином не было отмечено увеличения числа пациентов с биохимическими нарушениями, по сравнению с исходными данными. Также не наблюдалось существенных изменений уровней мочевины и Кр сыворотки. Показатели ККр не менялись на протяжении всего периода наблюдения. Уже через 1 мес. терапии отмечалось достоверное уменьшение степени выраженности ПУ, сохранявшееся до конца наблюдения — с  $1,63 \pm 1,39$  г/сут. исходно до  $1,09 \pm 1,26$  г/сут. через 6 мес.; ( $p < 0,001$ ). Динамика показателей ПУ представлена на рисунке 2.

Относительное снижение (%) степени выраженности ПУ составило  $-29 \%$  через 1 мес. лечения,  $-37 \%$  через 3 мес. и  $-33 \%$  через 6 мес. При этом относительное снижение среднего АД было не столь выраженным:  $-7,4 \%$ ,

$-10,4 \%$  и  $-10,8 \%$  через 1, 3 и 6 мес., соответственно.

Частота ПЭ была низкой ( $n=6; 7,5 \%$ ). Лишь у 2 пациентов ПЭ привели к отмене лечения. ПЭ были представлены отеками нижних конечностей ( $n=3$ ), эректильной дисфункцией ( $n=1$ ), ночной тахикардией, вряд ли связанной с утренним приемом препарата ( $n=1$ ) и слабо выраженной болью в области эпигастрия после приема лерканидипина ( $n=1$ ).

## Обсуждение

Согласно результатам настоящего исследования новый АК лерканидипин является эффективным АГП у пациентов с ПУ. В сочетании с БРАС лерканидипин также способен уменьшать ст. выраженности ПУ у этих больных. Данная статья является второй публикацией, в которой был показан антипротеинурический эффект лерканидипина при сочетании ИАПФ и АК.

Ранее убедительно продемонстрировано, что снижение АД, независимо от типа назначаемого АГП, замедляет прогрессирование почечной патологии [13-15]. БРАС уменьшают тяжесть связанного с АГ поражения почек, за счет сохранения почечного кровотока при снижении системного АД [16-18]. Более того, БРАС обладают выраженным антипротеинурическим эффектом и дополнительным нефропротективным действием, не зависящим от ст. снижения АД [19-22]. В современных клинических рекомендациях по лечению АГ эти лекарственные средства рассматриваются в качестве препаратов первого выбора у больных с хронической патологией почек. Таким образом, обязательное назначение БРАС всем участникам данного исследования было этически обусловленным.

Остается открытым вопрос о том, обладают ли АК, при их назначении в виде монотерапии, способностью уменьшать выраженность ПУ и замедлять прогрессирование ПН. В настоящее время, в клинической практике применяются 3 класса АК: производные бензодиазепина (дилтиазем), фенилалкиламины (верапамил) и дигидропиридины (нифедипин). Поскольку эти 3 класса существенно отличаются по своим фармакологическим свойствам и терапевтическим показаниям, не следует рассматривать АК в качестве однородной группы (гр.) препаратов [23]. Имеющиеся данные о влиянии недигидропиридиновых АК на степень выраженности ПУ достаточно противоречивы [8]. Было показано, что классические дАК (амлодипин) вызывают преимущественную дилатацию афферентных артериол почечных клубочков, с минимальным влиянием на эфферентные артериолы [24-26]. По результатам ряда исследований, антигипертензивное действие АК сопровождается уменьшением ст. выраженности клубочковой гипертензии и способствует нефропротекции [27-30]. По другим данным, преимущественное действие этих препаратов на афферентные артериолы может приводить к клубочковой гипертензии и прогрессированию патологии почек [31-34]. В последнее время появляется все больше доказательств того, что отдельные АК (лерканидипин) влияют как на афферентные, так и на эфферентные артериолы почечных клубочков [6]. Таким образом, новые дАК могут обладать антипротеинурическим эффектом, в пользу чего свидетельствуют данные выполненных *in vitro* исследований о влиянии этих препаратов на эфферентные клубочковые артериолы.

В настоящее время, число клинических исследований, изучающих почечные эффекты новых АК, остается относительно небольшим. Тем не менее, при сравнении

Динамика АД и лабораторных показателей

	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.
САД	152±15	139±1	136±13	135±13
ДАД	86±11	81±8	77±8	77±10
ЧСС	74±12	75±12	72±11	71±11
Кр	1,69±1,02	1,71±0,94	1,71±1,12	1,69±1,14
Мочевина	55,2±26,9	64,9±31,0	57,1±29,5	54,2±27,5
Ураты	6,4±1,3	6,5±1,2	6,1±1,1 *	6,3±1,1
Глюкоза	118±38	112±35	109±37 †	111±30
ХС	210±48	198±47 *	192±36 *	192±34 ‡
ТГ	151±77	132±54 *	130±73 *	134±72
Общий белок	7,3±0,6	7,4±0,5 †	7,4±0,5 †	7,3±0,6
Альбумин сыворотки	4,5±0,7	4,6±0,6	4,5±0,6	4,4±0,6
ККр	43,5±10,6	44,1±12,5	43,9±11,2	44,0±1,0
ПУ	1,63±1,39	1,16±1,16 *	1,00±1,04 *	1,09±1,26 *

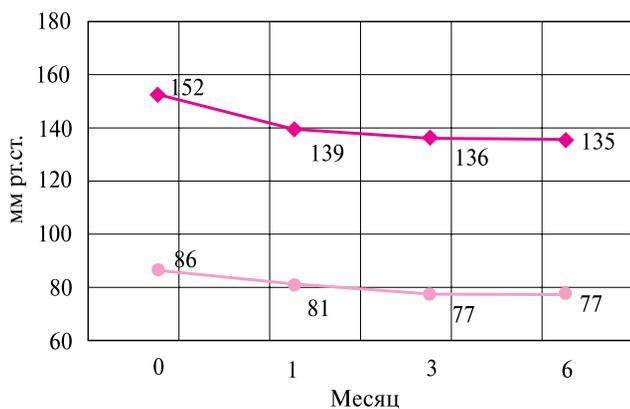
Примечание: единицы измерения: для АД — мм рт.ст.; для ЧСС — уд/мин; для мочевины, уратов, глюкозы, ХС и ТГ — мг/дл; для общего белка и альбумина сыворотки — г/дл; для ККр — мл/мин; для ПУ — г/сут.; \*  $p < 0,001$  по сравнению с исходным уровнем; †  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем; ‡  $p = 0,001$ .

этих препаратов с традиционными АК [35, 36] и даже с ИАПФ [37] были получены обнадеживающие результаты. В частности, в исследовании DIAL (Diabetes Iperensione Albuminuria Lercanidipina) сравнивалась эффективность лерканидипина (10-20 мг/сут.) и рамиприла (5-10 мг/сут.) в отношении снижения МАУ. Через 9-12 мес. наблюдения ст. выраженности альбуминурии сопоставимо уменьшилась в обеих гр. терапии [38]. В исследовании ZAFRA (Zandip en Función Renal Alterada) был продемонстрирован антипротеинурический эффект сочетания нового АК лерканидипина (10 мг один раз в сут) и БРАС [39]. Сравнение этих данных и полученных в настоящей работе результатов позволяет высказать ряд предположений. В исследовании ZAFRA прием более низкой дозы лерканидипина сопровождался небольшим, статистически недостоверным снижением ПУ через 1 мес. Тем не менее, к последнему визиту, через 6 мес. от начала терапии, ст. выраженности антипротеинурического эффекта лерканидипина достигала статистической значимости. В этом исследовании применялась удвоенная доза препарата, и ст. снижения ПУ по окончании периода наблюдения также была вдвое выше (37 % vs 20 %). Уменьшение ст. выраженности ПУ было статистически значимым, начиная с первого мес. лечения. Иными словами, более высокие дозы лерканидипина обладали более выраженным и быстрее развивающимся антипротеинурическим эффектом.

Снижение АД, несмотря на использование больших доз лерканидипина, было не столь выраженным, как в исследовании ZAFRA, что позволяет предположить независимость антипротеинурического действия этого препарата от его антигипертензивного эффекта. Аналогичное, независимое, антипротеинурическое действие было ранее продемонстрировано для БРАС. В настоящее время существует только одна публикация, сравнивающая антипротеинурический эффект нового АК (эфонидипина) и традиционного представителя этого класса препаратов (амлодипина). В исследовании вошли пациенты с хроническим гломерулонефритом, ПУ и сохранной функцией почек. Среднее снижение АД было сходным на фоне приема эфонидипина и амлодипина, однако уменьшение ст. выраженности протеинурии было более значительным во время приема эфонидипина. Это свидетельствует в пользу неза-

висимости антипротеинурического действия эфонидипина от ст. снижения АД. Иными словами, эфонидипин, в отличие от амлодипина, способен расширять эфферентные артериолы почечных клубочков [40]. Полученные результаты согласуются с этими данными, а также с результатами ранее выполненных исследований терапии лерканидипином у пациентов с ПУ.

Опасения в отношении развития ПЭ выступают, по всей вероятности, основным фактором, который ограничивает применение высоких доз АГП на начальных этапах лечения АГ. Традиционно стартовые дозы АГП являются достаточно низкими, с последующей титрацией до более высоких доз, при необходимости. Подобный подход основан на опасениях в отношении развития ПЭ, характерных для традиционных АГП. В частности, для  $\beta$ -АБ характерны такие дозозависимые ПЭ, как ортостатическая гипотензия, сонливость и сухость во рту. В отличие от этих классов лекарственных средств, профиль безопасности для БРАС сопоставим с таковым для плацебо. Даже субмаксимальные дозы БРА являются безопасными и хорошо переносятся пациентами с хронической патологией почек, на фоне эффективного снижения АД и уменьшения ст. выраженности ПУ [41]. Несмотря на их антигипертензивную эффективность, дАК нередко вызывают ПЭ, приводящие к прекращению терапии либо замене на лекарственные средства иного класса. Лерканидипин является новым дАК, который характеризуется высокими липофильностью и сосудистой селективностью, а также постепенным развитием продолжительного антигипертензивного эффекта. Эти свойства лерканидипина обуславливают его отличный профиль переносимости, особенно по сравнению с другими дАК [7,8,42,43]. В настоящем исследовании частота развития отеков и связанных с вазодилатацией ПЭ была крайне низкой, несмотря на наличие у большого числа пациентов ПУ — состояния, предрасполагающего к развитию отеков. Известно, что связанные с вазодилатацией отеки хорошо отвечают на терапию препаратами, расширяющими посткапилляры, такими как ИАПФ либо БРА [44]. Таким образом, одновременное назначение лерканидипина и БРАС могло объяснять низкую частоту связанных с вазодилатацией ПЭ в исследовании.



Примечание: ◆ – САД, ● – ДАД

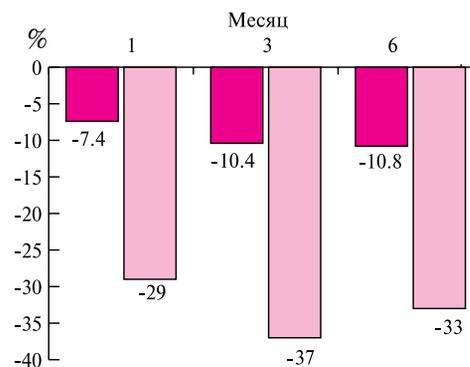
Рис. 1 Достоверное снижение уровней САД и ДАД отмечалось на всех клинических визитах.

Дизайн настоящего исследования имел определенные ограничения, поскольку оно являлось простым, открытым, неконтролируемым, клиническим исследованием. Использование плацебо-контроля не представлялось возможным с этической точки зрения, поскольку известно, что у больных с патологией почек отмечается существенное повышение сердечно-сосудистого риска (ССР). Сравнение с традиционными АК не было оправданным, т. к. ранее было убедительно доказано, что эти препараты не уменьшают выраженность ПУ, несмотря на хороший антигипертензивный эффект [8]. Следовательно, ограничения дизайна исследования не влияют на значимость полученных результатов.

Таким образом, лерканидипин продемонстрировал хорошую антигипертензивную эффективность

## Литература

1. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and endstage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
2. Ruilope LM, Campo C, Rodriguez-Artalejo F, et al. Blood pressure and renal function: Therapeutic implications. *J Hypertens* 1996; 14: 1259-63.
3. Mandhavan S, Stockwell D, Cohen H, Alderman MH. Renal function during antihypertensive treatment. *Lancet* 1995; 345: 749-51.
4. Samuelsson O, Wilhelmsen L, Elmfeldt D, et al. Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension: Results from the Primary Preventive Trial in Goteborg, Sweden. *J Hypertens* 1985; 3: 167-76.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
6. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure progression. *Ren Fail* 2008; 30: 247-55.
7. Barrios V, Navarro A, Esteras A, et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. *Blood Pressure* 2002; 11: 95-100.
8. Leonetti G, Magnani B, Pessina AC, et al, on behalf of the COHORT Study Group. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 932-40.
9. Sabbatini M, Leonardi A, Testa R, et al. Effect of calcium antagonists on glomerular arterioles in spontaneously hypertensive



Примечание: ■ – снижение уровня среднего АД, %; ■ – снижение уровня протеинурии (ПУ), %.

Рис. 2 Достоверное уменьшение ПУ (представленное в виде % от исходного уровня) отмечалось уже на II визите. На III визите оно было более выраженным и сохранялось в течение всего периода наблюдения. Снижение уровней АД было менее выраженным.

у больных с ПУ. На протяжении всего периода наблюдения частота ПЭ была крайне низкой. Новый ДАК лерканидипин уменьшает ст. выраженности ПУ, по меньшей мере, в сочетании с ИАПФ либо БРА. Сравнение результатов с уже имеющимися данными позволяет предположить, что антипротеинурический эффект лерканидипина, по-видимому, является дозозависимым и более выраженным, чем антигипертензивное действие этого препарата. Для подтверждения полученных результатов необходимо выполнение полномасштабных, сравнительных, клинических исследований.

### Конфликт интересов

Авторы не имеют какого-либо конфликта интересов.

- rats. *Hypertension* 2000; 35: 775-9.
10. Dalla Vestra M, Pozza O, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria: DIAL Study (diabetic, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
11. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 1): S1-246.
12. The Seventh Report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
13. Parving IU. The impact of hypertension and antihypertensive treatment on the course and prognosis of diabetic nephropathy. *J Hypertens* 1990; 8: S187-91.
14. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-62.
15. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, et al. Antiproteinuric effect of blood pressure lowering agents: A meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-74.
16. Reams GP, Bauer JH. Acute and chronic effects of calcium antagonists on the essential hypertensive kidney. In Epstein M, Loutzenhiser R (eds.). *Calcium antagonists and the kidney. Philadelphia: Hanley & Belfus* 1990; 247-56.

17. Kon V, Fogo A, Ichikawa I. Bradykinin causes selective efferent arteriolar dilation during angiotensin I converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1993; 44: 545-50.
18. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans? *Kidney Int* 1996; SO: 684-92.
19. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensinreceptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
20. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G. et al., for the REIN 2 Study Group. Bloodpressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronicrenal disease (REIN-2): Multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-46.
21. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension and Renal Disease. 1995 Update of the workinggroup reports on chronic renal failure and renovascular hypertension. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1938-47.
22. Weidmann I, Schneider M, Bohlen L. Therapeutic efficacy of different anti-hypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis. *Neplriol Dial Transplant* 1995; 10 (Suppl. 9): 39-45.
23. Palmer BF. Management of hypertension in patients with chronic kidney disease and diabetes. *Am J Med* 2008; 121: S16-22.
24. Carmines PK, Navar LG. Disparate effects of Ca channel blockers on afferent and efferent arteriolar responses to ANG II. *Am J Physiol* 1989; 256: F1015-20.
25. Loutzenhiser R, Epstein M. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists. In Epstein LVI, Loutzenhiser R (eds.), *Calcium antagonists and the kidney*. Philadelphia: Hanley & Belfus 1990; 33-74.
26. Flerning J T, Parekh N, Steinhausen M. Calcium antagonists preferentially dilate preglomerular vessels of hydronephrotic kidney. *Am J Physiol* 1987; 253: F1157-63.
27. Dworkin LD. Effects of calcium channel blockers on glomerular injury on experimental glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: S21-7.
28. Kanno Y, Suzuki H, Okada H, Saruta T. Renal protective effects of amlodipine on partially nephrectomized spontaneously hypertensive rats fed a high-salt diet. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 480-4.
29. Nagahama T, Hayashi K, Fujiwara K, et al. Characterization of the renal action of pranidipine in the rat. *Arzneimittel-Forsch* 2000; 50: 248-53.
30. Anderson S. Renal hemodynamic effects of calcium antagonists in rats with reduced renal mass. *Hypertension* 1991; 17: 288-95.
31. Bidani AK, Schwartz MV, Lewis EI. Renal autoregulation and vulnerability to hypertensive injury in remnant kidney. *Am J Physiol* 1987; 252: P1003-10.
32. Griffin KA, Picken M, Bidani AK. Method of renal mass reduction is a critical determinant of subsequent hypertension and glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 2023-31.
33. Griffin KA, Picken IM, Bidani AK. Deleterious effects of calcium channel blockers on pressures transmission and glomerular injury in rat remnant kidneys. *J Clin Invest* 1995; 96: 793-800.
34. Griffin KA, Picken MM, Bakris GL, Bidani AK. Class differences in the effects of calcium channel blockers in the rat remnant kidney model. *Kidney Int* 1999; 55: 1849-60.
35. Bellinighieri G, Mazzaglia G, Savica V, Santoro D. Effects of manidipine and nifedipine on blood pressure and renal function in patients with chronic renal failure: A multicenter randomized controlled trial. *Ren Fail* 2003; 25: 681-9.
36. Martinez-Martin FJ, Saiz-Satjes M. Add-on rnanidipine versus amlodipine in diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: The AMANDHA study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(10): 1347-55.
37. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of successful hypertension control by rnanidipine or lisinopril on albuminuria and left ventricular mass in diabetic hypertensive patients with microalbuminuria. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 483-90.
38. Dalla Vestra M, Pezza G, Mosca A, et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diab Nutr Metab* 2004; 17: 259-66.
39. Robles NR, Gomez Campdera F, Manjon M, et al. Lercanidipine in chronic renal failure patients: The ZAFRA Study. *Ren Fail* 2005; 27: 73-80.
40. Ishinnitsu T, Kameda T, Akashiba A, et al. Efonidipine Reduces Proteinuria and Plasma Aldosterone in Patients with Chronic Glomerulonephritis. *Hypertens Res* 2007; 30: 621-6.
41. Diissing R. Angiotensin II-receptor blocker dosages: How high should we go? *Int J Clin Pract* 2006; 60: 179-83.
42. Morisco C, Trimarco B. Efficacy and tolerability of lercanidipine in comparison to and in combination with atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension in a double blind controlled study. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 29 (Suppl. 2): S54-8.
43. Barbagallo IVI, Barbagallo Sangiorgi G. Efficacy and tolerability of lercanidipine in monotherapy in elderly patients with isolated systolic hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 375-9.
44. Messerli FH, Oparil S, Feng Z. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonists (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonists monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1182-7.

Поступила 17/02-2011

## Анализ дизайна и результатов исследования ОРИЕНТИР

С.Ю. Марцевич<sup>1,2</sup>, Ю.В. Лукина<sup>1,2\*</sup>, И.Б. Бондарева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздравсоцразвития России; <sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; <sup>3</sup>Научно-исследовательский институт физико-химической медицины. Москва, Россия

### ORIENTIR Study: design and results

S.Yu. Martsevich<sup>1,2</sup>, Yu.V. Lukina<sup>1,2\*</sup>, I.B. Bondareva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>State Research Centre for Preventive Medicine; <sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

<sup>3</sup>Research Institute of Physico-Chemical Medicine. Moscow, Russia

В статье рассматриваются особенности постмаркетинговых исследований — испытаний, которые проводятся в условиях, приближенных к реальным клиническим, после регистрации лекарственного препарата. Обсуждаются дизайн и результаты российского постмаркетингового исследования ОРИЕНТИР препарата нифедипина с контролируемым высвобождением (нифедипина CR).

**Целью** исследования явилось изучение антигипертензивной эффективности и переносимости нифедипина CR у пациентов с АГ.

**Результаты.** В исследовании приняли участие 38 врачей из 24 клинических центров 16 российских городов, были включены 3179 пациентов, с артериальной гипертонией (АГ). Среднее снижение артериального давления (АД) составило  $22,9 \pm 6,75 / 16,56 \pm 8,74$  мм рт.ст. Целевой уровень АД был достигнут у 94,9 % пациентов с АГ без сахарного диабета (СД) и у 72,1 % пациентов с АГ + СД. Прием препарата на заключительном визите продолжили 98 % пациентов. Нежелательные явления были зарегистрированы у 1,5 % пациентов. Эффективность, переносимость и приверженность терапии нифедипином CR была оценена врачами-исследователями как “отличная” и “хорошая” у 95,8 %, 96,4 % и 97,7 %, соответственно.

**Заключение.** Результаты исследования нифедипина CR согласуются с данными других постмаркетинговых исследований препаратов нифедипина CR и свидетельствуют об их хорошей антигипертензивной эффективности и переносимости.

**Ключевые слова:** постмаркетинговое исследование, артериальная гипертония, нифедипин CR, эффективность и безопасность терапии.

The paper summarizes the specific features of post-marketing studies, which are performed after the medication registration, in the settings close to the real-world clinical practice. In particular, the authors discuss the design and results of the Russian post-marketing study of nifedipine CR (controlled release) — ORIENTIR Study.

The **aim** of the study was to assess antihypertensive effectiveness and tolerability of nifedipine CR in patients with arterial hypertension (AH).

**Results.** The study included 38 doctors from 24 clinical centres in 16 Russian cities, as well as 3179 patients with AH. Mean blood pressure (BP) reduction reached  $22,9 \pm 6,75 / 16,56 \pm 8,74$  mm Hg. Target BP levels were achieved in 94,9 % of AH patients without diabetes mellitus (DM), and in 72,1 % patients with a combination of AH and DM. At the last visit, 98 % of the participants continued taking the study medication. Adverse effects were registered in 1,5 % of the participants. Doctor-assessed effectiveness, tolerability, and therapy compliance for nifedipine CR were “excellent” or “good” in 95,8 %, 96,4 %, and 97,7 % of the patients, respectively.

**Conclusion.** The results of this study are consistent with the data from other post-marketing studies of nifedipine CR, confirming its antihypertensive effectiveness and good tolerability.

**Key words:** Post-marketing study, arterial hypertension, nifedipine CR, therapy effectiveness and safety.

© Коллектив авторов, 2011

Тел.: 8(495) 627-03-04

e-mail: yuvlu@mail.ru

[<sup>1,2</sup>Марцевич С.Ю. — <sup>1</sup>руководитель отдела профилактической фармакотерапии, <sup>2</sup>профессор кафедры доказательной медицины ФУЭЗ <sup>1,2</sup>Лукина Ю.В. (\*контактное лицо) — <sup>1</sup>с.н.с. лаборатории клинических испытаний профилактических лекарственных препаратов отдела профилактической фармакотерапии, <sup>2</sup>ассистент кафедры доказательной медицины ФУЭЗ, <sup>3</sup>Бондарева И.Б. — в.н.с.].

## Фазы клинических испытаний

При изучении эффективности и безопасности новых лекарственных препаратов (ЛП) широко применяются контролируемые, клинические испытания. Клинические исследования ЛП на людях проходят несколько фаз [1].

В I фазе исследований оцениваются фармакодинамические и фармакокинетические параметры, показатели абсорбции, распределения, метаболизма, экскреции, время достижения максимальной концентрации, сравнение различных лекарственных форм и доз препаратов у испытуемых, как правило, здоровых добровольцев.

Испытания II фазы обычно являются плацебо-контролируемыми. В них оценивается эффективность и безопасность ЛП у пациентов, для лечения которых эти препараты предназначены.

Исследования III фазы имитируют реальные жизненные условия, в которых ЛП будет применяться после регистрации. В течение этой фазы продолжается оценка ЛП, применяемых в оптимальных дозах, лекарственных формах, которые были определены в предыдущих фазах. Исследования III фазы проводятся на больших разнообразных группах (гр.) пациентов, страдающих различными сопутствующими заболеваниями. В таких испытаниях также оцениваются побочные эффекты (ПЭ) препаратов, их сравнение с другими ЛП, фармакоэкономическая составляющая [1].

Исследования I-III фаз (предрегистрационные) имеют целый ряд ограничений: ограниченный временной промежуток наблюдения, ограниченное число участников, строго определенные критерии включения и исключения, которые лимитируют популяцию пациентов, принимающих препарат. После регистрации ЛП количество принимающих его человек возрастает в сотни и тысячи раз. Поэтому наряду с обязательным проведением клинических исследований ЛП (I-III фазы), предшествующих его регистрации, целесообразно проведение IV фазы исследований после выхода нового ЛП на рынок [2].

Исследования IV фазы называются постмаркетинговыми или пострегистрационными, т. е. испытания проводятся после регистрации и выхода ЛП на рынок. На данном этапе проводится сравнение нового ЛП (его эффективности, безопасности, фармакоэкономических показателей) с уже имеющимися аналогами, с другими ЛП данной фармакотерапевтической гр., регистрируются ПЭ, в т.ч. ранее неизвестные и отдаленные. В испытаниях IV фазы также могут определяться оптимальные сроки лечения, проводится сравнение стандартных курсов лечения, изучаются отдаленные результаты терапии [1,2].

Одной из главных задач постмаркетинговых исследований является выявление всех ПЭ, в т.ч. и отдаленных, обнаружение которых на предыдущих этапах исследования препарата было затруднено или невозможно из-за перечисленных выше ограничений предрегистрационных испытаний. В постмаркетинговых исследованиях выявляются риски для здоровья пациентов, характеристики этих рисков, проводится их количественное определение с целью подтверждения профиля безопасности ЛП и оценки эффективности мероприятий по управлению рисками. В ряде случаев проведение постмаркетинговых испытаний может инициироваться ЕМЕА (European Medicine Agency) для изучения и контроля безопасности зарегистрированных ЛП.

В странах Евросоюза законодательно закреплено обязательство фармацевтических компаний о предоставлении

сведений по безопасности, выявляемым ПЭ всех зарегистрированных на рынке ЛП. Периоды предоставления сведений о ПЭ — периодически обновляемые отчеты о безопасности: PSUR (Periodic Safety Update Reports) различны и зависят от времени присутствия ЛП на рынке (с течением времени периоды подачи отчетов увеличиваются). Сведения о неблагоприятных явлениях (НЯ) и ПЭ фармпрепаратов получают из отчетов практикующих лечащих врачей, регистрирующих в своей практике случаи ПЭ или неблагоприятных взаимодействий ЛП; на основании результатов регламентированных, постмаркетинговых и наблюдательных, клинических исследований. Последние проводятся наиболее часто и отличаются позицией “невмешательства” (неинтервенционные исследования): лечащий врач назначает ЛП по своему усмотрению, ориентируясь на конкретную клиническую ситуацию. Эти условия создают картину, максимально приближенную к реальной повседневной практике лечения. В РФ на основании Информационного письма № 01И-49/09 от 05.02.2009 Росздрава “О предоставлении информации о выявленных неблагоприятных ПЭ на ЛП” сведения обо всех серьезных НЯ, зарегистрированных во всех странах в рамках всех клинических исследований, должны сообщаться всем участвующим в исследованиях данного препарата исследователям и организациям, а также в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и в Комитет по этике [2,3].

## ОРИЕНТИР — постмаркетинговое российское исследование

ОРИЕНТИР (Открытое, проспективное, наблюдательное, неконтролируемое, постмаркетинговое исследование антигипертензивной эффективности и безопасности Нифекарда ХЛ®, дигидропиридинового антагониста кальция, с контролируемым высвобождением, у пациентов с АГ). Оно было постмаркетинговым, проспективным, наблюдательным (Post Marketing Surveillance), неконтролируемым, многоцентровым и проводилось в соответствии с определением “наблюдательные исследования” (“non-interventional trials”), опубликованным в Европейской Директиве по Клиническим исследованиям (Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April) [3]. Согласно требованиям, предъявляемым к наблюдательным исследованиям, назначение ЛП должно осуществляться строго в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, только по зарегистрированным показаниям к применению и в соответствии с принятой клинической практикой. Решение о назначении ЛП должно основываться только на медицинских показаниях и решении врача, но не должно быть поставлено в зависимость от решения включить пациента в исследование. Наблюдательное исследование не предполагает проведение дополнительных диагностических процедур помимо используемых в обычной клинической практике. Интервалы визитов пациента к врачу не являются фиксированными, но должны быть выдержаны с учетом принятой клинической практики у данной категории пациентов [3].

Целью исследования было изучение антигипертензивной эффективности и переносимости нифедипина контролируемого высвобождения (Нифекард ХЛ®, САНДОЗ, Швейцария) в виде моно- и комбинированной терапии у пациентов с АГ.

## Материал и методы

В открытом, наблюдательном, многоцентровом, постмаркетинговом исследовании пациентов с АГ приняли участие 38 врачей из 24 клиникских центров 16 российских городов: Москвы, Санкт-Петербурга, Хабаровска, Новосибирска, Кемерово, Уфы, Перми, Екатеринбурга, Нижнего Новгорода, Казани, Владивостока, Калининграда, Иркутска, Красноярска, Ростова и Челябинска.

Согласно протоколу в исследование (период включения составил 6 мес. — с 11.2008-05.2009 гг.) включали пациентов, удовлетворяющих следующим критериям:

- Наличие нелеченой или неадекватно леченой АГ;
- Возраст > 40 лет;
- Показания к назначению нифедипина CR (в виде моно- или комбинированной терапии).

В критерии невключения входили:

- повышенная чувствительность к нифедипину или компонентам препарата и другим производным 1,4-дигидропиридина;
- выраженная артериальная гипотензия на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) — систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт.ст.;
- выраженный стеноз аортального клапана;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в стадии декомпенсации, острый период инфаркта миокарда (ИМ) в течение первых 4 нед., кардиогенный шок;
- беременность I триместр, период лактации.

Нифедипин CR (Нифекард® ХЛ) назначали в соответствии с обычной клинической практикой и согласно инструкции по медицинскому применению препарата. В среднем период наблюдения составил 12 нед., за которые пациенты посетили лечащего врача 4 раза (4 визита). Назначение нифедипина CR должно было быть строго отделено от решения включить пациента в исследование. Обоснование назначения письменно фиксировалось в карте пациента врачом-исследователем. Таким образом, были созданы условия назначения препарата, приближенные к условиям повседневной клинической практики со случайной выборкой пациентов.

Пациенты принимали таблетки Нифекарда® ХЛ в дозе 30 или 60 мг, которые приобретали самостоятельно.

Для пациентов с впервые диагностированной АГ начальная доза нифедипина CR составляла 30 мг 1 раз в сут., препарат назначался преимущественно на ночь. На любом визите исследования АГТ могла быть усилена по решению врача для достижения целевого уровня АД: < 130/80 мм рт.ст. для пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД), АД < 140/90 мм рт.ст. — для всех остальных пациентов, путем удвоения дозы нифедипина CR до 60 мг/сут. или добавлением к терапии другого антигипертензивного препарата (АГП):

- удвоение дозы нифедипина CR: нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60;

добавление второго препарата из гр. диуретиков (Д), предпочтительно гидрохлортиазид (Гхт); из группы бета-адреноблокаторов (β-АБ) (предпочтительно бисопролол) в стандартных терапевтических дозировках; из группы ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) (предпочтительно рамирил); из группы блокаторов к рецепторам ангиотензина II (БРА) (предпочтительно лозартан) к нифедипину CR в дозе 30 мг/сут. или в дозе 60 мг/сут.:

- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + Гхт
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + бисопролол

- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + рамирил
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 30 + лозартан или
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + Гхт
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + бисопролол
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + рамирил
- нифедипин CR 30 → нифедипин CR 60 → нифедипин CR 60 + лозартан

Для пациентов, получавших АГТ на момент визита 1, по решению врача (с обоснованием основной причины отмены предыдущей терапии) мог быть назначен нифедипин CR (в виде моно- или комбинированной терапии). В данном случае схему лечения и дозы препаратов выбирал врач с учетом уровня АД, сопоставимости терапевтической эффективности препаратов в конкретных дозах. Целью назначения и коррекции АГП на визитах во время исследования было достижение целевых цифр АД: (< 140/90 мм рт.ст.) у больных АГ без СД, и АД < 130/80 мм рт.ст. — у пациентов с АГ + СД-2.

В исследовании оценивались следующие показатели эффективности и переносимости:

- Антигипертензивная эффективность терапии нифедипином CR в виде моно- или комбинированной терапии — снижение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в положении сидя по сравнению с исходным уровнем у пациентов с АГ.
- Приверженность проводимому лечению нифедипином CR.
- Переносимость проводимого лечения: регистрация и оценка Нежелательных Явлений (НЯ), Серьезных Нежелательных Явлений (СНЯ) с анализом причинной взаимосвязи с принимаемым препаратом.

Поскольку критерий Колмогорова — Смирнова не выявил статистически значимых отличий распределений большинства количественных показателей от нормального закона ( $p > 0,05$ ), статистическое сравнение изменений количественных показателей эффективности и безопасности относительно исходных значений проводилось с помощью параметрических методов. Если статистическая значимость динамики измерений показателей эффективности и безопасности по визитам была выявлена с помощью метода дисперсионного анализа ANOVA с повторными измерениями, последующие попарные тестирования изменений значений количественных показателей во времени в ходе терапии относительно исходных значений проводилось с помощью параметрического парного критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони.

## Результаты

В исследование были включены 3179 больных АГ: 35,4 % мужчин и 64,6 % женщин. Средний возраст пациентов —  $60,2 \pm 10,7$  лет. У 2000 включенных в исследование пациентов была диагностирована АГ 2 ст., у 1009 — АГ 3 ст., у 114 — АГ 1 ст., а у 56 человек ст. АГ не была указана. У включенных в исследование пациентов отмечались следующие сопутствующие заболевания:

- СД-2 — 562 (17,7 %) пациента.
- гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — 23 (0,7 %);
- нарушения липидного обмена — 200 (6,3 %);

- нарушения углеводного обмена (не включая СД) — 44 (1,4 %);
- атеросклероз периферических артерий — 70 (2,2 %);
- ожирение (Ож) — 301 (9,5 %);
- метаболический синдром (МС) — 9 (0,3 %);
- инсульт (МИ) в анамнезе — 25 (0,8 %);
- ИБС — 1069 (33,6 %);
- ХСН — 513 (16,1 %);
- поражение периферических артерий — 185 (5,8 %) пациентов.

На первом визите средние цифры АД у включенных в исследование составили  $167,5 \pm 8,1$  мм рт.ст. — только САД.

Согласно полученным данным у большинства ( $n=1163$ ; 37 %) пациентов предыдущая АГТ была отменена и заменена на Нифекард® XL в связи с недостаточной эффективностью, плохой переносимостью предыдущей терапии, низкой приверженностью лечению или сочетанию этих факторов.

Нифедипин CR был назначен 3179 включенным в исследование пациентам на визите 1; из них 2603 (81,9 %) больным препарат был назначен в дозе 30 мг, 574 (18,1 %) — в дозе 60 мг. Из этих пациентов на визите 1 монотерапия Нифекардом® была назначена 816 (25,7 %) пациентам, остальные получали комбинированную терапию 2-5 АГП:

- препараты из гр. Д (предпочтительно Гхт) на визите 1 были назначены 1254 (39,5 %) пациентам: Гхт — 899 (28,3 %), другие — 355 (11,2 %) пациентам; единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, Д был у 308 (9,7 %) пациентов;
- препараты из группы  $\beta$ -АБ (предпочтительно бисопролол) на визите 1 были назначены 1173 (36,9 %) пациентам: бисопролол — 1005 (31,6 %), другие — 168 (5,3 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR,  $\beta$ -АБ был у 318 (10 %) пациентов;
- препараты из группы ИАПФ (предпочтительно рамиприл) на визите 1 были добавлены 1010 (31,7 %) пациентам: рамиприл — 564 (17,7 %), другие — 446 (14 %) пациентам; единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, ИАПФ был у 331 (10,4 %) пациентов;
- из группы БРА (предпочтительно лозартан) на визите 1 был добавлен 544 (17,1 %) пациентам: лозартан — 510 (16 %), другие — 34(1,1 %) пациентам; единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, АТ<sub>1</sub>-блокатор был у 161 (5,1 %) пациентов.

К визиту 4 монотерапию нифедипином CR получали 752 (23,6 %) пациентов, остальные — комбинированную терапию:

- Д получали 1243 (39,1 %) пациента: Гхт — 899 (28,3 %) пациента, другие — 344 (10,8 %), единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, Д был у 266 (8,4 %) пациентов;
- $\beta$ -АБ получали 1235 (38,9 %) пациента: бисопролол — 1089 (34,3 %), другие — 146 (4,6 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR,  $\beta$ -АБ был у 336(10,6 %) пациентов;
- ИАПФ получали 1018 (32 %) пациента: рамиприл — 615(19,3 %), другие — 403(12,7 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, ИАПФ был у 312(9,8 %) пациентов;

- блокатор рецепторов АТ<sub>1</sub> получал 601(18,9 %) пациент: лозартан — 570 (17,9 %), другие — 31 (1,0 %); единственным препаратом, добавленным к терапии нифедипином CR, АТ<sub>1</sub>-блокатор был у 176 (5,5 %) пациентов.

Назначение препаратов к визиту 4 представлено на рисунке 1.

Относительные изменения показателей эффективности на всех визитах статистически значимо отличались от исходных значений ( $p<0,001$ ). На заключительном визите было достигнуто среднее относительное снижение САД на  $22,9\pm 6,75$  %, ДАД — на  $16,56\pm 8,74$  % относительно соответствующих исходных значений.

Изменение гемодинамических параметров на фоне проводимой АГТ показано на рисунке 2, а средние значения гемодинамических показателей — в таблице 1.

Целевой уровень АД был достигнут у 94,9 % пациентов без СД (АД<140/90 мм рт.ст.) и у 72,1 % больных АГ + СД-2 (АД <130/80 мм рт.ст.). На визите 4 САД и ДАД не превышали целевых значений у 2889 (90,9 %) пациентов, включенных в исследование.

Из 3179 пациентов, включенных в исследование, на завершающий визит 4 пришли 3139 (98,7 %) пациентов. Продолжение приема препарата на визите 4 было отмечено у 3115 (98 %) пациентов (приверженность лечению), прекратили прием — 50 (1,6 %), а у 14 (0,4 %) потерянных для наблюдения пациентов эта информация отсутствовала. Причины прекращения приема препарата были известны у 47 пациентов: 5 (0,2 %) прекратили прием нифедипина CR в связи с резвившимися НЯ во время лечения, 13 (0,4 %) отказались от приема нифедипина CR по причинам, не связанным с препаратом, у 3 (0,1 %) врачи определили недостаточную приверженность терапии, у 26 (0,8 %) пациентов прием препарата был прекращен по другим причинам.

Регистрация НЯ — важная задача постмаркетинговых исследований. Зарегистрированные в ходе исследования НЯ (adverse event — АЕ) — это любые неблагоприятные объективные или субъективные симптомы или заболевания, которые появляются или усиливаются после начала приема исследуемого препарата, даже если эти явления, по мнению исследователя, не связаны с приемом этого препарата.

Каждое НЯ, зафиксированное в данном исследовании, оценивалось по следующим параметрам:

- степень (ст.) тяжести (легкая, среднетяжелая или тяжелая);
- связь с исследуемым препаратом (подозревается или не подозревается)
- продолжительность (должны быть указаны даты начала и окончания, либо указание, что НЯ еще продолжается на заключительном визите);
- предпринятые меры — варианты: меры не предприняты; доза исследуемого препарата скорректирована/прием временно прекращен; исследуемый препарат отменен по причине данного НЯ; назначен сопутствующий препарат;
- исход — варианты: выздоровление, без изменений, неполное выздоровление, смерть, угроза жизни, госпитализация, инвалидность.

Всего было зарегистрировано 58 НЯ, которые наблюдались у 47 (1,5 %) пациентов популяции безопасности, принявших хотя бы одну дозу препарата исследования. Среди 39 НЯ, для которых была отмечена вероятная связь с приемом препарата, 24 НЯ были расценены исследователями, как легкие, 13 — средней тяжести, 1 НЯ — тяжелое.

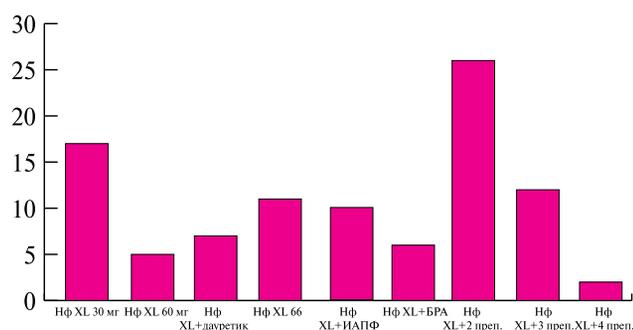


Рис. 1 Количество (%) пациентов, получавших различные АГП к визиту 4.

Серьезных НЯ зарегистрировано не было. 36 НЯ разрешились, одно (головокружение, легкое НЯ) продолжалось на заключительном визите. В связи с развившимися НЯ 4 пациентам потребовалась корректировка (снижение) дозы препарата, у 4 пациентов препарат был отменен, препарат был временно отменен у 2 пациентов, сопутствующая терапия применялась в 13 случаях, изменение режима дозирования (перенос приема препарата на другое время) — у 3 пациентов. Длительность НЯ варьировала от 0 (исчислялась часами) до 30 сут., средняя длительность НЯ составляла  $7,39 \pm 6,56$  дней. Информация о зарегистрированных в исследовании НЯ представлена в таблице 2.

В связи с НЯ 5 пациентов выбыли из исследования; 2 препарат был отменен по причине НЯ, но после того, как НЯ разрешились, эти пациенты продолжили прием препарата, и на заключительном визите НЯ не наблюдались.

Оценки эффективности, переносимости и приверженности терапии были предоставлены на заключительном визите (4) для 3146 (99 %) пациентов (включая некоторых преждевременно выбывших пациентов).

Переносимость и приверженность терапии, оцененные исследователями на визите 4, представлены на рисунке 3.

Оценка врачом и пациентом эффективности, переносимости и приверженности терапии проводилась по 4-балльной схеме: очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая. Оценки эффективности, переносимости и приверженности терапии были предоставлены на заключительном визите для 3146 (99 %) пациентов (включая некоторых преждевременно выбывших). Переносимость терапии на визите 4 была оценена исследователями как “отличная” для 1368 (43 %) пациентов, как “хорошая” — для 1696 (53,4 %), “удовлетворительная” — для 79 (2,5 %), “неудовлетворительная” — для 3(0,1 %) пациентов. Приверженность терапии на визите 4 была оценена исследователями как “отличная” для 1428 (44,9 %) пациентов, “хорошая” — для 1678 (52,8 %), “удовлетворительная” — для 49(1,5 %), “неудовлетворительная” — для 4(0,1 %) пациентов.

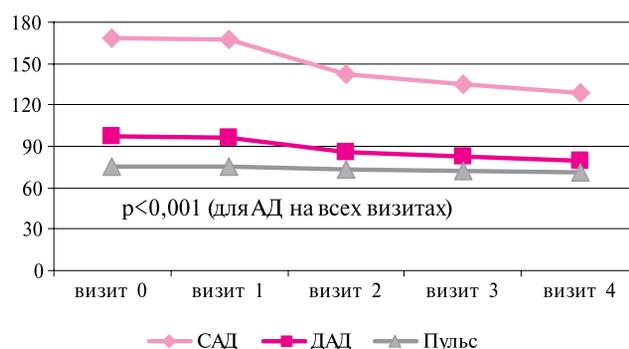


Рис. 2 Динамика средних значений гемодинамических показателей на фоне АГТ.

## Обсуждение

Препараты класса антагонистов кальция (АК) применяются в кардиологии с середины 70-х годов прошлого века. Современные АК входят в число основных препаратов для лечения АГ. Гр. АК разнородна, по разным классификациям ее делят на несколько подклассов, по наиболее простой и удобной — АК подразделяют на дигидропиридиновые (дАК) — родоначальник нифедипин, и пульсурежающие пуАК — дилтиазем, верапамил. Среди большой гр. дАК для терапии АГ рекомендованы пролонгированные препараты. Наиболее безопасными и изученными в данной гр. являются пролонгированные формы, с 24-часовым действием.

Эффективность и безопасность оригинального препарата нифедипина пролонгированного действия (нифедипина ГИТС) была подтверждена результатами крупномасштабного, проспективного, рандомизированного, двойного слепого исследования INSIGHT (International Nifedipine GITS Study Intervention as a Goal in Hypertension Treatment): дАК нифедипин ГИТС является эффективным и безопасным АГП, улучшающим прогноз при АГ, что позволяет рассматривать его как препарат выбора для длительного лечения АГ, особенно у пациентов с сопутствующими ФР [4].

Сохраняет свою актуальность проблема замены препаратов, особенно в связи с появлением на отечественном рынке значительного количества копий оригинальных препаратов, или дженериков. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов, поэтому объемы продаж дженерических препаратов растут во всем мире.

Эффективность дженерического нифедипина CR — Нифекарда® XL, была изучена в ряде контролируемых исследований. Нифекард® XL — пролонгированный дАК с контролируемым 24-часовым высвобождением активного вещества, который хорошо зарекомендовал себя в лечении АГ, широко применяется в амбулаторных и стационарных медицинских учреждениях.

Таблица 1

Средние значения гемодинамических показателей на визитах 0-4 — обязательно нужно давать стандартные отклонения, не только средние значения

	визит 0	визит 1	визит 2	визит 3	визит 4
САД, мм рт.ст.	168	167	142	135	129
ДАД, мм рт.ст.	97	96	86	83	80
Пульс, уд./мин.	75	75	73	72	71

Побочные эффекты и их связь с приемом Нифекарда XL

	Число НЯ (число НЯ, вероятно связанных с приемом препарата)	% частоты (от всех пациентов)
Сердцебиение	17 (12)	0,54 %(0,38 %)
Головная боль	13 (9)	0,41 %(0,28 %)
Покраснение лица	9 (6)	0,28 %(0,19 %)
Отеки ног	3 (3)	0,09 %(0,09 %)
Головокружение	3 (3)	0,09 %(0,09 %)
Сухость во рту	2 (1)	0,06 %(0,03 %)
Слабость	2 (1)	0,06 %(0,03 %)
Тошнота	2 (1)	0,06 %(0,03 %)
Кожный зуд	1 (1)	0,03 %(0,03 %)
Обморок	1 (1)	0,03 %(0,03 %)
Дискомфорт за грудиной	1 (1)	0,03 %(0,03 %)
Зуд кожи ног	1	0,03 %
Отечность лица	1	0,03 %
Эритема	1	0,03 %
Слабость в ногах	1	0,03 %
Всего случаев:	58 (39)	1,5 %(0,98 %)

В многоцентровом, рандомизированном, сравнительном исследовании, проведенном в 2003г, была изучена эффективность и безопасность Нифекарда® XL у больных АГ 1-2 ст. В окончательный анализ были включены данные 132 пациентов с АГ, принимавших последовательно в течение 4 нед. препарат нифедипина CR (Нифекард® XL), а затем, после периода “отмывки”, нифедипин короткого действия. Результаты исследования подтвердили более высокие эффективность и безопасность Нифекарда XL: препарат обладает выраженным антигипертензивным эффектом, продолжительностью  $\geq 24$  ч, и вызывает в 2 раза меньше ПЭ, чем обычная лекарственная форма короткодействующего нифедипина в таблетках [5].

В открытом, проспективном, рандомизированном исследовании САФАРИ (Снижение с помощью медикаментозной коррекции основных ФАкторов РИска сердечно-сосудистых осложнений) изучалось комплексное, контролируемое, медикаментозное воздействие одновременно на 2 ФР — АГ и дислипидемию (ДЛП) у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В качестве базисного АГП в исследовании САФАРИ использовался Нифекард® XL. Результаты исследования показали, что в гр. пациентов, принимавших Нифекард® XL, достижение целевого уровня АД наблюдалось в 88,4 % случаев (в контрольной гр., больные которой принимали другие АГП, — только в 48,9 % случаев). Исследование САФАРИ

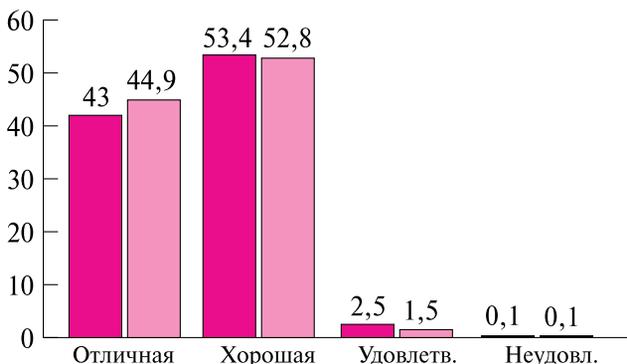


Рис. 3 Распределение оценок переносимости и приверженности терапии нифедипином CR.

наглядно продемонстрировало возможность эффективно-медикаментозного воздействия с помощью доступных ЛП одновременно на два ключевых ФР — повышенное АД и повышенный уровень холестерина (ХС), и существенного снижения за счет этого расчетных показателей риска ССО [6].

Постмаркетинговое, наблюдательное исследование эффективности и безопасности нифедипина пролонгированного действия — нифедипина OROS — было проведено в Тайване [7]. В 204 клиниках в исследовании были включены 2044 пациента с АГ, которые принимали нифедипин OROS в дозах 30 или 60 мг/сут. Средняя продолжительность лечения составила 15,8 нед. Результаты исследования продемонстрировали высокую антигипертензивную эффективность нифедипина пролонгированного действия: САД и ДАД в среднем снизилось на 20,6 мм рт.ст. и 10,3 мм рт.ст., соответственно. Целевой уровень АД (<140/90 мм рт.ст. и <130/80 мм рт.ст. для пациентов с СД) был достигнут у 41,2 % больных. В большинстве случаев в комбинированной АГТ вместе с нифедипином OROS применялись  $\beta$ -АБ (24 %), в 14,5 % случаев использовались ИАПФ, в 14 % — БРА и в 9 % — Д. По результатам постмаркетингового исследования, проведенного в России, целевой уровень АД достигался в большем числе случаев: в 94,9 % и 71,4 % у больных без СД и с СД, соответственно, что, вероятно, связано с назначением комбинированной терапии в большем числе случаев. В исследовании, проведенном на Тайване, наблюдение продолжалось несколько дольше (в течение 15,8 нед.), в отличие от 12 нед средней продолжительности лечения в российском исследовании, отмечено, что с увеличением продолжительности исследования снижается приверженность и, соответственно, эффективность проводимого лечения. Показатели безопасности значимо не различались в российском и тайваньском исследованиях: на Тайване было зарегистрировано 53 НЯ, развившихся у 47 пациентов (2,3 %), в России — 58 НЯ у 47 больных АГ (1,5 %). Из 53 НЯ, зарегистрированных у пациентов с Тайваня, с препаратом были связаны ~ 47 ПЭ, из 58 НЯ, зарегистрированных в ходе исследования в России, с приемом Нифекарда® XL были предположительно связаны 39. В тайваньском исследовании было

зарегистрировано 4 серьезных НЯ, тогда как в российском исследовании СНЯ зарегистрировано не было, что также может быть связано с большей продолжительностью наблюдения в исследовании на Тайване. Различия между числом зарегистрированных НЯ объясняют более высокую оценку российскими врачами переносимости (общий процент ответов “хорошо” и “очень хорошо” — 97,4 %) и приверженности лечению (97,7 %) в сравнении с соответствующими значениями, определенными в тайваньском исследовании — 87,5 % и 88,1 % соответственно.

## Литература

1. Основы доказательной медицины. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Под общей редакцией академика РАМН, проф. Оганова Р.Г. М.: Силиция-Полиграф 2010; 136 С.
2. Филиппова И. Зачем нужны наблюдения за применением ЛС. Ремедиум 2009;3: 11-4.
3. Directive 2001/20/EC of the European parliament and of the council of 4 April. Official J of the Eur Communities 2001: 121-34.
4. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channel blockers or diuretic in the International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertensive Treatment (INSIGHT). Lancet 2000, 356: 366-72.

## Заключение

Приближенные к условиям реальной клинической практики постмаркетинговые исследования позволяют получить дополнительную информацию об эффективности, и, особенно, о безопасности уже зарегистрированного ЛП, накопить базу данных о возможных НЯ, в т.ч. отдаленных, связанных с его приемом. Постмаркетинговые исследования Нифекарда® XL подтверждают хорошую антигипертензивную эффективность и высокую безопасность этого дженерического препарата нифедипина CR.

5. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Горбунов В.М. и др. Эффективность новой лекарственной формы нифедипина пролонгированного действия — Нифекарда XL при лечении артериальной гипертензии. РКЖ 2003; 5(43): 55-8.
6. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Якусевич В.В. и др. САФАРИ — рандомизированное исследование по комплексной коррекции артериальной гипертензии и нарушений липидного обмена. Основные результаты. РФК 2009; 5(1): 51-6.
7. Ueng K-C, Cheng Z-C, Yeh P-S, et al. Nifedipine OROS in Chinese patients with hypertension — results of post-marketing surveillance study in Taiwan. Blood Pressure 2005; 14 (Suppl.1): 32-8.

Поступила 01/03-2011

**Рабочая группа:** Абдулова Г.Х. (Калининград), Абраменко И.Н. (Новосибирск), Абрамова В. В. (Санкт-Петербург), Абрамочкина Т.А. (Сертолово), Аванесова Л.Н. (Ростов-на-Дону), Аветисова Э.Р. (Волгоград), Агальцева Н.М. (Новосибирск), Аганина Н.С. (Санкт-Петербург), Агапова М.Н. (Хабаровск), Аистова Л. И. (Москва), Александрова Е.В. (Санкт-Петербург), Александрович Е.П. (Владивосток), Алтунина А.В. (Санкт-Петербург), Алутина Н.Н. (Барнаул), Анастасидис А.А. (Санкт-Петербург), Анисимова Е.А. (Ростов), Антонова Т.Н. (Москва), Аракова Г.И. (Казань), Аристова Ю.Е. (Москва), Арлинская С.Б. (Хабаровск), Арова О.Е. (Владивосток), Артеменко Т.В. (Владивосток), Атакишиева И.А. (Красноярск), Афинозентова Т.А. (Казань), Афонина А.В. (пос. Ново-Московское г. Ладушкин), Ахмерова Е.В. (Новосибирск), Ахметов Ф.Ф. (Уфа), Ацполь Е.А. (Санкт-Петербург), Бабаева Н.С. (Санкт-Петербург), Бабанина Т.В. (Екатеринбург), Багрова Н.В. (Санкт-Петербург), Базулева И.Н. (Ростовская область, п. Казачьи Лагерь), Бакал О.П. (Владивосток), Балакина И.Н. (Ивантеевка), Бартули Е.Б. (Новосибирск), Батанина Г.Л. (Екатеринбург), Батманова Л.Н. (Москва), Беда Г.Г. (Владивосток), Безлюдова Е.В. (Москва), Бекетова А.И. (Красноярск), Беликова Н.О. (Ростов-на-Дону), Бельская Л.Г. (Санкт-Петербург), Беляева Л.К. (Ростов-на-Дону), Бережнюк О.А. (Барнаул), Береснева В.И. (Екатеринбург), Бирковская Т.М. (Красноярск), Богородская И.Ю. (Казань), Бойко М.Г. (Калининград), Бойко Д.В. (Челябинск), Болсуновская Н.Г. (Красноярск), Большедворова Т.В. (Барнаул), Бонохова С.Л. (Санкт-Петербург), Борисевич Г.Г. (Санкт-Петербург), Бормантова О.А. (Барнаул), Бородина А.А. (Иркутск), Бугаева Е.В. (Санкт-Петербург), Бузнуова В.Г. (Иркутск), Булгакова Т.Н. (Санкт-Петербург), Буркова Г.Г. (Иркутск), Бут-Гусаим В.И. (Калининград), Варнакова Л.Н. (Санкт-Петербург), Васильева Е.Н. (Санкт-Петербург), Васильева И.В. (Челябинск), Васильева Л.Б. (Санкт-Петербург), Васильева Е.Ю. (Красноярск), Васильева Т.И. (Хабаровск), Васютканов М.П. (Казань), Вдовченко Л.П. (Барнаул), Вейнберг Н.А. (Новосибирск), Векшина В.А. (Санкт-Петербург), Вериге Я.И. (Красноярск), Верховская В.А. (Санкт-Петербург), Верюгина И.Е. (Пермь), Веселова С.И. (Москва), Вихлова Т.Н. (Иркутск), Винник А.С. (Хабаровск), Винокурова Е.И. (Иркутск), Владимиров А.Д. (Ангарск), Воеводина Л.А. (Санкт-Петербург), Войтович С.Н. (Москва), Володенкова Е.Ю. (Москва), Вольнец Е.В. (Санкт-Петербург), Вольхина Ю.А. (Челябинск), Воронкова Т.А. (Кемерово), Воронцова С.А. (Пермь), Воронцова О.Ю. (Санкт-Петербург), Ворчак З.А. (Москва), Вострикова А.В. (Волгоград), Выскребенцева Е.В. (Богородицк), Гаврилова С.А. (Новосибирск), Гайворонская И.П. (Ростов-на-Дону), Галаутдинова Г.Д. (Казань), Ганеева Н.Г. (Уфа), Гатаулина Х.Х. (Казань), Гатиева Л.М. (Казань), Герасимов А.А. (Санкт-Петербург), Гич О.В. (Владивосток), Гладких Т.А. (Пермь), Голубкова О.В. (Москва), Гончар Л.В. (Владивосток), Горбунова Т.В. (Екатеринбург), Горлачева О.А. (Владивосток), Горшкова Е.Г. (Хабаровск), Горшкова Л.Э. (Ленинградская обл., Кировский р-н, пос. Мга), Гребнева Ю.Ю. (Красноярск), Гризман М.В. (Челябинск), Грицаенко В.В. (Ростов-на-Дону), Громышева С.В. (Санкт-Петербург), Груздева И.И. (Красноярск), Гурбич Ю.В. (Пермь), Гуртьева А.Ф. (Санкт-Петербург), Данилова Ю.В. (Тверская обл.), Двандненко М.А. (Новосибирск), Демина О.В. (Новосибирск), Демчук Т.И. (Новосибирск), Денисова И.В. (Пермь), Денисова Л.Ю. (Пермь), Дода Т.В. (Владивосток), Доровских Е.Д. (Новосибирск), Дорогова О.В. (Екатеринбург), Дорофеева В.В. (Иркутск), Дорошенко Г.В. (Москва), Дорфф Р.С. (Челябинск), Дубинина Ю.В. (Иркутск), Дунаева Е.В. (Санкт-Петербург), Дьячкова Н.В. (Москва), Евсеева Т.В. (Волгоград), Егоренко Е.А. (Коломна), Елисеева Е.В. (Краснодар), Елисеева Н.П. (Санкт-Петербург), Елисеева Елена Михайловна, Елисеева Н.П. (Санкт-Петербург), Ермоленко О.В. (Новосибирск), Ефремова В.В. (Санкт-Петербург), Жижимонтова М.Н. (Москва), Жилина Е.В. (Иркутск), Жмуровская Т.Д. (Кемерово), Жолобова Л.Н. (Санкт-Петербург), Жуковская Л.А. (Санкт-Петербург), Журавлева Е.А. (Пермь), Завгородняя Е.М. (Санкт-Петербург), Зайнуллина А.Р. (Уфа), Закревская Л.А. (Калининград), Залылов М.А.

(Казань), Захарова Ю.В. (Санкт-Петербург), Зимова С.Б. (Санкт-Петербург), Золотуева Е.Г. (Иркутск), Зотова Л.Ю. (Москва), Зуева Н.В. (Челябинск), Зуйко Т.В. (Владивосток), Зырянова О.А. (Красноярск), Иванов М.М. (Ростов-на-Дону), Иванова Л.А. (Челябинск), Иванова И.В. (Кемерово), Иванова О.В. (Ангарск), Иванова О.В. (Владивосток), Иванова О.В. (Ангарск), Иванова Л.Н. (Иркутск), Иванова А.С. (Ростов), Иващенко А.В. (Ростов), Иващенко И.Е. (Новосибирск), Ильющенко Е.И. (Красноярск), Казанова Е.П. (Ростов-на-Дону), Калганова Е.И. (Лобня), Каледин О.Л. (Инта, Республика Коми), Калмыкова К.В. (Москва), Камалтдинова Р.Х. (Уфа), Камынина О.Н. (Новосибирск), Каницкая А.А. (Москва), Каракулова Т.С. (Пермь), Каргаева Г.А. (Москва), Каримова Т.В. (Екатеринбург), Карташова Г.А. (Москва), Кашкадамова И.В. (Дедовск), Киркина Е.С. (Кемерово), Киселева З.Ур. (Челябинск), Киселева Е.В. (Барнаул), Киселева О.Н. (Красноярск), Клейменова М.Ю. (Челябинск), Клишина И.Ю. (Санкт-Петербург), Ковалевская Н.А. (Пермь), Кожевникова Т.С. (Челябинск), Кожикина Л.В. (Санкт-Петербург), Козина О.П. (Калининград), Козлова Ж.П. (Санкт-Петербург), Козлова И.Л. (Ростов-на-Дону), Козьмин И.Д. (Санкт-Петербург), Колебошина А.А. (Волгоград), Колесникова М.А. (Санкт-Петербург), Колокова А.Л. (Мытищи), Конева И.П. (Владивосток), Коненкова Г.Ю. (Санкт-Петербург), Копачева Н.В. (Кемерово), Коптев К.А. (Екатеринбург), Корнеева Н.В. (Пермь), Коростылева О.Е. (Владивосток), Коханова Т.Е. (Санкт-Петербург), Кошкин И.В. (Санкт-Петербург), Красивенкова О.М. (Санкт-Петербург), Красиков Д.Д. (Кемерово), Крестинина О.П. (Ивантеевка), Круглова Н.А. (Сергиев-Посад), Круглова О.А. (Владивосток), Крылова И.А. (Санкт-Петербург), Крячко Е.Г. (Санкт-Петербург), Кузнецова О.И. (Пермь), Кулагин А.С. (Барнаул), Куликовский В.О. (Сертолово), Кусидис Ю.В. (Барнаул), Кухарчук Т.С. (Пермь), Лагутина Т.Н. (Ростов), Лебедева Е.А. (Воркута), Левада Т.В. (Владивосток), Левина В.Л. (Санкт-Петербург), Лейкаускаене Е.А. (Барнаул), Леонтьева Н.С. (Ангарск), Лесникова Р.И. (Санкт-Петербург), Лессинг В.М. (Москва), Лисенкова С.Е. (Казань), Лисина С.В. (Кемерово), Лобань Л.М. (Иркутск), Логинова М.А. (Екатеринбург), Ляпунова О.П. (Иркутск), Мазуркевич С.Ю. (Москва), Майор Ю.А. (Краснодар), Макаренко А.С. (Тихвин), Макарова В.П. (Москва), Максимова Л.Н. (Екатеринбург), Максимова В.П. (Новосибирск), Малехова В.Е. (Екатеринбург), Малинин А.М. (Челябинск), Мальх Е.А. (Владивосток), Мальхина В.А. (Краснодар), Мальхина А.Е. (Ростов-на-Дону), Мальшева М.А. (Москва), Мамонтова Н.В. (Пермь), Мамошко Т.А. (Санкт-Петербург), Мангушева Е.И. (Екатеринбург), Манжилевская С.С. (Красноярск), Мануйлова А.А. (Новосибирск), Маревская Т.С. (Красноярск), Маркова И.М. (Иркутск), Матвеева О.В. (Ростов), Махно М.С. (Владивосток), Медведева Е.А. (Хабаровск), Мельникова Л.А. (Красноярск), Меркитанова С.Н. (Новосибирск), Милаенко А.В. (Барнаул), Минаева А.И. (Уфа), Миносян Л.В. (Ростов), Минченкова И.Б. (Хабаровск), Мирзанагимова А.С. (Пермь), Митрофанова М.В. (Пермь), Михневич О.А. (Калининград), Молчанова Н.А. (Санкт-Петербург), Морозова Л.М. (Москва), Морозова Е.Л. (Дедовск), Москвичёва М.Б. (Москва), Мохаммад А.М. (Ростов), Мошковица Н.С. (Иркутск), Мудрая Г.А. (Волгоград), Муртазин И.М. (Казань), Мустафина А.Н. (Казань), Мухачёва М.Г. (Иркутск), Мырцева Т.Н. (Челябинск), Набатова И.В. (Владивосток), Набиуллина Г.Р. (Казань), Набоких Н.Б. (Екатеринбург), Назарова М.Э. (Владивосток), Налбалдян С.Н. (Ангарск), Невретдинов Э.Р. (Москва), Немцева Н.В. (Москва), Никитина И.М. (Иркутск), Никитина В.И. (Дедовск), Никонова А.М. (Владивосток), Никулина О.М. (Кемерово), Нинидзе Н.М. (Москва), Новикова Е.В. (Санкт-Петербург), Новикова О.В. (Новосибирск), Номоконова О.А. (Иркутск), Нуралеева С.М. (Уфа), Нурдинова Р.Т. (Уфа), Обитоцкая Л.В. (Владивосток), Панасенко Л.А. (Кемерово), Пантюхова С.Г. (с. Камень-Рыболов Ханкайского района Приморского края), Панчишиных И.Н. (Санкт-Петербург), Пастухова Е.В. (Краснодар), Перерядова И.Ю. (Барнаул), Петрова Т.Ф. (Иркутск), Петрова В.Г. (Челябинск), Петрова Е.А. (Санкт-Петербург), Петрова О.В. (Челябинск), Петухова Т.К. (Екатеринбург), Пивоваров И.В. (Самара), Плаксина Ю.В. (Иркутск), Плотников Ю.П. (Пермь), Подоба Н.С. (Владивосток), Покрашенко Н.В. (Хабаровск), Покутнева О.А. (Барнаул), Попов В.В. (Санкт-Петербург), Порох Л.К. (Москва), Протас Т.В. (Краснодар), Протасова Л.Н. (Ангарск), Прохоренко Н.Н. (Москва), Прусова И.Ю. (Москва), Пупина Н.В. (Чебоксары), Пучкова Галина Александровна (Санкт-Петербург), Радостева Л.В. (Пермь), Радченко Е.А. (Ростов), Рамкулова Т.А. (Владивосток), Редикальцева М.В. (Ангарск), Рейн Н.Ю. (Новосибирск), Родина Е.Э. (Владивосток), Романко И.П. (Ладушкин), Рукомасова О.В. (Красноярск), Румянцева И.В. (Барнаул), Рустамов У.З. (Ростов-на-Дону), Ручкина О.С. (Екатеринбург), Садовская Л.А. (Владивосток), Сапронова О.П. (Барнаул), Сачко Ю.И. (Санкт-Петербург), Сбитнева Н.А. (Новосибирск), Свистунова С.Ю. (Новосибирск), Селезнева Л.Б. (Калининград), Семёнова Н.Н. (Барнаул), Сетракян К.А. (Москва), Сигимова И.Г. (Новосибирск), Силаева Е.Г. (Санкт-Петербург), Симкина В.В. (Иркутск), Скопина А.И. (Москва), Скулкина Т.П. (Ростов-на-Дону), Слепухина Н.С. (Красноярск), Смирнова И.Е. (Москва), Смирнова Е.Г. (Санкт-Петербург), Смирнова Г.А. (Красноярск), Смоленская Е.Г. (Санкт-Петербург), Соколова И.А. (Москва), Сосновская В.С. (Иркутск), Спицына М.Р. (Н. Новгород), Стародубец Ю.В. (Красноярск), Степанова В.М. (Екатеринбург), Степанюк Л.Д. (Красноярск), Стерлина Н.В. (Москва), Стиборовская С.Э. (Краснодар), Струкова Е.В. (Санкт-Петербург), Ступак В.Д. (Пермь), Судакова Л.Ф. (Калининград), Сумбаева Е.Г. (Владивосток), Суханова Л.М. (Екатеринбург), Сухова О.Б. (Москва), Сухорукова О.Б. (Екатеринбург), Сущева Г.В. (Москва), Тактонова Л.П. (Иркутск), Талина Н.Д. (Пермь), Талипова И.М. (Пермь), Тарасова З.А. (Хабаровск), Тарбеева Т.Н. (Новосибирск), Татарченкова Е.В. (Екатеринбург), Теплова А.В. (Санкт-Петербург), Тикотина И.М. (Санкт-Петербург), Титаренко Р.А. (Екатеринбург), Титова Е.А. (Москва), Толкачева О.Э. (Владивосток), Толстов А.В. (Москва), Трофимова Т.В. (Челябинск), Труфанова Н.Л. (Новосибирск), Тумак Н.П. (Калининград), Тумарева С.Н. (Москва), Тухватуллина Д.А. (Уфа), Усманова Н.К. (Казань), Усманова З.Р. (Уфа), Устинова Е.В. (Москва), Фатхутдинов Т.Ф. (Уфа), Федосимова О.В. (Хабаровск), Федоскин В.Н. (Барнаул), Фенина О.А. (Санкт-Петербург), Фролкина М.О. (Красноярск), Фролова Е.Ю. (Челябинск), Хабибуллина С.Г. (Уфа), Хамидулина К.В. (Челябинск), Харизова М.Н. (Москва), Хасанов М.С. (Казань), Хворова О.А. (Красноярск), Химич А.И. (Иркутск), Хлопаева Ю.Г. (Красноярск), Хомякова А.Х. (Кемерово), Царева Г.Я. (Санкт-Петербург), Цуркан О.А. (Новосибирск), Череманская Е.П. (Москва), Черникова И.В. (Москва), Чиркова К.А. (Пермская обл.), Чувилова Н.А. (Санкт-Петербург), Шабалина Е.Г. (Кемерово), Шагалина В.В. (Санкт-Петербург), Шайхутдинова Э.М. (Ивантеевка, Московская область), Шарифуллина Л.В. (Батайск Ростовская обл.), Шевякова А.А. (Владивосток), Шестакова Е.Е. (Иркутск), Шилинкина Н.Л. (Новосибирск), Шишкина Г.С. (пос. Боровой Кемеровская обл.), Шкодина О.Ю. (Ростов-на-Дону), Шпетная В.А. (Владивосток), Штембик Л.Н. (Владивосток), Шувалова А.М. (Пермь), Шуликова М.В. (Москва), Шумова Л.Д. (Иркутск), Шуравина Г.В. (пос. Свердловла), Шучалина О.В. (Советск), Шужина Г.И. (Красноярск), Юдичева М.В. (Челябинск), Юрель Л.Н. (Сергиев-Посад), Юрчак Е.Д. (Кемерово), Юрченко И.В. (Новосибирск), Ягибекова М.К. (Санкт-Петербург).

## Роль вазодилатирующих β-адреноблокаторов в контроле артериальной гипертензии и снижении риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений\*

Я.Н. Базиль

Программа сердечно-сосудистого здоровья Seinsheimer, Медицинский университет Южной Каролины и медицинский центр Ralph H. Johnson VA, Чарлестон, Южная Каролина, США

## The role of vasodilating β-blockers in controlling arterial hypertension as a means of reducing cardiovascular and stroke risk\*

Jan N. Basile

Seinsheimer Cardiovascular Health Program, College of Medicine, Medical University of South Carolina and Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, South Carolina, USA

---

На протяжении нескольких десятилетий β-адреноблокаторы (β-АБ) продолжают играть ключевую роль в терапии артериальной гипертензии (АГ) и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Согласно современным национальным рекомендациям, эти препараты остаются основой антигипертензивной терапии. По последним данным, терапия β-АБ ассоциируется с менее выраженным снижением общей смертности, смертности от ССЗ и частоты сердечно-сосудистых событий, по сравнению с лечением ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы или антагонистами кальция. Следует отметить, что класс β-АБ включает в себя широкий спектр препаратов, и опасения о соотношении риска и пользы при приеме этих лекарственных средств могут не распространяться на вазодилатирующие β-АБ последнего поколения, такие как карведилол и небиволол. Постоянно растет число исследований, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность вазодилатирующих β-АБ при АГ. Согласно результатам исследований конечных точек, эти препараты могут играть важную роль в снижении суммарного риска ССЗ у пациентов с сердечной недостаточностью — гипертензивного либо ишемического генеза.

**Ключевые слова:** β-адреноблокаторы, эффективность, гипертензия, небиволол, переносимость, вазодилатирующие β-адреноблокаторы.

β-blockers have played a key role in the management of hypertension-related cardiovascular disease for decades, and continue to be recommended as a mainstay of therapy in national guidelines statements. Recent data have shown less optimal reductions in total mortality, CVD mortality, and CVD events with β-blockers compared with renin-angiotensin system-blocking agents or calcium channel blockers. The β-blocker class, however, spans a wide range of agents, and the growing concern about the risk-benefit profile of β-blockers should not be generalized to later-generation vasodilating β-blockers such as carvedilol and nebivolol. A growing database from hypertension studies confirms the clinical efficacy and safety of vasodilating β-blockers, and outcome studies indicate that these agents can play an important role in global CVD reduction in patients with hypertensive or ischemic heart failure.

**Key words:** β-blockers, efficacy, hypertension, nebivolol, tolerability, vasodilating β-blockers.

---

На протяжении нескольких десятилетий β-адреноблокаторы (β-АБ) продолжают играть ключевую роль в снижении заболеваемости и смертности от связанных с артериальной гипертензией (АГ) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Эти препараты остаются основой антигипертензивной терапии (АГТ), согласно Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; JNC-7 [1]. По последним данным, терапия β-АБ ассоциируется с менее выраженным снижением общей смертности (ОС), смерт-

ности от ССЗ и частоты сердечно-сосудистых событий (ССС), по сравнению с лечением ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС) или антагонистами кальция (АК) [2, 3], в особенности, при неосложненной АГ. Это вызывает определенные сомнения в отношении целесообразности терапии β-АБ у больных с неосложненной АГ [4]. Тем не менее, следует отметить, что класс β-АБ включает в себя широкий спектр лекарственных средств — от неселективных препаратов первого поколения (пропранолол) до β<sub>1</sub>-селективных препаратов второго поколения (атенолол

[\*Адаптированный перевод из журнала The American Journal of Medicine (2010) 123, S9-S15].

и метопролол) и препаратов третьего поколения, которые будут рассмотрены в настоящей статье. Опасения о соотношении риска и пользы при терапии  $\beta$ -АБ основываются на результатах исследований традиционных  $\beta$ -АБ, в частности, атенолола [5], характеризующихся относительно низкой переносимостью и высокой частотой нарушений липидного и углеводного обменов. Эти опасения не распространяются на  $\beta$ -АБ последнего поколения [6]. К представителям третьего класса группы (гр.) лекарственных средств относятся вазодилатирующие препараты — карведилол и небиволол, достоверно отличающиеся от традиционных  $\beta$ -АБ по своим фармакологическим и гемодинамическим характеристикам [7]. Постоянно растет число исследований, подтверждающих клиническую эффективность и безопасность вазодилатирующих  $\beta$ -АБ при АГ [8-16]. Согласно результатам исследований конечных точек, эти препараты могут играть важную роль в снижении суммарного риска ССЗ у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) гипертензивного либо ишемического генеза [17-18]. Данные национальной статистики свидетельствуют о неадекватном уровне контроля артериального давления (АД) у пациентов с АГ, а также о необходимости назначения комбинированной терапии двумя либо тремя антигипертензивными препаратами (АГП) для достижения целевых уровней АД. Это, в свою очередь, является стимулом для создания новых АГП и более активного использования уже имеющихся препаратов, в т.ч.  $\beta$ -АБ с вазодилатирующей активностью [1, 19].

#### **Современные представления о соотношении риска и пользы для традиционных $\beta$ -АБ**

Опасения в отношении эффективности и безопасности  $\beta$ -АБ впервые были высказаны в начале 1990-х гг., на основании результатов крупного исследования MRC (Medical Research Council) и последующего мета-анализа. В частности, было продемонстрировано, что АГТ тиазидоподобными диуретиками (тпД) была достоверно более эффективна, чем прием атенолола, в отношении профилактики основных ССС у пожилых пациентов с АГ, несмотря на сопоставимое снижение АД в обеих гр. лечения [20, 21]. В выполненных с 1990-х гг. мета-анализах клинических исследований было показано нарастание относительного риска (ОР) мозгового инсульта (МИ) и ОС у пациентов, принимавших те или иные  $\beta$ -АБ, по сравнению с получавшими другие АГП [5, 22]. В мета-анализ [22] вошло несколько клинических исследований различных  $\beta$ -АБ (не атенолола). Согласно результатам дополнительного анализа данных, увеличение риска, характерное для атенолола, было существенно менее выраженным для других  $\beta$ -АБ (рисунок 1). Недавно выполненные, крупные, рандомизированные, клинические исследования подтвердили, что традиционные  $\beta$ -АБ снижают риск основных конечных точек в меньшей степени (ст.), чем другие классы АГП, при условии отсутствия показаний к преимущественному назначению  $\beta$ -АБ [2,3]. Вероятной причиной меньшего снижения частоты основных конечных точек на фоне приема отдельных  $\beta$ -АБ может являться их гемодинамический профиль. В частности, атенолол оказывает минимальный эффект на центральное аортальное давление — важный предиктор целого ряда ССС [23]. На основании современной доказательной базы, так называемые старые  $\beta$ -АБ (атенолол) не могут быть рекомендованы в качестве препаратов первого выбора для лечения неосложненной АГ [24,25]. В то же время, недостаточный объем данных о влиянии

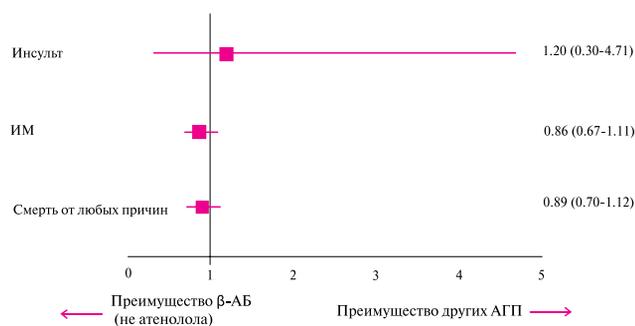
терапии другими  $\beta$ -АБ на основные конечные точки не позволяет экстраполировать результаты мета-анализов, включивших исследования атенолола, на весь класс  $\beta$ -АБ.

#### **Эволюция $\beta$ -АБ: препараты с вазодилатирующими свойствами**

Вазодилатирующие  $\beta$ -АБ третьего поколения, отличающиеся по своим гемодинамическим эффектам и профилю переносимости от традиционных  $\beta$ -АБ [7], могут обладать определенными преимуществами при лечении АГ. По сравнению с атенололом, терапия небивололом сопровождается не только сходным снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), но и снижением периферического сосудистого сопротивления (ПСС), при поддержании сердечного выброса (рисунок 2) [26]. Небиволол также оказывает благоприятное действие на уровни ударного объема и фракцию выброса (ФВ) [26]. Другими важными характеристиками небиволола являются его высокая  $\beta_1$ -кардиоселективность (в 9 раз превышающая таковую для атенолола), увеличение биодоступности оксида азота (NO) и усиление эндотелий-зависимой вазодилатации [27-30]. Эти свойства небиволола лежат в основе его клинической эффективности, безопасности и хорошей переносимости, в частности у пациентов с осложненной АГ (у больных с кардиометаболическим синдромом или сахарным диабетом (СД) [31], либо у пациентов с плохо контролируемой АГ (у пожилых больных и больных афро-американского происхождения) [32].

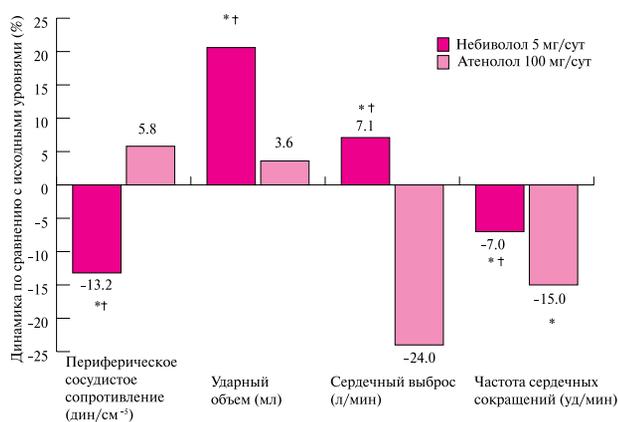
#### **Антигипертензивная эффективность небиволола**

Три крупных, сходных по своему дизайну, плацебо-контролируемых, регистрационных исследования монотерапии небивололом были выполнены в США [8-10]. В целом, в эти три исследования вошли 2000 пациентов с АГ. В одно исследование были включены только больные ( $n=300$ ) афро-американского происхождения [9]. Популяция больных, вошедших в эти 3 исследования, была представительной в отношении общей популяции больных АГ в США, с достаточно высокой долей лиц с СД либо ожирением (Ож), а также больных в возрасте  $\geq 65$  лет. В каждом из исследований было продемонстрировано достоверное, дозозависимое снижение остаточного диастолического и систолического АД (ДАД и САД), измеренного в положении сидя, у пациентов, которые получали небиволол в дозах 5 мг/сут., 10 мг/сут., 20 мг/сут. (дозы, наиболее часто назначаемые в клинической практике) и 40 мг/сут., по сравнению с плацебо (таблица 1) [8-10]. В исследовании, выполненном в общей популяции больных АГ [8], однократное назначение небиволола в дозах 1,25-40 мг/сут. достоверно снижало остаточное ДАД в положении сидя от -8,0 до -11,3 мм рт.ст. vs -3,2 мм рт.ст. при приеме плацебо ( $p<0,001$ ), а также остаточного САД от -7,8 до -13,6 мм рт.ст. vs -4,7 мм рт.ст. при приеме плацебо ( $p\leq 0,002$ ) [8]. В исследовании, выполненном у пациентов афро-американского происхождения, терапия небивололом сопровождалась достоверным снижением уровней ДАД в дозах  $\geq 5$  мг/сут. ( $p\leq 0,004$ ) и САД в дозах  $\geq 10$  мг/сут. ( $p\leq 0,044$ ), по сравнению с приемом плацебо [9]. Более того, в выполненном исследовании [11] терапия небивололом в дозах 1,25-40 мг/сут. приводила к достижению целевых уровней АД по критериям JNC-7 ( $<140/90$  мм рт.ст.). Эти показатели были сопоставимы с достигаемой через один год лечения частотой контроля давления при монотерапии ИАПФ, Д либо АК [33].



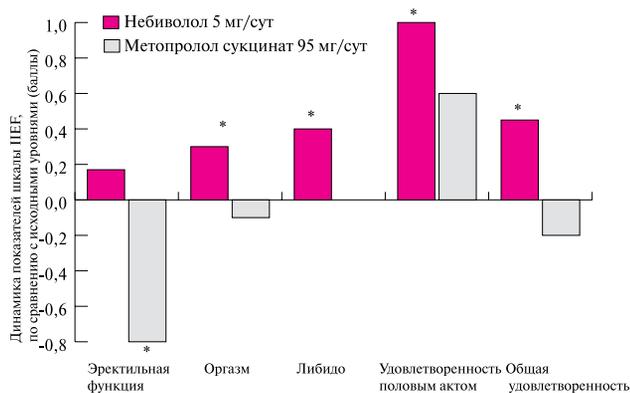
Примечание: значения представлены в виде отношений шансов; в скобках приведены 95 % доверительные интервалы. ИМ — инфаркт миокарда. (Адаптировано из *Lancet* [22].)

Рис. 1. Частота конечных точек на фоне терапии β-АБ (не атенололом) и другими АГП.



Примечание: снижение уровней САД/ДАД составило -19/-12 мм рт.ст. для небиволола и -15/-7 мм рт.ст. для атенолола; \*  $p < 0,05$  по сравнению с исходными уровнями; †  $p < 0,05$  по сравнению с приемом атенолола. (Адаптировано из *Am J Cardiol* [26].)

Рис. 2. Эффекты небиволола и атенолола (через 2 нед. терапии) на показатели гемодинамики у пациентов с АГ (n=25).



Примечание: \*  $p < 0,05$ ; IIEF — International Index of Erectile Function; Международный индекс эректильной функции. (Адаптировано из *Clin Exp Pharmacol Physiol* [38].)

Рис. 3. Эффекты небиволола и метопролола на сексуальную функцию у мужчин с впервые либо ранее диагностированной АГ (n=48), имеющих стабильные моногамные отношения в течение ≥6 месяцев, без указаний на сексуальную дисфункцию в анамнезе.

В ряде исследований оценивалась долгосрочная эффективность небиволола и клинический потенциал добавления этого препарата к ранее назначенной АГТ [12, 34]. Апостериорный (post hoc) анализ данных многоцентрового, 9-месячного исследования продленной долгосрочной терапии (long-term extension study), куда вошли участники выполненных в США регистрационных исследований, был направлен на оценку частоты отклика на лечение у пациентов, ранее принимавших плацебо, либо у больных, не достигнувших целевого уровня ДАД в положении сидя <90 мм рт.ст. [12]. Согласно протоколу исследования, допускалось изменение доз небиволола, а также добавление других АГП (преимущественно Д), с целью достижения целевого уровня ДАД <90 мм рт.ст., при ЧСС ≥55 уд/мин [12]. По окончании исследования, целевых величин АД удалось достичь у 62 % больных, принимавших небиволол, с исходными значениями измеренного в положении сидя ДАД ≥90 мм рт.ст. (n=130). У ранее принимавших плацебо пациентов (n=19) частота достижения целевых уровней ДАД была сопоставимой (63 %). В двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании комбинированной терапии участвовали 669 пациентов, у которых, несмотря на ранее назначенную АГТ, средние уровни измеренного в положении сидя ДАД составляли ≥90 мм рт.ст. и ≤109 мм рт.ст. [34]. Все участники были рандомизированы в отношении дополнительного приема небиволола, в дозах 5, 10 и 20 мг, 1 раз в сут. Измеренные в положении сидя уровни остаточных ДАД и САД достоверно снижались при добавлении небиволола к ранее назначенным Д, ИАПФ, БРА либо сочетанию двух из этих лекарственных средств. При дополнительном назначении небиволола у достоверно большего числа пациентов удавалось добиться реакции АД на терапию — 53-65 % vs 41 % при приеме плацебо; ( $p < 0,028$ ) и контроля давления согласно критериям JNC-7 — 41-53 % vs 29 % при приеме плацебо; ( $p < 0,029$ ) [34].

В исследованиях с использованием активного контроля было убедительно показано, что эффективность небиволола, по меньшей мере, не уступает таковой у других широко используемых АГП. В 8-недельном, двойном слепом, рандомизированном исследовании амбулаторных больных, принимавших небиволол в дозах 2,5-10 мг/сут. либо лизиноприл в дозах 10-40 мг/сут., среднесуточные уровни амбулаторного САД и ДАД достоверно и сопоставимо снижались в обеих гр. лечения, по сравнению с исходными значениями ( $p = 0,0001$ ) [35]. Сходные результаты были получены в 12-недельном исследовании, сравнивавшем терапию небивололом (5 мг/сут.) и нифедипином замедленного высвобождения (20 мг 2 раза в сут.) [36]. При сравнении терапии небивололом в дозе 5 мг/сут. с лечением метопрололом в дозе 100 мг 2 раза в сут., в рамках 8-недельного, двойного слепого исследования, оба препарата в одинаковой степени снижали САД и ДАД, по сравнению с исходными значениями (-20/-17 мм рт.ст. для небиволола; -15/-16 мм рт.ст. для метопролола). Снижение исходной ЧСС также было сопоставимым в гр. небиволола и метопролола (-12 и -13 уд/мин, соответственно) [37]. Следует отметить, что у 79,5 % больных, принимавших небиволол, удалось добиться нормализации АД (снижение ДАД до уровня ≤90 мм рт.ст.), по сравнению с 65,6 % больных, принимавших метопролол [37]. В настоящее время, отсутствуют исследования, непосредственно сравнивающие показатели антигипертензивной эффективности и безопасности небиволола с таковыми для карведилола и лабеталола.

Обзор недавно выполненных исследований монотерапии небивололом у взрослых пациентов с АГ 1-2 ст.\*

	Исследование		
	Weiss RJ, et al. [8]	Saunders E, et al. [9]	Greathouse M, [10]
Дизайн исследования	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое в параллельных группах, с участием 70 клинических центров США	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое в параллельных группах, с участием 39 клинических центров США	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое в параллельных группах, с участием 59 и 23 клинических центров США и Европы, соответственно
Терапия	Однократный прием плацебо либо небиволола в дозах 1,25 мг, 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг или 30/40 мг	Однократный прием плацебо либо небиволола в дозах 2,5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг или 40 мг	Однократный прием плацебо либо небиволола в дозах 5 мг, 10 мг или 20 мг
Изучаемая популяция пациентов	Взрослые американцы с гипертензией 1-2 ст.	Взрослые афро-американцы с АГ 1-2 ст.	Взрослые американцы с АГ 1-2 ст.
Число участников	Рандомизированы: n=913 Общее число в гр. рандомизации: n=909 Плацебо: n=81 Небиволол 1,25 мг: n=83 Небиволол 2,5 мг: n=82 Небиволол 5 мг: n=165 Небиволол 10 мг: n=166 Небиволол 20 мг: n=166 Небиволол 30/40 мг: n=166	Рандомизированы: n=301 Общее число в гр. рандомизации: n=300 Плацебо: n=49 Небиволол 2,5 мг: n=49 Небиволол 5 мг: n=50 Небиволол 10 мг: n=51 Небиволол 20 мг: n=50 Небиволол 40 мг: n=51	Рандомизированы: n=811 Общее число в гр. рандомизации: n=807 Плацебо: n=75 Небиволол 5 мг: n=244 Небиволол 10 мг: n=244 Небиволол 20 мг: n=244
Среднее изменение остаточного АД для диапазона доз небиволола, по сравнению с исходным уровнем (мм рт. ст.)			
ДАД в положении сидя †	от -8,0 до -11,3 ‡	от -6,8 до -10,6 §	от -10,6 до -12,0
САД в положении сидя †	от -7,8 до -13,6	от -4,6 до -12,0 ¶#	от -12,1 до -14,6 **

Примечание:\*Средний уровень измеренного в положении сидя ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст. и  $\leq 109$  мм рт.ст.; †Основная конечная точка; ‡ $p < 0,001$ ; § $p \leq 0,004$  для небиволола в дозах от 5 до 40 мг; ||  $p \leq 0,002$ ; ¶#  $p \leq 0,005$  для небиволола в дозах 20-40 мг/сут.; \*\* $p < 0,001$  для небиволола в дозе 20 мг/сут.

#### Безопасность и переносимость небиволола

Обобщенный анализ данных о безопасности лечения, полученных у 2016 пациентов — участников 3 американских, регистрационных исследований монотерапии небивололом, подтвердил безопасность и хорошую переносимость этого препарата. Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами (ПЭ) при приеме небиволола в дозах 5–40 мг/сут. были головная боль — 7,7 % vs 5,9 % при приеме плацебо, утомляемость — 3,6 % vs 1,5 % и головокружение — 1,7 % vs 2,0 % [13]. Частота отмены лечения вследствие ПЭ при приеме небиволола (2,4 %) была сопоставима с таковой для плацебо (2,4 %). Следует подчеркнуть, что типичные для традиционных  $\beta$ -АБ ПЭ, такие как утомляемость, одышка, брадикардия, эректильная дисфункция и депрессивные расстройства, при терапии небивололом регистрировались не чаще, чем при приеме плацебо, за исключением несколько более высокой частоты развития утомляемости. Отличный профиль переносимости небиволола в отношении риска развития сексуальной дисфункции был продемонстрирован в исследовании, сравнивавшем небиволол и метопролол. При приеме небиволола отмечались лучшие показатели сексуальной функции у мужчин, включая эректильную функцию и общую удовлетворенность состоянием сексуальной функции (рисунок 3) [38]. Как было отмечено [31], терапия небивололом, в отличие от приема традиционных  $\beta$ -АБ, не ассоциировалась с отрицательной динамикой сывороточных уровней глюкозы натощак [14, 15] либо нарушением чувствительности к инсулину [39]. Статистически достоверное снижение холестерина

липопротеидов высокой плотности при терапии небивололом было небольшим и не имело клинической значимости [8, 9].

#### Заключение

Терапия  $\beta$ -АБ играет ведущую роль в контроле АГ, например, у пациентов с сопутствующей патологией, согласно рекомендациям JNC-7, а также в снижении риска ССЗ. Тем не менее, в последние годы стали высказываться определенные сомнения по поводу возможности клинического применения этих препаратов, особенно у пожилых больных. Это связано с менее эффективным снижением заболеваемости и смертности, в частности, от МИ, при приеме старых  $\beta$ -АБ, по сравнению с другими АГП. Следует отметить, что  $\beta$ -АБ существенно отличаются между собой по фармакологическим и гемодинамическим характеристикам. Данные о более высоком риске заболеваемости и смертности при терапии традиционными  $\beta$ -АБ не следует экстраполировать на новые представители этого класса, обладающие вазодилатирующей активностью. Данные клинических исследований подтверждают наличие дополнительных благоприятных свойств у вазодилатирующих  $\beta$ -АБ. Один из последних представителей этого класса, небиволол, заслуживает отдельного внимания, вследствие его высокой кардиоселективности и вазодилатирующей активности, которые обусловлены увеличением биодоступности эндотелиального NO. В целом ряде выполненных в США клинических исследований было убедительно продемонстрировано, что небиволол обладает отличной антигипертензивной эффективностью, в т.ч., у пациентов

афро-американского происхождения, и профилем безопасности, сопоставимым с таковым для плацебо. Для лечения небивололом не характерно увеличение частоты метаболических ПЭ и других нежелательных явлений (сексуальной дисфункции), которые нередко наблюдаются при приеме традиционных β-АБ и зачастую ухудшают приверженность терапии. Точные механизмы благоприятного влияния небиволола на клинические исходы при АГ предстоит изучить в будущих исследованиях. Тем не менее, уже известно, что у пациентов с СН (группа высокого ССР) терапия небивололом сопровождается снижением риска ОС, сопоставимым с таковым при приеме метопролола замедленного высвобождения, бисопролола и карведилола [17].

## Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
4. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of β-blockers and diuretics precludes their use as first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2706-15.
5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364: 1684-9.
6. Sarafidis PA, Bakris GL. Metabolic effects of β-blockers: importance of dissociating newer from conventional agents. *J Hypertens* 2007; 25: 249-52.
7. Pedersen ME, Cockcroft JR. The vasodilatory beta-blockers. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9: 269-77.
8. Weiss RJ, Weber MA, Carr AA, Sullivan WA. A randomized, doubleblind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 667-76.
9. Saunders E, Smith WB, DeSalvo KB, Sullivan WA. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 866-75.
10. Greathouse M. Nebivolol efficacy and safety in patients with stage I-II hypertension. *Clin Cardiol* 2010; 33: E20-7.
11. Carr AA, Weiss RJ. Significant blood pressure-lowering responses in nebivolol-treated patients assessed using stringent, clinically relevant criteria. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(suppl A): A117-8.
12. Papademetriou V. Long-term efficacy of the highly cardioselective vasodilating β1-blocker nebivolol in patients without an initial response. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(suppl A): A124-5.
13. Gradman AH. Safety and tolerability of nebivolol: a pooled safety analysis comparing typical β-blocker-associated adverse events with those of placebo. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(suppl A): A120.
14. Sowers J, Whaley-Connell A. Long-term effects of the novel β-blocker, nebivolol, on blood glucose in hypertensive patients. *South Med J* 2008; 101: 863.
15. Giles T. Glucose control in hypertensive patients treated with the vasodilating, selective β-blocker, nebivolol. *South Med J* 2008; 101: 863.
16. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al, for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al, for the SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
18. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
19. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Committee. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-171.
20. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304: 405-12.
21. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903-7.
22. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545-53.
23. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al, for the CAFE Investigators, the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, and the CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
24. Wysong CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD002003.
25. Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and β-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008; 117: 2691-705.
26. Kamp O, Sieswerda GT, Visser CA. Comparison of effects on

## Конфликт интересов

Jan N. Basile, MD, является членом лекторских комитетов компаний AstraZeneca, Daiichi-Sankyo Co. Ltd., Forest Laboratories, Inc., и Novartis AG. Он также оказывал консультативные услуги компаниям Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo Co. Ltd., Forest Laboratories, Inc., Novartis AG., и Takeda Pharmaceuticals North America, Inc.

Д-р Basile получал грантовую поддержку от National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) для выполнения исследований ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial).

- systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension. *Am J Cardiol* 2003; 92: 344-8.
27. Bristow MR, Nelson P, Minobe W, Johnson C. Characterization of  $\beta_1$ -adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other  $\beta$ -blockers in human myocardium. *Am J Hypertens*. 2005; 18 (suppl 4s): 51A-2.
  28. Brixius K, Bundkirchen A, Böck B, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 1330-8.
  29. Mason RP, Kalinowski L, Jacob RF, et al. Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans. *Circulation* 2005; 112: 3795-801.
  30. Ignarro LJ. Experimental activity of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebivolol, a third generation  $\beta$ -blocker. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 3-17.
  31. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating  $\beta$ -blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med* 2010; 123(suppl): S21-6.
  32. Giles TD. The role of vasodilating  $\beta$ -blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *Am J Med* 2010; 123(suppl): S16-20.
  33. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 393-404.
  34. Neutel JM, Smith DH, Gradman AH. Adding nebivolol to ongoing antihypertensive therapy improves blood pressure and response rates in patients with uncontrolled stage I-II hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 64-73.
  35. Lacourcière Y, Lefebvre J, Poirier L, et al. A double-blind crossover comparison of nebivolol and lisinopril in the treatment of ambulatory hypertension. *Am J Ther* 1994; 1: 74-80.
  36. Lacourcière Y, Poirier L, Lefebvre J, et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 660-6.
  37. Uhlir O, Fejfusa M, Havranek K, et al. Nebivolol vs metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest*. 1991;3(suppl 1): 107-10.
  38. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 327-31.
  39. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006; 24: 591-6.

Поступила 17/02-2011

## Доказательная база аторвастатина — пятнадцать лет спустя

А.В. Сусеков\*, Н.В. Хохлова

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Минздравсоцразвития России. Москва, Россия

### Atorvastatin: evidence base 15 years later

A.V. Susekov\*, N.V. Khokhlova

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Research Complex. Moscow, Russia

---

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы широко используются для первичной и вторичной профилактики атеросклероза более 30 лет. Доказательная база статинов насчитывает десятки рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых участвовали несколько сотен тысяч пациентов. По данным последних мета-анализов, при снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 1 ммоль/л при терапии статинами, сердечно-сосудистый риск снижается на 0,8 %. Аторвастатин (Липримар®) — современный синтетический статин, хорошо изучен в ряде РКИ за последние 15 лет. Хорошие эффективность и переносимость получены в РКИ у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, острым коронарным синдромом (ОКС), сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией. В ряде сравнительных исследований с другими статинами при лечении аторвастатином 10–80 мг/сут. получено снижение уровня ХС ЛНП до 53 % от исходных значений. Эта терапия хорошо переносилась больными. По сравнению с плацебо, количество случаев повышения активности трансаминаз печени на дозе аторвастатина 10 мг/сут. не превышало 0,1 %, 80 мг/сут. — 0,6 %. Доказательная база аторвастатина, особенно исследования у больных с ОКС, в дозе 80 мг/сут. послужила основой для формирования современных научных рекомендаций и снижения целевых уровней ХС ЛНП до 2 ммоль/л. В настоящее время аторвастатин является самым назначаемым статином в большинстве развитых и развивающихся стран. Повышение стартовых доз аторвастатина и назначение высоких доз этого препарата (40–80 мг/сут.) позволят улучшить качество лечения и послужат одной из основных мер снижения высокой сердечно-сосудистой смертности в России.

**Ключевые слова:** аторвастатин, статины, доказательная база, эффективность, безопасность, высокие дозы.

HMG-CoA inhibitors have been widely used in primary and secondary prevention of atherosclerosis for more than 30 years. The evidence base for statins includes dozens of randomized clinical trials (RCT), involving hundreds of thousands patients. According to the results of the latest meta-analyses, reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level by 1 mmol/l in statin-treated patients could decrease cardiovascular risk by 0,8 %.

Atorvastatin (Liprimar®) is a modern synthetic statin, which has been thoroughly studied in several RCTs over the last 15 years. These trials demonstrated its effectiveness and tolerability in patients with chronic coronary heart disease, acute coronary syndrome (ACS), Type 2 diabetes mellitus, and arterial hypertension. In the studies comparing atorvastatin (10–80 mg/d) to other statins, baseline LDL-C levels were reduced by 53 % in atorvastatin-treated patients. Atorvastatin therapy was also well tolerated. Compared to placebo, atorvastatin therapy in the dose of 10 and 80 mg/d was associated with the incidence of hepatic transaminase elevation of 0,1 % and 0,6 %, respectively.

This evidence base (in particular, the results of the trials on 80 mg/d atorvastatin therapy in ACS patients) has been a cornerstone of modern clinical guidelines, recommending target LDL-C levels of 2 mmol/l.

Currently, atorvastatin is the most widely prescribed statin in the majority of both developed and developing countries. Increasing initial dose and prescribing high-dose atorvastatin therapy (40–80 mg/d) could facilitate an improvement in treatment quality and a reduction in high levels of cardiovascular mortality in Russia.

**Key words:** Atorvastatin, statins, evidence base, effectiveness, safety, high doses.

---

© Коллектив авторов, 2011

e-mail: asus99@mail.ru

Тел.: +7(495) 414-69-96

[Сусеков А.В. (\*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Хохлова Н.В. — аспирант отдела].

Атеросклероз и его основные осложнения: инфаркт (ИМ), инсульт (МИ), ишемия нижних конечностей, является важной медико-социальной проблемой развитых и развивающихся стран, включая Российскую Федерацию (РФ). По данным эпидемиологических исследований, сердечно-сосудистая смертность в РФ остается высокой и составляет ~ 800 случаев на 100 тыс. населения. Ингибиторы ГМГ-КО-А редуктазы (статины) в дозах 20-40 мг/сут. в соответствии с международными и российскими рекомендациями — обязательный компонент первичной и вторичной профилактики и атеросклерозом [1,2]. В 2004г по результатам крупных исследований со статинами HPS (Heart Protective Statin), PROVE-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis Myocardial Infarction 22), ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm), PROVE-IT было опубликовано дополнение к американским рекомендациям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 2001 [3]. В них американские эксперты выделили группу (гр.) очень высокого риска осложнений атеросклероза, например, пациенты с плохо контролируемыми факторами риска (ФР), с острым коронарным синдромом (ОКС), для которых были предложены две стратегии по снижению уровня “плохого” холестерина (ХС). Первый (традиционный) подход — достижение (и поддержание) уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) < 2 ммоль/л; альтернативная стратегия — в случаях, когда достичь целевого уровня ЛНП не представляется возможным, ХС ЛНП не менее чем на 30-40 % от исходных значений. Позднее, в 2007г международные эксперты США и Европы пришли к единому мнению, что целевые уровни ХС ЛНП у больных очень высокого риска осложнений атеросклероза не должны превышать 1,8 (в США) и 2,0 ммоль/л (Европейские страны) [4].

В результате достаточно быстрой “эволюции” клинических рекомендаций за последнее десятилетие, выхода в 2009г радикальных Канадских рекомендаций [5] и мировых тенденций к снижению целевых уровней липидов, появилось правило — “чем меньше ХС ЛНП, тем лучше”, что неразрывно связано с результатами контролируемых, клинических исследований с применением права-, симва- и аторвастатина, проведенных за последние 15-20 лет [6, 10-24].

Большое значение среди многочисленных исследований со статинами имеют плацебо-контролируемые и сравнительные исследования с оригинальным аторвастатином — (Липримар®, Пфайзер Эйч.СИ-Пи, США).

Настоящий литературный обзор посвящен обсуждению результатов ключевых исследований с Липримаром®, проведенных во всем мире с 1995г, а также в свете “заключения Экспертного Совета ВНОК, НОА и РосОКР по оптимизации терапии статинами в клинической практике” (9 ноября 2010г, Москва) [РФК, КВиТ, 2011, в печати].

Особое внимание будет уделено принципам и алгоритмам интенсивной (“агрессивной”) липид-снижающей терапии (ЛСТ), в формировании которых существенная роль принадлежит первым контролируемым исследованиям с аторвастатином 80 мг/сут. [13-17,19-24,26].

#### **Гиполипидемическая эффективность аторвастатина, сравнительные исследования**

Аторвастатин (Липримар®) полностью синтетический статин третьей генерации — наиболее часто назнача-

емый статин в мире, хорошо изучен из всего класса ингибиторов ГМГ-Ко-А редуктазы. Первая работа [25] о хорошем эффекте на липиды аторвастатина 10-80 мг/сут. появилась в 1995г. В начале прошлого десятилетия был опубликован ряд статей, посвященных результатам сравнительных и титрационных исследований ACCESS (Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study), ASSET (Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis), CHALLENGE, CURVES (Comparative study of HMG-CoA Reductase inhibitor, atorvastatin, Versus Equivalent dose strengths of Statins), NASDAC (New atorvastatin Starting Doses: A Comparison), Pediatric Study и др.

В рандомизированном исследовании CURVES [6] сравнивалась гиполипидемическая эффективность аторвастатина 10, 20, 40 и 80 мг/сут. с эффективностью лова- (20, 40, 80 мг/сут.), симва- (10, 20, 40 мг/сут.), права- (10, 20 и 40 мг/сут.) и флувастатина (20 и 40 мг/сут.) у 534 пациентов 18-80 лет с первичной гиперхолестеринемией (ГХС). В CURVES за 8 нед. наблюдения лечение аторвастатином было связано с большим снижением содержания ХС ЛНП в мг-эквивалентных дозах, чем лечение другими статинами. Лечение всеми статинами переносилось хорошо.

Изучению сравнительной эффективности аторвастатина с другими ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы (кроме розувастатина, не зарегистрированного на тот момент) было посвящено еще несколько исследований, включая ACCESS [29] — достижение целевых уровней ХС ЛНП в соответствии с рекомендациями NCEP ATP III; ASSET — изучение эффективности и безопасности аторвастатина 10-80 мг/сут. [30]; CHALLENGE [31] — сравнение гиполипидемической эффективности аторва- и симвастатина в дозах 10 и 20 и 80 и 80 мг/сут., соответственно, и NASDAC [33] — гиполипидемическая эффективность стартовых доз аторвастатина 10-80 мг без титрации в течении 8 нед. [Data on file, Pfizer Inc.2002].

В исследовании CHALLENGE участвовали 1732 пациента из 60 центров, в возрасте 18-80 лет, которые были рандомизированы на прием аторвастатина и симвастатина в начальных — 10 мг и 20 мг/сут., соответственно, и максимальных дозах — по 80 мг/сут. В исследовании изучалась динамика уровня ХС ЛНП через 6 нед. лечения. У пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг/сут., значимо снизился уровень ХС ЛНП по сравнению с пациентами, принимавшими симвастатин 20 мг/сут. — на 37,1 % по сравнению с 35,4 %, соответственно (p<0,025). При приеме аторвастатина 80 мг/сут. и симвастатина 80 мг/сут. было отмечено достоверное снижение уровня ХС ЛНП на 53,4 % и 46,7 %, соответственно. В этом исследовании лечение всеми статинами способствовало достоверному доза-зависимому снижению уровня триглицеридов (ТГ) по сравнению с исходными значениями (p<0,001).

В другом двойном слепом, рандомизированном, многоцентровом исследовании NASDAC сравнивалась эффективность и безопасность применения аторвастатина в стартовых дозах 10, 20, 40, 80 мг/сут., без титрации. В нем участвовали 919 больных с дислипидемией (ДЛП) из 51 центра США. Больные были рандомизированы на 4 гр. лечения аторвастатином: 10 мг, 20 мг, 40 мг и 80 мг/сут. На 8 нед. терапии снижение уровня ХС ЛНП в этих гр. составило 35,7 %, 42,2 %, 48,6 % и 52,2 %, соответственно (p<0,01). На всех дозах максимальное снижение

**Таблица 1**

Гиполипидемическая эффективность разных статинов в соответствии с коэффициентом IC<sub>50</sub>

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы (статины)	IC <sub>50</sub> , нМ	Доза-эквивалентность в соответствии с IC <sub>50</sub>
Правастатин	44	130 мг
Флувастатин	28	80 мг
Симвастатин	11	31 мг
Аторвастатин	8,2	23 мг
Розувастатин	3,5	10 мг

уровня ХС ЛНП было отмечено к 4 нед. лечения, которое продолжилось до 8 нед.

По-видимому, при оценке влияния статинов на показатели общего ХС (ОХС), ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) более корректно ссылаться не на отдельные исследования, а на результаты мета-анализов [32,34]. В частности, в мета-анализе 164 рандомизированных исследований (n=38303) указано, что средний процент снижения ХС ЛНП от исходных значений при лечении аторвастатином 5 мг/сут. составил 31 %, 10 мг/сут. — 37 %, 20 мг/сут. — 43 %, 40 мг/сут. — 49 % и 80 мг/сут. — 55 %, розувастатина 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг — 38 %, 43 %, 48 %, 53 % и 58 %, соответственно [34].

Таким образом, явных преимуществ в относительном снижении ХС ЛНП между двумя синтетическими статинами аторвастатином и розувастатином получено не было.

Вместе с тем, специалисты в области гиполипидемической терапии при определении доза-эквивалентности статинов в большей степени ориентируются на показатель IC<sub>50</sub>, который характеризует количество статина, необходимого для ингибирования 50 % активности ГМГ-Ко-А редуктазы в клеточной культуре (таблица 1) [35,36].

Ретроспективный анализ исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [27] продемонстрировал, что индивидуальный гиполипидемический ответ на стартовую дозу статина может сильно варьировать; при лечении 10 мг/сут. аторвастатина снижение уровня ХС ЛНП составило от 5 % до ~ 60 % [7]. Это обстоятельство наряду с тенденциями в снижении целевых уровней липидов у больных ИБС является одним из веских обоснований повышения доз статинов в клинической практике. Для аторвастатина такой новой стартовой дозой может быть 20 мг/сут. Известно, что в условиях повседневной клинической практики гиполипидемическая эффективность статинов несколько ниже, чем в специально организованных рандомизированных исследованиях. По результатам вторичного анализа базы данных VOYAGER (n=32258), снижение уровня ХС ЛНП при лечении розувастатином 5-40 мг/сут. было в диапазоне 39-55 %, у больных, принимавших аторвастатин 10-80 мг/сут., — 36-50 % [9].

О влиянии терапии Липримаром® на другие параметры липидного спектра — ТГ и ХС ЛВП, можно судить по результатам классических сравнительных исследований, прежде всего STELLAR и CURVES [6,27]. В исследовании STELLAR в мг-эквивалентных дозах снижение уровня ТГ у больных, принимавших розувастатин 10-40 мг/сут. и аторвастатин 10-80 мг/сут., было практически одинаковым (таблица 2). Ранее было показано, что влияние статинов на уровень ТГ зависит от их исходного уровня и не носит доза-зависимый характер.

Основной гиполипидемический эффект статинов — снижение уровня “плохого” ХС. Повышение уровня ХС ЛВП на фоне такого лечения весьма желательный эффект статинов. По данным ретроспективного анализа регрессионных исследований с использованием внутрисосудистого ультразвука (ВСУЗИ), снижение ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП увеличивает шансы на обратное развитие (регрессию) атеросклероза [8]. Влияние статинов на уровень ХС ЛВП, носит, по-видимому, вторичный характер, и может быть обусловлено либо относительным повышением “хорошего” ХС при снижении уровня ХС ЛНП, либо ингибированием белка, переносящего эфиры ХС. В клинических исследованиях была продемонстрирована возможность аторвастатина повышать уровень ХС ЛВП на 7-10 % [28]. В ранее упоминавшемся мета-анализе (164 исследований) [35] влияние всех статинов на повышение содержания ХС ЛВП в среднем составило 0,08 ммоль/л в абсолютном исчислении (~ 8 %), и этот эффект не зависел от дозы препарата.

В исследовании ACTFAST (The Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration) изучали достижение целевых уровней ХС ЛНП на разных дозах оригинального аторвастатина 10-80 мг/сут. у 2117 больных ИБС и высокого риска. Установлено, что у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛВП (<1,03 ммоль/л) отмечается достоверное повышение уровня этого класса липопротеинов на 7 % (10 мг/сут.), 7,2 % (20 мг/сут.), 8,7 % (40 мг/сут.) и на 8,1 % (80 мг/сут.), в то время как у лиц с нормальным или повышенным уровнем ХС ЛВП такого эффекта не наблюдается. В часто цитируемом сравнительном исследовании CURVES [6], где сравнивалось влияние статинов на липидный спектр. Средние исходные показатели

**Таблица 2**

Влияние терапии розува- и аторвастатином на уровни ТГ [27]

Суточная доза	Розувастатин	Аторвастатин
10 мг	-20 %	-20 %
20 мг	-24 %	-23 %
40 мг	-26 %	-27 %
80 мг	-	-28 %

ХС ЛВП были существенно выше нормы (1,28–1,37 ммоль/л), соответственно, влияние монотерапии аторвастатином 10–80 мг/сут. на этот показатель было весьма умеренное, в среднем ~ 5 %. В мета-анализе, посвященном роли ХС ЛВП в снижении смертности, указано, что статины, в среднем, повышают уровень ХС ЛВП на 1,6 % — 62 исследования (n=157151) [37].

По данным литературы, уровень ХС ЛВП не совсем точно отражает состояние обратного транспорта ХС у человека и функционирование ЛВП, лучше использовать уровень антиатерогенного белка АпоА-1 [37]. Кроме того, исследование с первыми ингибиторами белка, переносящего эфиры ХС (СЕТР) — торсетрапибом, показало, что повышение уровня ХС ЛВП может повлиять негативно [39]. В настоящее время идут клинические исследования с СЕТР-ингибиторами нового поколения — ацетрапибом и дальсетрапибом. Необходимы дальнейшие исследования в этой области.

### Клинические исследования аторвастатина в различных группах больных

**Аторвастатин в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с сахарным диабетом (СД), ИБС и артериальной гипертонией (АГ)**

Эффективность аторвастатина в первичной профилактике была доказана в нескольких крупных рандомизированных исследованиях.

CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study) [16] мультицентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 2838 пациентов с СД и наличием не менее одного ФР ИБС: АГ, курение, микроальбуминурия (МАУ), ретинопатия. При соответствии критериям включения пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 10 мг/сут. или плацебо. Необходимо отметить, что в исследование включали пациентов с исходно невысоким уровнем ХС ЛНП  $\leq 4,14$  ммоль/л.

Исследование прекращено почти за 2 года до намеченного срока в связи с явным преимуществом аторвастатина.

У 75 % пациентов на фоне приема аторвастатина удалось добиться снижения уровня ХС ЛНП более чем на 2,71 ммоль/л. В гр. аторвастатина отмечалось снижение ХС ЛНП на 40 % в сравнении с гр. плацебо, уровень ТГ на 21 %, соответственно. Содержание ХС ЛВП почти не менялось и оставалось одинаковым в обеих гр.

Применение аторвастатина сопровождалось достоверным уменьшением частоты возникновения первичной конечной точки. В гр. аторвастатина относительный риск инсультов (МИ) был ниже на 48 %, частота ОКС на 36 %, частота реваскуляризации на 31 %. Таким образом, положительное влияние аторвастатина у пациентов с СД 2 типа (СД-2) и ФР ИБС проявляется не только при повышенном уровне ХС ЛНП, но и при уровне ХС ЛНП еще недавно считавшимся целевым.

В исследовании ASCOT-LLA [15] приняли участие 19342 пациента в возрасте 40–79 лет с гипертонической болезнью (ГБ), а также еще несколькими ФР. Содержание ОХС при включении составляло  $\leq 6,5$  ммоль/л. Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 10 мг/сут. или гр. плацебо. Исследование прекращено через 3,3 года (планируемая продолжительность 5 лет).

Выводы: через 1 год приема препарата уровень ОХС снизился на 1,3 ммоль/л, а через 3 года еще на 1,1 ммоль/л.

За время наблюдения частота наступления первичной конечной точки фатального/нефатального ИМ снизилась на 36 % (p=0,0005), число реваскуляризаций на 21 %, частота МИ на 27 %, смерти от любой причины (ОС) на 13 %. В обеих гр. исследования не зафиксировано различий по частоте наступления серьезных побочных эффектов (ПЭ), а также значимого повышения концентрации печеночных ферментов.

DALI [17] (The Diabetes Atorvastatin Lipid) — двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. Известно, характерной особенностью липидного спектра пациентов с СД-2 является гипертриглицеридемия (ГТГ) и снижение уровня ХС ЛВП. В этом небольшом исследовании проверялась гипотеза, что снижение содержания ТГ у больных СД-2 может быть эффективным методом в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В исследование включены 217 пациентов с СД-2 и уровнем ТГ 1,5–6,0 ммоль/л. Пациенты рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и 10 мг/сут.

Выводы: В обеих гр. — аторвастатина 80 мг/сут. и 10 мг/сут. отмечалось значительное снижение уровня ТГ крови на 35 % и 25 %, соответственно (p<0,001). В гр. аторвастатина 80 мг/сут. отмечалось увеличение ХС ЛВП на 5 %, снижение ОХС на 40 %, ХС ЛНП на 52 %, апо В на 40 %. ПЭ приема препарата были сопоставимы в обеих гр. Таким образом, назначение аторвастатина ведет к значимому снижению ТГ у пациентов с СД-2.

### Применение аторвастатина у пациентов с ОКС

В рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention) оценивали эффект назначения 80 мг аторвастатина за 12 ч перед эндоваскулярным вмешательством и 40 мг периоперационно, по сравнению с плацебо у 171 пациента с ОКС без подъема сегмента ST (ОКС $\downarrow$ ST/нестабильной стенокардией (НС). Конечной точкой являлось развитие ИМ, смерть, необходимость в повторном эндоваскулярном вмешательстве в течение 30 сут. после завершения исследования. Первичная конечная точка наступила в 5 % и 17 % в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно (p=0,01). В большей степени, эта разница наблюдалась за счет уменьшения случаев развития ИМ (5 % vs 15 % в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно).

Таким образом, назначение высоких доз аторвастатина перед ранним инвазивным вмешательством, приводит к уменьшению риска развития основных ССО на 88 % — ОШ 0,12, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,05 to 0,50 (p=0,004), и, следовательно, может улучшать клинический исход у пациентов с ОКС.

В рандомизированное, двойное слепое исследование MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [11] включали пациентов (n= 3086) с ОКС (НС или острым ИМ $\downarrow$ ST). Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг или плацебо в первые 24–96 ч после госпитализации. Первичными конечными точками являлась смерть, нефатальный ИМ, остановка сердца с проведением реанимационных мероприятий или возобновление эпизодов ишемии миокарда, требующей повторной госпитализации. При анализе результатов исследования в гр. аторвастатина отмечалось снижение частоты наступления первичной конечной точки на 16 %. Таким образом, интенсивная терапия аторвастатином, начатая через 24–96 ч после госпитализации

у пациентов с ОКС, уменьшала частоту повторных ишемических событий в течение последующих 16 нед., в основном, за счет уменьшения случаев повторной госпитализации.

В исследование PROVE IT-TIMI 22 [22] включены 4162 пациента с ОКС, которые были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и правастатина 40 мг/сут. в течение 10 сут. после манифестации ОКС. При анализе выявлено, что частота наступления первичной конечной точки (ОС, ИМ, реваскуляризация коронарных артерий и МИ) в гр. аторвастатина было на 16 % меньше, чем в гр. правастатина. За время наблюдения в гр. правастатина средний уровень ХС ЛНП составил 2,46 ммоль/л и 1,6 ммоль/л в гр. аторвастатина ( $p < 0,001$ ). Таким образом, аторвастатин является более интенсивным липид-снижающим препаратом (ЛСП) в уменьшении риска повторных ишемических событий у пациентов с ОКС.

#### **Применение аторвастатина при хронической ИБС**

Пациенты с хронической ИБС, согласно международным рекомендациям по лечению таких больных, должны обязательно получать лечение статинами с достижением и поддержанием уровня ХС ЛНП не  $> 2$  ммоль/л. В мировой научной литературе достаточно данных по хорошей гиполипидемической эффективности, переносимости и снижению ССО при лечении аторвастатином 10 мг/сут. Основной целью исследования ALLIANCE (The Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Event) [48] было изучение эффективности целевого уровня ХС ЛНП  $< 2,6$  ммоль/л (NCEP ATP III) при “агрессивной” ЛСТ аторвастатином (титрация от 10 мг до 80 мг/сут. Липримара®; средняя доза в гр. агрессивной ЛСТ — 40,5 мг/сут.) по сравнению со стандартным лечением 2442 больных с документированной ИБС и гиперлипидемией (ГЛП). Первичной конечной точкой исследования было время до первого сердечно-сосудистого события (ССО). Среднее снижение уровня ХС ЛНП на фоне терапии аторвастатином 40 мг/сут. было 34,3 %, при стандартном лечении — 23,3 % ( $p < 0,0001$ ). Преимущество “агрессивного” подхода, согласно результатам исследования ALLIANCE, выразилось в 17 % снижении частоты ССО по сравнению с контрольной гр.

В другом открытом, рандомизированном исследовании GREACE [19] сравнивалась гиполипидемическая эффективность аторвастатина в возрастающих дозах (10–80 мг/сут., средняя доза 24 мг/сут.) с обычной терапией на повторные осложнения у больных с документированной ИБС. В ходе 3-месячного наблюдения в исследовании GREACE уровень ХС ЛНП в гр. активного лечения аторвастатином в средней дозе 24 мг/сут. был 2,6 ммоль/л, у больных, получающих обычную терапию — 4,4 ммоль/л. “Агрессивная” ЛСТ аторвастатином сопровождалась существенным улучшением прогноза — снижением ОС на 43 %, смертности от ИБС — на 47 %, случаев НС — на 52 % и др.

Результаты самого крупного ( $n=10001$ ) исследования TNT (Treating to New Target), у больных с документированной стабильной ИБС с применением аторвастатина были опубликованы в 2005г [24]. Больные ИБС были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и 10 мг/сут. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия после остановки сердца, а также фатальный или нефатальный МИ. В гр. аторвастатина 80 мг/сут. отмечалось снижение частоты

наступления первичной конечной точки на 2,2 % и снижение общего риска на 22 % (ОШ 0,78; 95 % ДИ 0,69–0,89;  $p < 0,001$ ), при этом между обеими гр. не отмечалось значимой разницы в ОС.

В проспективном, рандомизированном, открытом, слепом исследовании IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) проверялась гипотеза, что более интенсивное снижение ХС ЛНП на фоне длительной терапии будет способствовать улучшению прогноза у пациентов со стабильной ИБС и перенесенным ИМ ( $n=8888$ ). Первичной конечной точкой являлись смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ, реанимационные мероприятия, вследствие остановки сердца. Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. и симвастатина 20 мг/сут. При анализе, в гр. аторвастатина частота наступления смерти от сердечно-сосудистых причин и острого ИМ была ниже на 11 % — ОШ 0,89; 95 % ДИ; 0,78–1,01; ( $p=0,07$ ) в сравнении с гр. симвастатина.

В гр. аторвастатина выявлено достоверное снижение количества нефатальных ИМ и вторичных комбинированных конечных точек — любые ССС.

Таким образом, при лечении статинами больных стабильной ИБС может быть использован положительный клинический опыт и результаты исследований ALLIANCE, GREACE (Greek Atorvastatin and Coronary — heart-disease Evaluation), TNT, IDEAL. Для российской клинической практики особенно важны результаты исследований GREACE и ALLIANCE, в которых использовались дозы Липримара® 20 и 40 мг/сут., соответственно.

#### **Сравнение эффективности аторвастатина 80 мг/сут. с результатами операцией реваскуляризации коронарных артерий (КА)**

В исследовании AVERT [13] (Atorvastatin versus Revascularization Treatment study) проведено сравнение между интенсивной терапией аторвастатином 80 мг/сут. и ангиопластикой КА в сочетании с рутинной клинической практикой ( $n=341$ ). У пациентов в гр. аторвастатина частота повторных ишемических событий составила 13 %, в то время как в гр. ангиопластики 21 %. В гр. аторвастатина достижение целевых значений ХС ЛНП отмечалось в 46 % случаев, в то время как в гр. ангиопластики только в 18 % случаев. Пациенты, получавшие аторвастатин, имели более продолжительное время до наступления первого ишемического события. Из результатов исследования следует, что интенсивная терапия аторвастатином 80 мг/сут. не менее эффективна в профилактике ишемических событий, чем ангиопластика КА в сочетании с рутинной клинической практикой. Однако необходимо учитывать, что исходно пациенты из исследования AVERT имели бессимптомную стенокардию I и II функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов и по результатам тредмил-теста могли завершить нагрузку (ФН) в течение 4 мин без признаков ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ). Таким образом, результаты исследования AVERT, скорее, не сравнивают два метода лечения стенокардии, как позднее было показано в исследовании COURAGE (Clinic Outcome Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation trial), а демонстрируют возможность агрессивной ЛСТ Липримаром® 80 мг/сут. при начальных проявлениях ИБС.

### Аторвастатин в терапии МИ/транзиторных ишемических атак (ТИА)

В исследовании SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [21] принимал участие 4731 пациент с перенесенным МИ или ТИА в течение 6 мес. до начала исследования и без документированной ИБС. Пациенты были рандомизированы в гр. аторвастатина 80 мг/сут. или плацебо. Первичной конечной точкой являлся фатальный или нефатальный МИ. По результатам исследования, абсолютное уменьшение 5-летнего риска ССС составило 3,5 %. Отмечалось снижение частоты ишемических МИ — 11,2 % и 13,1 % в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно, а также небольшое увеличение частоты геморрагических МИ — 55 и 33 случая в гр. аторвастатина и плацебо, соответственно. Таким образом, применение высоких доз аторвастатина значительно уменьшает частоту развития повторных ишемических МИ и ССС.

Таким образом, выгодные преимущества аторвастатина (Липримара®) — «критическая масса» результатов исследований, проведенных в специальных популяциях — АГ, СД-2, ОКС, семейная ГЛП и др. Ретроспективные анализы этих исследований показали высокую эффективность и хорошую переносимость аторвастатина у больных с пограничными гиперферментемиями (вторичный анализ исследования GREACE), а также в подгруппе больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) из исследования TNT [24].

#### Безопасность терапии аторвастатином

Ингибиторы ГМГ-Ко А редуктазы — наиболее хорошо изученный класс препаратов во всем мире, и дискуссии по безопасности этого класса лекарственных препаратов уже давно закрыты. Вместе с тем, по данным различных наблюдательных исследований и анкетирования, многие российские врачи не назначают статины именно по соображениям безопасности. Липримар® — наиболее хорошо изученный статин, о чем свидетельствуют результаты многочисленных, рандомизированных исследований, ретроспективные анализы баз данных пациентов и мета-анализы [32,34,41]. В 2006г были опубликованы результаты по безопасности лечения аторвастатином 10-80 мг/сут. по данным 49 клинических исследований у 14236 пациентов [41]. В этом мета-анализе 30 % пациентов получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут. > 1 года, и > 34 % в дозе 10 мг/сут. Частота ПЭ была одинаковой в подгруппах больных, получавших аторвастатин 10 и 80 мг/сут. (таблица 2). Частота отмены аторвастатина из-за ПЭ, связанных с лечением, была редка и для гр. больных, получавших 10 мг/сут., составила 2,4 %, 80 мг/сут. — 1,8 %, в гр. плацебо частота прекращения лечения по той же причине составила 1,2 %. Частота серьезных, нефатальных ПЭ для этих гр. составили 6,2 %, 8 % и 5,6 %, соответственно; статистической разницы между гр. отмечено не было. В таблице 3 представлена частота ПЭ в гр. больных, получавших плацебо и аторвастатин в дозах 10 мг/сут. и 80 мг/сут., соответственно.

Самыми частыми несерьезными ПЭ при лечении 10 мг/сут. и 80 мг/сут. аторвастатина были проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), причем одинаково редко на дозе 10 и 80 мг/сут. Аналогично, миалгии были крайне редки во всех трех гр.; повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) > 10 верхних пределов нормы (ВПН) было лишь у 2 пациентов (0,06 %) на дозе аторвастатина 80 мг/сут. Безопасность лечения

Липримаром® в дозе 80 мг/сут. была подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с «твердыми» конечными точками MIRACL, PROVE-TIMI 22, IDEAL, TNT и т. д. [11-27]. В этих РКИ участвовали > 17 тыс. пациентов, период активного лечения варьировал от 16 нед. до 4,8 лет. Снижение ССР в этих исследованиях составило 11-16 %, при хорошей переносимости и безопасности. Наиболее частый ПЭ терапии статинами — миопатия, варьировал от 0 % в MIRACL и AVERT до 4,8 % в исследовании TNT (таблица 4).

Максимальная доза аторвастатина, которая применялась у больных с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии (СГХС), составила 160 мг (n=13, титрация 40-80-160 мг/сут.), продолжительность лечения — 4 нед. Средние значения активности печеночных ферментов и КФК у этих пациентов на фоне лечения (исходно — 4 нед.) аторвастатином 160 мг/сут. составили: 18,4-31,5 Е/л аланинтрансфераза (АЛТ); 20,7-33,1 Е/л аспартаттрансфераза (АСТ); 25,4 Е/л и 116,6 Е/л, соответственно.

Аторвастатин преимущественно метаболизируется в печени через систему цитохромов P450 3A4 и экскретируется с желчью. Только 2 % аторвастатина и его метаболитов экскретируется с почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу препарата у пациентов с ХПН, включая тех, у кого скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,75 м<sup>2</sup>. Безопасность и хорошая переносимость лечения аторвастатином была продемонстрирована в исследованиях, в которых участвовали пациенты с прогрессирующей диабетической ретинопатией PLANET-I (Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease) и прогрессирующей ХПН недиабетической этиологии (PLANET II). В исследовании PLANET I к 52 нед. терапии, в гр. больных на терапии аторвастатином было отмечено достоверное снижение степени экскреции МАУ на 17,7 %, при лечении розувастатином 20/40 мг/сут. — на 16 %. Лечение начальными дозами розувастатина 10 мг/сут. — снижения экскреции альбумина отмечено не было. Снижение СКФ при лечении розувастатином 10 мг/сут. составило 3,7 мл/мин, на дозе 20/40 мг/сут. — 7,2 мл/мин (p<0,01), данных по аторвастатину в исследовании не предоставлено. В исследовании PLANET II к 52 нед наблюдения у пациентов с умеренной ГЛП и умеренной протеинурией СКФ в большей степени снижалась при лечении высокими дозами розувастатина 20/40 мг/сут. (-3,3 мл/мин), чем при высоких дозах аторвастатина 40/80 мг/сут.

По фармакодинамическим параметрам существует повышенный риск развития миопатии при одновременном назначении аторвастатина и препаратов, метаболизирующихся через CYP3A4 (интраконазол, кларитромицин, ритоавир), а также с циклоспорином и фибратами.

Таким образом, к настоящему времени накоплен большой клинический опыт применения и достаточно научных данных, подтверждающих хорошую переносимость и безопасность приема Липримара® по всему диапазону доз от 10- и 80 мг/сут. [42,43,47]. В повседневной клинической практике в основном используются дозы 10, 20 и 40 мг/сут. Частота отмены аторвастатина из-за ПЭ на этих дозах ≤ 2 %; серьезных ПЭ, связанных с лечением, — 0,5 %, а повышение активности АЛТ/АСТ > 3 ВПН и КФК > 10 ВПН встречается не чаще 0,6 % и 0,06 %,

Таблица 3

Частота ПЭ, связанных с терапией аторвастатином 10 и 80 мг/сут. Адаптировано с изменениями [44]

	Плацебо, n=2180	Аторвастатин 10 мг/сут., n=7285	Аторвастатин 80 мг/сут., n=4798
ЖКТ	87 (4,0 %)	367 (5,1 %)	298(6,2 %)
Повышение АСТ или АЛТ >3 ВПН*	3(0,17 %)	8 (0,11 %)	26 (0,6 %)
Нервная система	34 (1,6 %)	144 (2,0 %)	72 (1,5 %)
Кожа	17 (0,8 %)	101 (1,4 %)	39(0,8 %)
Скелетно-мышечная система	26 (1,2 %)	170 (2,3 %)	129 (2,7 %)
Миалгия	27 (1,24 %)	207 (2,85 %)	128 (2,67 %)
Повышение КФК > 10ВПН		0	2 (0,06 %)

соответственно. С учетом того, что в мировой клинической практике доказан хороший профиль переносимости и безопасности высоких доз аторвастатина (80-160 мг/сут.), врачи в повседневной клинической практике должны более широко и решительно назначать Липримар® в дозах 20 и 40 мг/сут.

**Доказательная база Липримара® и ее роль в формировании и эволюции международных рекомендации по профилактике и лечению атеросклероза**

Хорошо известно, что впервые возможность достоверного снижения ОС и сердечно-сосудистой смертности на терапии статинами было продемонстрировано в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) в 1994г [12]. С тех пор было запланировано и проведено большое количество клинических исследований статинов с “твердыми” конечными точками. За последние 15 лет результаты этих исследований существенно повлияли на формирование и “эволюцию” международных рекомендаций по ведению больных ДЛП и атеросклерозом [1]. В конце семидесятых годов прошлого столетия результаты исследований Framingham Study, MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial), Coronary Drug Project, Helsinki Heart Study и CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study), способствовали выходу первой американской Образовательной Программы по Холестерину (NCEP ATP I), которая рекомендовала контроль уровня ХС ЛНП, как основную цель для терапии. Результаты ангиографических, регрессионных исследований первых статинов и их комбинации с ионно-обменными смолами, а также результаты первых по этим исследованиям мета-анализов Holme I., привели к выходу второго пересмотра NCEP ATP II [45]. И, наконец, результаты классических исследований 4S, WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study), CARE (Cholesterol And Recurrent Events), LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease), AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) и других проектов легли в основу рекомендаций NCEP ATP III [1], которыми успешно пользуются врачи многих стран. Параллельно или несколько позднее публиковались Европейские рекомендации по профилактике и лечению больных с атеросклерозом 1994г, 1998г, 2003г и 2007г (EAS/EAC/ESH Task Force I-IV).[46]. В 2007г европейские и американские эксперты пришли к единому мнению, что уровень ХС ЛНП у больных ИБС и пациентов очень высокого риска (ИБС + > 2 больших ФР атеросклероза) не должен превышать 2,0 ммоль/л.

Многоцентровые РКИ с Липримаром® 10 мг/сут. и 80 мг/сут. сыграли особую роль в формировании и раз-

витии международных рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. С конца 90-х годов во всем мире была запланирована и осуществлена международная программа клинических исследований по повышению суточных доз статинов в клинической практике. К этому времени появились первые публикации по эффективности и безопасности лечения аторвастатином и симвастатином в дозах 80-160 мг/сут. Из наиболее цитируемых проектов с использованием 80 мг/сут. Липримара® в первую очередь следует отметить MIRACL и PROVE-IT TIMI 22 (у больных с ОК) [11,22], исследование SPARCL [21] (больные после МИ/ТИА без ИБС), а также исследование AVERT (аторвастатин 80 мг/сут. как альтернатива ангиопластике) [13]. В большинстве исследований с аторвастатином 80 мг/сут. был достигнут уровень ХС ЛНП в диапазоне 1,88 ммоль/л (SPARCL) — 2,08 ммоль/л (IDEAL). По сравнению со стандартным лечением, дополнительное снижение ССО в исследованиях с аторвастатином 80 мг/сут. составило 11-22 %, подтверждая известное правило “Чем меньше уровень холестерина у больных с ИБС, тем лучше”.

В начале ноября 2010г в Москве состоялся Совет Экспертов ВНОК, Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), Российского Общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР) по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Основные положения работы Экспертного Совета изложены в “Заключении Экспертов...” (“РФК, КВиТ, 2011, в печати). Ведущие российские эксперты были единодушны во мнении, что для больных высокого и очень высокого риска (ИБС, ОКС, перенесенный ИМ, ишемический МИ, ТИА, семейной ГЛП и др.) адекватная доза аторвастатина должна быть не менее 80 мг/сут. на неопределенно долгое время с целью снижения ОС и сердечно-сосудистой смертности; целевые значения ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л. Больным с неосложненной стабильной формой ИБС была рекомендована доза аторвастатина 40 мг/сут. на максимально длительный срок. В первичной профилактике лицам без ИБС, но с высоким ССР и пациентам с ИБС и низким уровнем ХС ЛНП (<2,0 ммоль/л) была рекомендована стартовая доза аторвастатина 20 мг/сут. Отдельно эксперты выделили пул пациентов, которым показаны операции реваскуляризации миокарда. При подготовке к операциям следует рассмотреть возможность назначения аторвастатина до вмешательства — в дозе 80 мг за 12 ч и в дозе 40 мг за 2 ч с целью улучшения исходов и снижения риска пери- и постоперационных осложнений. Также отмечено, что всем пациентам высокого риска при

Клинические исследования аторвастатина 80 мг/сут.: эффективность и частота мышечных осложнений [44]

Исследование, кол-во больных, продолжительность	Гр. больных	Первичная КТ*	Миопатии и рабдомиолиз в гр. аторвастатина 80 мг/сут.
MIRACL [11] n=3086, 16 нед.	Больные ОКС	— 16 % (p=0,048)	Миопатии 0 % Рабдомиолиз 0 %
AVERT [13] n=341, 18 мес.	Стабильная ИБС	- 36 % (p=0,048)	Миопатии 0 % Рабдомиолиз 0 %
ASAP [14] n=325, 2 года	Семейная ГЛП	- 4 % (p=0.0017)	Миопатии 10 % Рабдомиолиз 0 %
REVERSAL [23] n=654, 18 мес.	Стабильная ИБС	-0,4 % (p=0.02)	Миопатии 2,8 % Рабдомиолиз 0 %
PROVE-IT [22] n=4162, 36 мес.	Больные ОКС	- 16 % (p=0.005)	Миопатии 3.3 % Рабдомиолиз 0 %
TNT [24] n=10001, 4,9 лет	Стабильная ИБС	- 22 % (p<0.001)	Миопатии 4.8 % Рабдомиолиз 0,04 %
IDEAL [20] n=8888, 4,8 лет	Больные после ИМ	- 11 % (p=0,07)	Миопатия: симва-0,25 %, аторва-0,14 %, Рабдо- симва-0,07 %, аторва- 0,05 % миопатия с $\pm$ КФК>10ВПН-0 %

Примечание: КТ — конечная точка; \* — MIRACLE = комбинированная КТ (Смерть + нефатальный ИМ+ сердечно-сосудистая реанимация = повторная миокардиальная ишемия, требующая госпитализации). AVERT = комбинированная КТ, частота ишемических событий. ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) = изменения толщины комплекса интима-медия (КИМ). REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid lowering) = Процент изменения объема коронарной бляшки, определяемой методом внутриконтрастного ультразвука. PROVE-IT = комбинированная КТ (ОС + ИМ + НС + реваскуляризации миокарда + МИ). TNT = Первое большее ССС (смерть от ИБС, нефатальные ИМ, сердечно-сосудистая реанимация, фатальный или нефатальный МИ). А-80 — аторвастатин 80 мг/сут.

подготовке к операциям, в т.ч. не на сердце и сосудах, следует назначить от 20 до 80 мг/сут. перед операцией (не менее чем за мес до вмешательства) с целью снижения заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периодах. В ходе дискуссии эксперты также пришли к выводу, что, несмотря на то, что доказательная база Липримара® 10-80 мг/сут. способствовала снижению целевых уровней липидов и формированию современных рекомендаций, необходимо повышение суточных доз Липримара® и других статинов в повседневной практике.

### Заключение

Ингибиторы ГМГ-Ко-А редуказы (статины), со слов знаменитого американского кардиолога Braunwald E. входят в десятку самых значительных открытий в современной кардиологии. Статины сегодня являются “золотым” стандартом в первичной и вторичной профилактике атеросклероза. Сегодня препаратами этого класса лечатся > 25 млн. человек во всем мире. Статины — самый исследованный класс сердечно-сосудистых средств, доказательная база по гиполлипидемической эффективности, хорошей переносимости, снижению сердечно-сосудистой смертности и ОС была получена в течение последних 30 лет у > 100 тыс. пациентов. По снижению ССР и осложнений атеросклероза этот класс препаратов имеет самую высокую степень доказательности (Класс I, уровень A). Основная доказательная база на статинах была получена в плацебо-контролируемых РКИ с “твердыми” конечными точками с симвастатином, правастатином и аторвастатином (см. выше).

Аторвастатин (Липримар®) — современный синтетический ингибитор ГМГ-Ко-А редуказы, самый назначаемый статин в мире, хорошо изучен в клини-

ческих исследованиях в самых различных популяциях больных (первичная и вторичная профилактика, лица высокого ССР, с СД-2, АГ, после перенесенного МИ/ТИА, со стабильной ИБС и т. д.). Особое значение в повседневной практике имеют результаты по снижению осложнений и смертности, полученные в исследованиях MIRACL, PROVE-IT- TIMI 22 у больных с ОКС. Программа повышения доз в клинической практике, исследования с аторвастатином 80 мг/сут. явились катализатором для широкого распространения концепции “агрессивного” снижения липидов и гипотезы “Чем меньше уровни ХС ЛНП, тем лучше”. В результате этих исследований были получены обоснования современных целевых уровней ХС ЛНП для различных популяций пациентов. С учетом того, что новых целевых уровней ХС ЛНП достигают только 25-30 % больных ИБС, назрела объективная необходимость повышения стартовых доз статинов, более широкого использования синтетических ингибиторов ГМГ-КО-А редуказы (аторвастатин, розувастатин) и комбинированной гиполлипидемической терапии.

В 2011г планируется выход новых Европейских и американских рекомендаций по профилактике и лечению атеросклероза. Не исключено, что в них жесткие целевые уровни — ХС ЛНП < 2 ммоль/л, будут рекомендованы уже для всех больных с документированной ИБС (Davidson M., ACC Scientific Sessions, 2010; Catapano A., EAS Congress, 2010). Внедрение принципов доказательной медицины, сокращение барьеров между современными рекомендациями и повседневной клинической практикой в начале нового десятилетия — не только насущная необходимость, но, пожалуй, единственная возможность снизить высокую сердечно-сосудистую смертность в России.

## Литература

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
2. Комитет экспертов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российские рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (IV пере-смотр), 2009/
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
4. Fourth Joint Task Force of the European Society of cardiology and Other Societies on cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: S1-113.
5. Genest J, McPherson R, Frohlich J, et al. CCS 2009 Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2009; 25(10): 567-79.
6. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES Study). *Am J Cardiology* 1998; 81(5): 582-7.
7. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001; 158: 183-93.
8. Nicholls SJ, Tuzcu M, Sipahi I, et al. Statins. High Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA*; 2007; 297(5).
9. Barter PJ, Nicholls S, Rye K, et al. Antiinflammatory Properties of HDL. *Circulation Res* 2004; 95: 764.
10. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
12. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
13. McCormick LS, Black DM, Waters D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with Atorvastatin Versus Revascularization Treatments (AVERT). *Am J Cardiol* 1997; 80: 1130-3.
14. Smilde TJ, Wissen S, Wollershei H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
15. Sever PS. Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA) *Am J Cardiol* 2005; 96: 39F-44.
16. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
17. The diabetes atorvastatin lipid intervention (dali) study group, the effect of aggressive versus standard lipid lowering by atorvastatin on diabetic dyslipidemia the dali study: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes and diabetic dyslipidemia. *Diabetes care* 2001; 24: 1335-41.
18. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early Statin Treatment in Patients With Acute Coronary Syndrome Demonstration of the Beneficial Effect on Atherosclerotic Lesions by Serial Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis During Half a Year After Coronary Event: The ESTABLISH Study. *Circulation* 2004; 110: 1061-8.
19. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, et al. Effect of atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol and its relationship with coronary events: a subgroup analysis of the GREek Atorvastatin and Coronary heart- disease Evaluation (GREACE) Study *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 627-37.
20. Pedersen TR. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention after Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
21. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL). *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
22. Cannon CP, Braunwald E, Carolyn H, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
23. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 3; 291(9): 1071-80.
24. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35.
25. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25 % to 60 % in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15: 678-82.
26. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-45.
27. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92(2): 152-60.
28. Insull W, Kafonek S, Goldner D. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *Am J Card* 2001; 87(5): 554-9.
29. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MH, et al. Reduction of LDL cholesterol by 25 % to 60 % in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-Ko-A reductase inhibitor. *Arteriosclerosis Thromb Vascular Biology* 1995; 15: 678-82.
30. Andrews TC, Ballantyne CV, Hsia JA, et al. Achieving and maintaining National Cholesterol Education Program low-density lipoprotein cholesterol goals with five statins. *Am J Med*; 111(3); 185-91.
31. Karalis DG, Ross AM, Vacari RM. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J*

- Cardiol 2002; 89(6): 667-71.
32. Jones PH, McKenney JM, Karalis DG. Comparison of the efficacy and safety of atorvastatin initiated at different starting doses in patients with dyslipidemia. *Evidence Based Cardiovasc Med* 2005; 9(2): 98-101.
  33. Schrott H, Fereshetian AG, Knopp RH, et al. A Multicenter, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Atorvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998; 3(2): 119-24.
  34. Haller MJ, Stein JM, Shuster JJ, et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A Pilot Study to Determine the Effect of Atorvastatin on Arterial Stiffness and Endothelial Function in Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatric Endocrinol Metabol* 2009; 22: 65-8.
  35. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
  36. McTaggart F, Bucket L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-A reductase inhibitor *Am J Cardiology* 2001; 87 (Suppl): 28B-32.
  37. Ward WH, Holdgate GA, Rowsell S, et al. Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 528-31.
  38. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009; 338: b92. doi: 10.1136/bmj.b92.
  39. Insull W, Kafonek S, Goldner D, et al. Use of A Treatment Algorithm to Achieve NCEP ATP III Goals With Atorvastatin, *Am J Cardiol* 2001; 87: 554-9.
  40. Forrest MJ, Bloomfield D, Briscoe RJ. Torcetrapib-induced blood pressure elevation is independent of CETP inhibition and is accompanied by increased circulating levels of aldosterone. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1465-73.
  41. Newman C, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14236 patients. *Am J Cardiology* 2006; 97: 61-7.
  42. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-Analysis of Drug-Induced Adverse Events Associated with Intensive-Dose Statin Therapy. *Clin Ther* 2007; 29: 253-60.
  43. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Card* 2003; 92: 670-6.
  44. Сусеков А.В., Кухарчук В.В. Безопасность и переносимость монотерапии статинами и их комбинированной терапии с эзетролом: фокус на миопатии.
  45. Kanamitsu M, Ebisuzaki W, Woollen J, et al. NCEP-DEO AMIP-II Reanalysis (R-2). *Bul Atmos Met Soc* 2002; 1631-43.
  46. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. EAS/EAC/ESH Task Force I-IV. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
  47. Waters D. Safety of high-dose atorvastatin therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 69F-75.
  48. Hunninghake D. Comparison of Clinical Outcomes in Managed Care Patients with Coronary Heart Disease Treated in Aggressive Lipid Lowering Programs Using Atorvastatin Versus Usual Care: The Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE) Study. [www.acc04online.org](http://www.acc04online.org).

Поступила 25/02-2011

## Современные возможности ультразвуковых методов оценки атеросклеротического процесса у больных семейной гиперхолестеринемией

А.И. Ершова\*, А.Н. Мешков, С.А. Бойцов, Т.В. Балахонова

ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Москва, Россия

## Modern ultrasound methods and atherosclerosis assessment in patients with familial hypercholesterolemia

A.I. Ershova\*, A.N. Meshkov, S.A. Boytsov, T.V. Balakhonova

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia

---

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — заболевание, сопровождающееся ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза. Учитывая, что распространенность СГХС в России растет, изучение методов диагностики атеросклероза у больных СГХС особенно актуально. Ультразвуковой метод исследования артерий — информативный, доступный, безопасный для оценки атеросклеротических изменений. В настоящее время имеющиеся методы ультразвукового исследования сосудов позволяют всесторонне описать стенку сосуда: дать структурную (качественную и количественную) и функциональную характеристики. Большая часть ультразвуковых параметров состояния артериальной стенки еще не нашла широкого применения в клинической практике, либо используется преимущественно в научных целях, либо находится на стадии разработки. Наиболее перспективными для применения в клинической практике у больных СГХС представляются маркеры, характеризующие одновременно степень выраженности и распространенности атеросклеротического процесса, такие как суммарная высота бляшек, лодыжечно-плечевой индекс, количество бляшек.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, атеросклеротическая бляшка, толщина комплекса интима-медиа, ультразвуковые исследования.

Familial hypercholesterolemia (FHCH) is characterised by early atherosclerosis development and its fast progression. The prevalence of FHCH in Russia has been increasing, therefore, it is important to evaluate the potential of various methods for atherosclerosis diagnostics. Arterial ultrasound is an informative, accessible, and safe method for evaluating atherosclerotic vascular changes. The modern ultrasound methods allow describing vascular wall status in detail, including qualitative and quantitative characteristics of its structure and function. At the same time, most ultrasound characteristics of arterial wall are used in research settings or are under development, and not implemented into clinical practice. The most promising parameters, applicable for clinical use in FHCH patients, simultaneously describe atherosclerosis severity and its localization, such as total plaque height, ankle-brachial index, and plaque number.

**Key words:** Familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, intima-media thickness, ultrasound methods.

---

© Коллектив авторов, 2011  
e-mail: alersh@mail.ru  
Тел.: 8(495) 414-65-96, 8 (916) 559-85-36.

[Ершова А.И. (\*контактное лицо) — аспирант, лаборант-исследователь лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов, Мешков А.Н. — научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Бойцов С.А. — руководитель отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Балахонова Т.В. — ведущий научный сотрудник отдела новых методов диагностики, руководитель лаборатории ультразвуковых методов исследования сосудов].

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) — жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), что приводит к раннему появлению атеросклероза и повышенному риску раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС) [47]. У нелеченных больных СГХС риск развития инфаркта миокарда (ИМ) к 50 годам составляет 51,4 % для мужчин и 85,4 % для женщин, к 60 годам — 12,2 % и 56,5 % соответственно [3]. СГХС отличается длительным бессимптомным течением, в связи с чем особенно важно диагностировать заболевание и оценивать степень (ст.) выраженности атеросклероза на ранних стадиях [47].

Ультразвуковой метод исследования сонных и бедренных артерий — неинвазивный, информативный, доступный, безопасный, относительно недорогой при сравнении с МСКТ, метод исследования сосудов, позволяющий у больных СГХС:

- проводить раннюю доклиническую диагностику атеросклероза,
- исследовать ст. выраженности атеросклеротического поражения сосудов в любом возрасте,
- наблюдать за атеросклеротическим процессом в динамике,
- оценивать эффективность терапии,
- оценивать риск коронарного атеросклероза [10,31,42].

В настоящее время имеются ультразвуковые маркеры атеросклероза, позволяющие дать как качественную и количественную структурную, так и функциональную характеристики стенки сосуда. В реальной клинической практике проводятся только дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахицефальных артерий по стандартному протоколу, доплерография артерий нижних конечностей; при наличии значимых изменений кровотока возможно проведение дуплексного сканирования артерий нижних конечностей, реже измеряется лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Большая часть ультразвуковых параметров состояния артериальной стенки еще не нашла применения в клинической практике, либо используется преимущественно в научных целях, либо находится на стадии разработки.

## Распространенные в клинической практике ультразвуковые методы исследования сонных и бедренных артерий

### Дуплексное сканирование артерий

В широкой диагностической практике проводится стандартное дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахицефальных и реже бедренных артерий, позволяющее оценивать атеросклеротические изменения качественно: наличие атеросклеротической бляшки (АБ), ее локализация, форма, подвижность, структура, плотность, состояние поверхности, наличие осложнений, и количественно: процент стеноза, скорость кровотока в области стеноза. АБ — фокальная структура, либо выступающая в просвет артерии не менее чем на 50 % от величины толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) прилегающих участков артерии, либо имеющая толщину, измеренную как расстояние между линиями раздела “медиа-адвентиция” и “просвет артерии-интима”, > 1,5 мм [56].

Одним из основных достоинств ультразвукового дуплексного сканирования сосудов является его способ-

ность неинвазивно выявлять с высокой степенью точности малые (< 40 % редукции диаметра сосуда), а также бессимптомные, еще не проявляющиеся клинические изменения. Дуплексное сканирование — неинвазивная прямая методика, позволяющая достаточно четко определить морфологию АБ и выявить осложнения (кровоизлияние, изъязвление), что чрезвычайно важно для определения тактики лечения больного и показаний к операции [1]. При исследовании 59 больных СГХС в возрасте  $46,6 \pm 12,1$ , у 44 из которых диагностировали каротидный атеросклероз, и было показано, что наличие гетерогенных АБ достоверно ассоциирует с ИБС [44]. Метод отличается зависимостью от оператора и позволяет описать только локальные атеросклеротические изменения.

### Лодыжечно-плечевой индекс

ЛПИ — соотношение давления на лодыжке и давления на плече, определение которого впервые было выполнено с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Было показано, что ЛПИ < 0,9 — независимый фактор, предсказывающий развитие серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [38]. В 2006г появилось сообщение о результатах проспективного исследования на 1325 больных, длившегося 13 лет, позволяющих говорить о ЛПИ, как сильном прогностическом факторе развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти. Было отмечено, что при снижении ЛПИ на 0,1 риск ИМ увеличивается на 22 %, а риск сердечно-сосудистой смерти на 35 % [29]. ЛПИ — надежный, воспроизводимый, доступный клинической практике показатель, позволяющий даже на доклинической стадии выявить наличие гемодинамически значимой патологии артерий нижних конечностей, оценить состояние кровообращения, в т.ч. в динамике, с высокой долей вероятности предположить наличие атеросклеротических изменений в каротидном и коронарном бассейнах [2]. В исследовании [28] с помощью ЛПИ было выявлено 10-кратное превышение распространенности гемодинамически значимого атеросклероза артерий нижних конечностей среди больных СГХС (68 пациентов в возрасте  $45,8 \pm 11,6$  лет) по сравнению с контрольной группой (гр.) (n=27), сопоставимой по возрасту, полу, весу, курению и наличию артериальной гипертензии (АГ). В то же время ЛПИ нельзя считать универсальным методом оценки выраженности атеросклеротического процесса, т.к. этот показатель информативен только при наличии уже развившихся гемодинамически значимых изменений в сосудах нижних конечностей и отличается недостаточной специфичностью, например, при наличии сахарного диабета 2 типа (СД-2).

Согласно Российским рекомендациям ВНОК 2009 целесообразно использовать следующую схему УЗИ артериального русла у пациентов с нарушениями липидного обмена:

Всем лицам при первичном выявлении дислипидемии (ДЛП) показано проведение дуплексного сканирования экстракраниального отдела брахицефальных артерий.

При выявлении АБ в сонных или бедренных артериях у взрослых повторное исследование рекомендуется провести через полгода, при отсутствии изменения структуры и размеров АБ за этот период, динамическое наблюдение показано 1 раз в год.

У лиц с ДЛП и клиническими признаками недостаточности мозгового кровообращения необходимо дуплексное сканирование брахицефальных артерий для

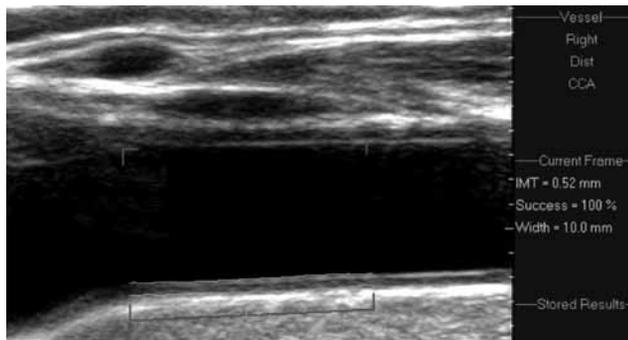


Рис. 1 Толщина КИМ у здорового человека (PHILIPS, iU-22, L17,5MHz).

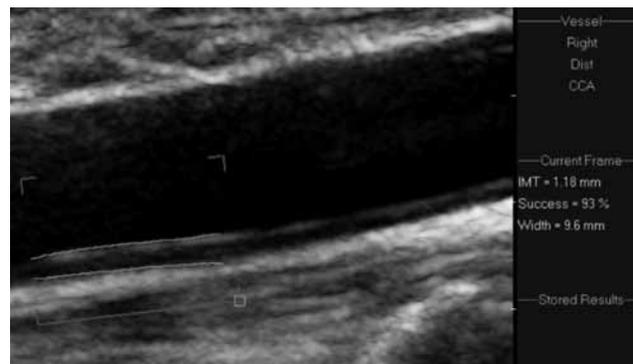


Рис. 2 Утолщение КИМ (PHILIPS, iU-22, L17,5MHz).

исключения атеросклеротического поражения сосудов головного мозга: стеноз  $> 75\%$ , изъязвление, кровоизлияние в АБ, появление гипоехогенных АБ.

Пациентам  $> 40$  лет следует измерить ЛПИ.

В случае низких значений ЛПИ, а также при наличии  $\geq 2$  факторов риска (ФР) даже при его исходно нормальных значениях измерение ЛПИ следует определять ежегодно.

Появление симптомов перемежающейся хромоты требует исследования ЛПИ.

Детям  $> 10$  лет с диагнозом СГХС показано измерение ТКИМ [3].

## Ультразвуковые методы, применяемые преимущественно в научных целях

### Толщина комплекса интима-медиа

ТКИМ в настоящее время является наиболее признанным показателем развития атеросклеротического процесса и ремоделирования сосудов, измеряемым и мониторируемым при проведении УЗИ сосудов. ТКИМ рассматривают как доказанный неинвазивный суррогатный маркер атеросклероза [11,62].

Опубликованы рекомендации Американского общества эхокардиографии (АОЭ) 2008 по исследованию ТКИМ, в которых перечислены необходимые требования к аппаратуре, персоналу, методу проведения и интерпретации результатов исследования. Измерение средней ТКИМ проводится по задней стенке в дистальной трети общей сонной артерии (ОСА) на расстоянии 1 см от бифуркации. В этих же рекомендациях представлены нормативные показатели в соответствии с полом и возрастом (рисунки 1, 2). Если значение ТКИМ  $\geq 75$  перцентили, то сердечно-сосудистый риск (ССР) высокий. Если значение ТКИМ  $> 25$ , но  $< 75$  перцентили, то ССР умеренный. Если ТКИМ  $\leq 25$  перцентили, то ССР низкий [56].

В мета-анализе 8 исследований ( $n=37197$ ) было показано, что увеличение ТКИМ на 0,1 мм ассоциировано с увеличением риска развития ИМ с 10 % до 15 %, а риска развития инсульта (МИ) с 13 % до 18 % [33].

Согласно рекомендациям АОЭ 2008г измерение ТКИМ следует проводить не только пациентам с промежуточным ССР (согласно Фремингемской шкале), но и:

- всем лицам, у которых есть семейный анамнез раннего развития ССЗ у родственника первой степени родства: у мужчин в возрасте  $< 55$  лет, у женщин  $< 65$  лет;
- у лиц в возрасте  $< 60$  лет с единственным, ноотягчающим ФР, например, наследственная гиперли-

пидемия (ГЛП), у которых отсутствуют какие-либо другие показания к медикаментозной терапии атеросклероза;

- женщинам в возрасте  $< 60$  лет с  $\geq 2$  ФР ССЗ [56].

Таким образом, больным с СГХС рекомендуется измерение ТКИМ.

Согласно ряду исследований утолщение ТКИМ как каротидных, так и бедренных артерий у больных СГХС ассоциируется с увеличением риска развития ССЗ [65].

В мета-анализе 51 исследований проанализировали 4057 больных СГХС и показали, что по сравнению с лицами с нормальным уровнем ХС у больных СГХС средняя каротидная ТКИМ — стандартное отклонение 0,12 мм, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09-0,15 мм ( $p<0,001$ ) и феморальная ТКИМ — 0,35 мм, 95 % ДИ 0,18-0,51 мм ( $p<0,001$ ) достоверно выше [34].

При сравнении 315 больных СГХС (11-67 лет) и 118 здоровых (11-76 лет), исследовали изменение ТКИМ у больных СГХС в зависимости от возраста. Было выявлено, что ежегодный прирост средней ТКИМ СА при СГХС достоверно выше (0,009 vs 0,004 мм/год), чем в гр. здоровых. В гр. здоровых ТКИМ достигает 0,78 мм к 76 годам, а в гр. больных СГХС к 40 годам [12]. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости получения по возрастных норм для больных СГХС.

При исследовании 201 больного СГХС и 80 здоровых в возрасте 8-18 лет было показано, что средняя ТКИМ СА начинает увеличиваться уже в детском возрасте — ТКИМ в гр. больных (0,494 мм) была значимо выше, чем у здоровых (0,472 мм) ( $p=0,002$ ), причем достоверно значимые отличия ТКИМ в гр. больных СГХС наблюдались с возраста 12 лет. Также достоверно выше ежегодный прирост ТКИМ у детей, больных СГХС (0,005 vs 0,001 мм/год) [64].

В одном из последних исследований была оценена взаимосвязь между типом мутации ЛНП-рецептора (ЛНП-р) и ТКИМ СА. Было исследовано 269 больных СГХС с нулевой аллелью гена ЛНП-р и 162 больных СГХС с дефектной аллелью гена ЛНП-р. При сопоставлении гр. по возрасту и полу различия между носителями нулевой и дефектной аллелей по уровню средней и максимальной ТКИМ КА выявлены не были. В то же время многофакторный анализ показал, что наличие нулевой аллели является независимым фактором повышения максимальной ТКИМ [24].

Ранее была найдена связь между типом генетического дефекта и выраженностью феморального атеросклероза, оцениваемого по величине средней ТКИМ бедренных артерий. Было показано, что средняя ТКИМ этих артерий увеличивается с возрастом в следующем порядке: нулевая

аллель > дефектная аллель > АРОВ > контроль. Достоверно более высокая ТКИМ была отмечена в общей гр. носителей мутаций гена ЛНП-р по сравнению с АРОВ 3500 [25].

Измерение ТКИМ проводится не только для выявления атеросклеротического поражения, но и для оценки эффективности проводимого патогенетического лечения. УЗИ ACAPS (Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study), KAPS (Kuopio Atherosclerosis Prevention Study), MARS (Monitored Atherosclerosis Regression Study), ARBITER (ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing), ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression), REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study), METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) и др. убедительно показали, что эффективная гиполипидемическая терапия может остановить прирост ТКИМ, и даже привести к уменьшению этого параметра [16].

Среди пациентов с диагнозом СГХС также проводились крупные, проспективные, рандомизированные исследования эффективности гиполипидемической терапии, использующие ТКИМ в качестве конечной точки. К ним относятся исследование ASAP [49] и более поздние исследования RADIANCE I (Rating Atherosclerotic Disease change by Imaging with A New CETP inhibitor 1) [27], CAPTIVATE (Carotid Atherosclerosis Progression Trial Investigating Vascular ACAT inhibition Treatment Effects) [35], ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances atherosclerosis regression) [26]. Следует заметить, что в исследованиях, в которых ТКИМ используется в качестве конечной точки, не рекомендуется включать пациентов с ранее проводимой интенсивной гиполипидемической терапией в связи с замедленным ростом ТКИМ на фоне длительного приема статинов [61].

Несмотря на широкое применение метода определения ТКИМ в научных целях (как в диагностических целях, так и для оценки эффективности проводимой терапии), ряд авторов указывают на недостатки и ограничения применения этого метода для оценки атеросклеротического процесса [17,45]. Во-первых, измерение ТКИМ, согласно последним рекомендациям, проводится в ОСА, что обусловлено большей доступностью места локации, перпендикулярным расположением артерии по отношению к лучу датчика и лучшей воспроизводимостью, в то время как образование АБ и прогрессирование ее роста обычно происходит в областях турбулентного потока, к которым относятся бифуркация и проксимальный сегмент внутренней СА (ВСА). Таким образом, в процессы развития и прогрессирования атеросклероза в каротидном бассейне преимущественно вовлекаются бифуркация и ВСА, а не дистальный сегмент ОСА, в которой рекомендуется оценивать ТКИМ [50]. Во-вторых, сравнивать показатели ТКИМ предыдущих исследований сложно, т. к. методики измерения различались от исследования к исследованию: использовали только среднюю или только максимальную ТКИМ, измеряли ТКИМ задней стенки или усредняли значения ТКИМ задней и передней стенок ОСА или ОСА, и бифуркации, и ВСА [11]. Вероятно, с появлением рекомендаций АОЭ 2008, описывающих методику измерения ТКИМ, и проведением исследований в соответствии с этими рекомендациями этот недостаток будет нивелирован [56]. Однако дискуссии по методу измерения ТКИМ продолжают [11]. В-третьих, АБ, располагаю-

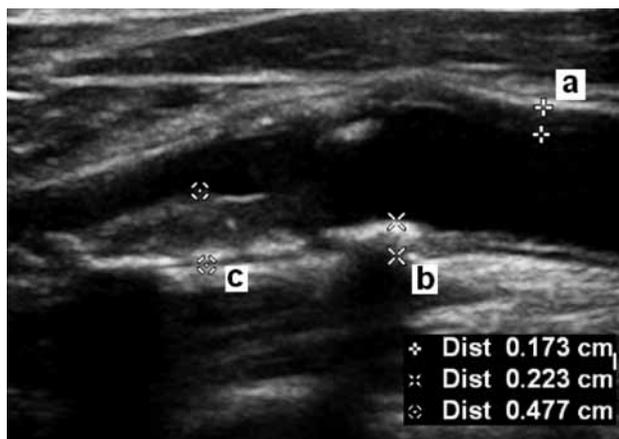


Рис. 3 Измерение показателя суммарной высоты АБ. PS=a+b+c. (PHILIPS, iU-22, L17,5MHz).

щаяся в том же сегменте артерии, где проводится оценка ТКИМ, не всегда может быть учтена. Измерение ТКИМ проводится только в трех сечениях (прямом, латеральном и заднем) и только задней (дальней от датчика) стенки, при этом толщина стенки в других участках этого сегмента артерии не оценивается, а именно в этих участках может быть утолщение КИМ и даже располагаться АБ [45]. В-четвертых, несмотря на то, что ТКИМ заявляют как суррогатный маркер, в действительности он соответствует не всем критериям понятия суррогатного маркера. Начатое в 2010г исследование PROG-IMT (Individual progression of carotid intima media thickness as a surrogate for vascular risk) (мета-анализ) призвано проверить соответствие ТКИМ этим критериям [32]. В-пятых, в ряде исследований показано, что ультразвуковые показатели, описывающие АБ: наличие АБ, процент стеноза, площадь АБ, объем АБ, в большей степени ассоциированы с ССР, чем ТКИМ [9,23]. Указывают, что существуют разные фенотипы атеросклероза, и ультразвуковые показатели, описывающие наличие и ст выраженности атеросклероза, отражают разные физиологические процессы, происходящие в стенке сосуда [53], а, возможно, и разные генетические варианты [39]. Например, увеличение ТКИМ может отражать гипертрофию меди, обусловленную наличием АГ. В то время как площадь поперечного сечения АБ, ее объем, кальциноз АБ могут дополнительно отражать процессы пролиферации пенистых клеток, фиброза и/или тромбоза [52]. При измерении средней ТКИМ, суммарной площади поперечного сечения АБ и суммарного объема АБ у 168 человек и анализ связи этих показателей с традиционными ФР, выявил, что ТКИМ достоверно ассоциировалась с АГ, площадь АБ с курением и уровнем ОХС в плазме крови, а объем АБ с наличием СД [4]. Возможно, ТКИМ не является универсальным маркером атеросклероза и, вероятно, менее чувствительна для оценки атеросклеротического процесса, чем показатели, описывающие АБ.

Таким образом, в настоящее время ТКИМ наиболее изучена среди ультразвуковых маркеров атеросклероза, но чаще применяется в научных целях и пока не нашла широкого применения в клинической практике, т. к. требуют уточнения вопросы, касающиеся метода измерения ТКИМ, а также его чувствительности и специфичности.

#### Суммарная высота АБ

В последние годы все чаще обращаются к ультразвуковому показателю, называемому в англоязычной литературе как plaque score (PS). Сейчас термин еще не имеет

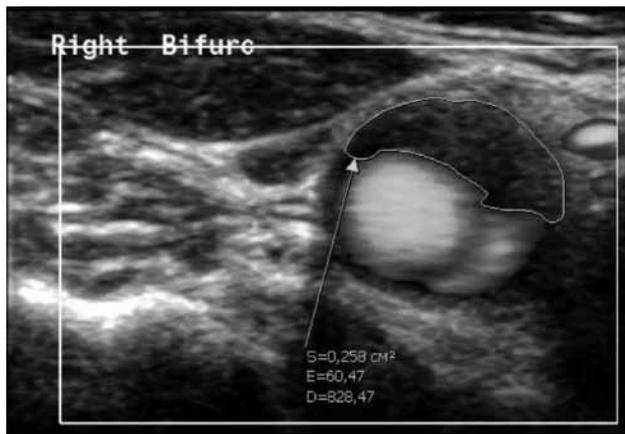


Рис. 4 Площадь (S) и гетерогенность (GSM=60,47) АБ с преобладанием компонентов средней плотности, измеренные в поперечном сечении (PHILIPS, iU-22, L17,5MHz; рабочая станция MultiVox2D, версия 1.17.0).

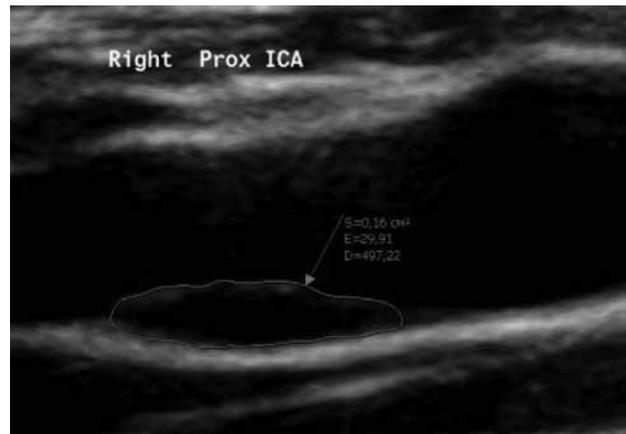


Рис. 5 Площадь (S) и гетерогенность (GSM=29,91) АБ низкой плотности, измеренные в продольном сечении (PHILIPS, iU-22, L17,5MHz; рабочая станция MultiVox2D, версия 1.17.0).

устоявшегося русского аналога. В этой работе он упоминается как суммарная высота как каротидных, так и феморальных АБ.

Также на сегодня не существует общепринятой методики определения PS. По данным разных авторов, PS — сумма максимальной толщины всех АБ обеих СА (бедренных) [20,37,58] либо отношение суммы максимальной толщины всех АБ обеих СА (бедренных) к количеству АБ [25]. Для расчета индекса артерию делят на 4 сегмента, каждый из которых протяженностью 1,5 см: 1 сегмент — 1,5 см выше бифуркации, 2 сегмент — бифуркация, 3 и 4 сегменты — участки артерии ниже бифуркации. Максимальная толщина АБ измеряется на каждом из указанных сегментов [41] (рисунок 3).

У больных с уже развившимися АБ показатель суммарной толщины каротидных АБ, вероятно, более чувствительный маркер атеросклероза, чем ТКИМ ОСА. В исследовании [4] в гр. больных со стенозом КА >50 % (n=186) показатель суммарной толщины каротидных АБ был в 3 раза выше, чем в гр. без значимого стеноза КА (n=84), и составил  $14,1 \pm 9,5$  и  $4,6 \pm 5,9$  соответственно. Более того, было получено, что PS и средняя ТКИМ бифуркации и ВСА сильнее ассоциированы с коронарными повреждениями, чем средняя ТКИМ ОСА, причем чувствительность и специфичность PS и средней ТКИМ бифуркации и ВСА были статистически сопоставимы, что свидетельствует о том, что PS такой же хороший предиктор коронарного атеросклероза, как и средняя ТКИМ бифуркации и ВСА, используемая в таких крупных исследованиях, как CHS (Cardiovascular Health Study) и ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) [41]. PS описывает состояние не только задней стенки дистальной трети ОСА, но и состояния передней стенки дистальной трети ОСА, и передних, и задних стенок еще 3 сегментов, в т.ч. бифуркации и ВСА, где АБ развиваются чаще и раньше по сравнению с ОСА [17]. PS в отличие от средней ТКИМ ОСА отражает не локальные изменения, а в целом выраженность и распространенность атеросклеротического процесса в каротидном бассейне, т.е. атеросклеротическую нагруженность СА, но только при условии наличия АБ.

При сравнении PS у больных с коронарным атеросклерозом разной ст. выраженности и у больных без коро-

нарного атеросклероза (всего 116 пациентов) было показано, что суммарная высота каротидных АК > 1,9 является прогностическим значением, говорящим о наличии коронарного атеросклероза. При этом чувствительность метода составила 79,7 %, а специфичность 63,4 % [36].

При сравнении PS бедренных артерий у 123 больных с асимптомным течением СГХС и 23 больных СГХС с ранее перенесенным ИМ или нестабильной стенокардией (НС) было выявлено, что у больных СГХС с ранее перенесенным сердечно-сосудистым событием (ССС) PS в 5 раз достоверно выше, чем в гр. с асимптомным течением СГХС [25].

Показатель суммарной толщины каротидных АБ, вероятно, уже в ближайшем будущем будет рассматриваться как независимый предиктор наличия и тяжести ИБС [36]. Учитывая, что именно ИБС является основным клиническим проявлением СГХС, показатель суммарной высоты каротидных АБ, вероятно, может быть более чувствительным и специфичным для оценки ССР в этой гр. больных, но только при условии наличия АБ в СА.

В то же время, несмотря на положительные отзывы о методе определения суммарной толщины АБ, в исследованиях его используют редко, т.к. нет общепринятой методики расчета PS, недостаточно данных о воспроизводимости метода. Одна из проблем, с которой сталкиваются исследователи при расчете PS, это измерение ТКИМ передней стенки, которое оказывается неточным и мало воспроизводимым из-за особенностей формирования изображения при прохождении ультразвукового луча из более плотной структуры в менее плотную (слой адвентициа-медиа и слой интима-просвет) [56]. Для внедрения в клиническую практику и более широкого научного применения еще требуется дальнейшая оценка чувствительности и специфичности этого метода, что в свою очередь диктует необходимость проведения исследований на больших выборках в соответствии с концепцией доказательной медицины.

#### Количество АБ

В настоящее время отсутствует общепринятая методика расчета количества АБ. Если атеросклеротический процесс пролонгированный, и при этом АБ протяженные, переходят с одного сосуда на другой, то возникают вопросы, как определить границы между АБ и учесть их количество. В связи с этим нередко считают не коли-

Сравнительная характеристика методов УЗИ сосудов

Параметры	Наличие доказательной базы	Информативность	Трудоемкость	Доступность
Процент стеноза	++	++	+	+++
Линейная скорость кровотока	++	++	+	+++
ЛПИ	+++	++	++	+++
ТКИМ	+++	++	+	+++
PS	++	++	++	++
Количество АБ	++	++	+	+++
Площадь АБ	++	++	++	++
Объем АБ	+	++	+++	+
ПЗВД	++	++	++	++
Региональная артериальная жесткость	++	++	++	++
Локальная артериальная жесткость	++	++	++	++
Гетерогенность стенки сосуда (2D)	+	+	++	++
Гетерогенность стенки сосуда (3D)	0	++	++	+
Гетерогенность АБ	++	++	+++	+

чество АБ непосредственно, а количество измененных сосудов.

В проспективном исследовании с участием 1325 больных продемонстрировано, что число артерий, пораженных АБ, варьировалось от 0 до 4 (поражение правой и левой СА, правой и левой бедренных артерий), является сильным прогностическим фактором развития ИМ и сердечно-сосудистой смерти [29]. В 4-летнем проспективном исследовании (n=367) отмечено увеличение относительного риска ОС и сердечно-сосудистой смертности с ростом числа каротидных АБ. При наличии 1-4 АБ риск ОС увеличивался в ~ 3 раза, при наличии  $\geq 5$  АБ в ~ 5 раз [57].

В поисковой базе PubMed отсутствовали публикации, в которых бы сообщалось об определении количества АБ в СА (бедренных) у больных СГХС. Имеющиеся исследования, в которых оценивался этот показатель, свидетельствуют о его перспективности для изучения атеросклеротического процесса, в связи с чем представляется целесообразным использовать показатель количества АБ и при исследовании больных СГХС.

#### Площадь АБ

Единой методики измерения площади АБ на сегодня не существует. Площадь АБ оценивают либо в продольном сечении в плоскости наибольшего размера АБ либо в поперечном сечении в зоне максимального стеноза и рассчитывают суммарную площадь всех АБ [6] (рисунки 4, 5).

Было показано повышение в 3,5 раза риска МИ и фатального ИМ в течение 5 лет у пациентов (n=1686) верхней квинтили площади АБ по сравнению с пациентами нижней квинтили, сопоставимыми по основным клинико-демографическим характеристикам [51].

В 6-летнем исследовании (n=6226 в возрасте 25-84 лет), в котором оценивалась чувствительность разных ультразвуковых показателей как предикторов первого ИМ, было показано, что у пациентов с площадью АБ СА 3 тертили ( $> 24,6$  мм<sup>2</sup> для мужчин и  $> 18,7$  мм<sup>2</sup> для женщин) по сравнению с пациентами без каротидных АБ, сопоставимых по основным клинико-демографическим характеристикам, относительный риск первого ИМ достоверно возрастает как для мужчин, так и для женщин, но для женщин достоверно в большей степени, чем для мужчин — 1,56 (1,04 — 2,36)

и 3,95 (2,16 — 7,19) соответственно. Причем показатель площади АБ был более сильным предиктором первого ИМ, чем ТКИМ — относительный риск для женщин при величине ТКИМ верхней квинтили составил 2,86 (1,07-7,65) [23].

Было показано, что площадь АБ увеличивается в 2,4 раза быстрее, нежели происходит увеличение ТКИМ. В связи с чем сделаны выводы, что показатель площади АБ более чувствительный маркер динамики атеросклеротического процесса, чем ТКИМ [6,55].

При оценке изменения площади продольного сечения АБ СА у 25 больных СГХС без гипополипидемической терапии за период 2-летнего наблюдения было получено достоверное увеличение площади АБ —  $14,03 \pm 8,24$  vs  $17,81 \pm 14,24$  мм<sup>2</sup>. Несмотря на это пришли к заключению, что возможности использования такого параметра атеросклеротических изменений, ограничены. Это связано с тем, что не у всех больных СГХС имеются АБ, площадь которых технически возможно измерить, что обусловлено их пролонгированностью, а также с отсутствием четких критериев измерения площади АБ, например, неясным остается вопрос границ АБ [63].

#### Объем АБ

Метод определения объема АБ представляет собой сканирование вдоль СА с получением поперечных срезов, которые далее реконструируются в 3D изображение.

Метод определения объема АБ перспективный и информативный, но не нашедший пока широкого распространения из-за своей трудоемкости и дороговизны. Учитывая тот факт, что рост АБ вдоль СА происходит в 2,4 раза быстрее, чем в сторону просвета артерии, метод определения объема АБ с помощью 3D изображения (как и площади АБ) представляется более чувствительным, чем измерение ТКИМ [54]. При исследовании 272 пациентов была оценена корреляционная связь между такими показателями, как ТКИМ, площадь и объем АБ. Наибольшая корреляционная связь была выявлена для показателей площади и объема АБ (R составила 0,846), в связи с чем можно предположить, что метод определения площади АБ может заменить метод определения объема АБ. Как было представлено выше, эти показатели ассоциируют с разными традиционными ФР атеросклероза, что свидетельствует о том, что эти показатели, вероятно, представляют разные атеросклеротические

фенотипы; каждый из этих показателей несет свою ценность для оценки атеросклеротического процесса [4]. Исследования, в которых бы оценивался объем АБ у больных СГХС, в настоящее время отсутствуют, но, вероятно, их появление — вопрос ближайшего будущего.

### Количественное исследование гетерогенности АБ в двухмерном режиме

Для количественной оценки гетерогенности АБ разработан метод расчета медианы серой шкалы (GSM) в двухмерном изображении [19, 59] (рисунки 4, 5).

При количественном сравнении гетерогенности 81 симптомной и 111 асимптомных АБ показана, что симптомные АБ характеризуются гипохогенностью (медиана серой шкалы — 4), а асимптомные — гиперхогенностью (медиана серой шкалы — 35) [59].

В многолетнем, популяционном исследовании сравнили метод визуальной оценки гетерогенности АБ и метод расчета медианы серой шкалы в 2-мерном режиме. Автоматический метод оценки гетерогенности АБ показал лучшую воспроизводимость по сравнению с визуальным методом, но сопровождался систематической ошибкой оценки, обусловленной проблемой стандартизации методики [18].

#### Выявление эндотелиальной дисфункции сосудов

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) — важный этап патогенеза атеросклероза [46]. В заявлении Рабочей группы по эндотелину и эндотелиальным факторам Европейского общества по гипертонии, 2005, подчеркивается, что для исследования функции эндотелия (ЭФ) необходимо использовать комплекс методов, включающий определение биохимических и ультразвуковых маркеров [13]. Неинвазивный тест для изучения ЭФ, основанный на реакции плечевой (или поверхностной бедренной) артерии на эндотелий-зависимый (поток-зависимый) стимул в виде пробы с реактивной гиперемией) и эндотелий-независимый (сублингвальный прием нитроглицерина) стимулы с использованием ультразвука высокого разрешения, был предложен в 1992г [8]. В этом же исследовании на примере 10 детей, больных СГХС, в т.ч. 2 детей с гомозиготной формой СГХС, было показано, что эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД) у больных СГХС снижена, в то время как эндотелий-независимая вазодилатация (ЭНВД) не была изменена [8]. Подобные результаты были получены и в работе [5]. Именно снижение ЭЗВД в отличие от ЭНВД в большинстве исследований ассоциировано с повышенным риском ИБС [60].

Поток-зависимая вазодилатация (ПЗВД) у больных с СГХС значительно снижена и колеблется по разным данным 2,2-4,9 %, тогда как у здоровых лиц этот параметр составляет 8-10 % [46]. В мета-анализе результатов 51 исследований больных СГХС оценивалась не только ТКИМ, но и ПЗВД. Было показано, что у больных СГХС величина ПЗВД меньше, чем у лиц с нормальным уровнем ХС (стандартное отклонение составило -5,31 %, 95 % ДИ (-7,09) — (-3,53)% ( $p < 0,001$ ). Причем на фоне приема статинов наблюдалось улучшение (увеличение) ПЗВД — 5,39 %, 95 % ДИ 2,86 — 7,92 % ( $p < 0,001$ ), что коррелировало с продолжительностью приема и дозой статинов [34].

Метод оценки ПЗВД неинвазивен, безопасен для пациента, воспроизводим. В то же время метод имеет ряд ограничений: во-первых, он не дает ответа на вопрос о том, что именно, ФР или уже существующее заболевание, приводит к снижению ПЗВД; во-вторых,

на значение ПЗВД влияет ряд факторов, таких, как терапия вазоактивными препаратами, фолликулярная фаза менструального цикла, предшествующие исследованию прием жирной пищи или значительная ФН; в-третьих, даже у здоровых лиц без ФР ССЗ существует разброс нормальных значений ПЗВД. В настоящее время определение ПЗВД — инструмент научных исследований, позволяющий мониторировать состояние сосудистой стенки при модификации ФР и на фоне лечения [1]. Возможности этого метода для использования в клинической практике, в т.ч. как маркера субклинического атеросклероза, требуют проведения дальнейших исследований [46].

#### Исследование ригидности артерий

Атеросклеротические изменения в артериальной стенке включают в себя пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК), отложение липидов, накопление коллагена, эластина и протеогликанов. Изменение соотношения коллагена и эластина приводит к изменению эластических свойств стенки сосуда [66].

Согласно заключению экспертов ЕОК 2006 по вопросу артериальной ригидности, измерение артериальной жесткости нужно рассматривать как рекомендованный тест для оценки ССР, особенно у тех пациентов, у которых при обычном обследовании не выявлены поражения органов-мишеней (ПОМ). “Золотым стандартом” измерения артериальной жесткости, по мнению экспертов, является аортальная скорость пульсовой волны (СПВ), определяемая при каротидно-фemorальном положении датчиков [30].

Исследование артериальной жесткости как региональной (аортальной), так и локальной (каротидной и феморальной) возможно с помощью ультразвукового метода. В 1989г было показано, что у пациентов, перенесших ИМ, ригидность аорты — при трехсосудистом поражении коронарного русла параметр ригидности составил  $22,37 \pm 4,29$ , и СА —  $13,17 \pm 4,56$ , выше нормы —  $8,58 \pm 3,02$  и  $9,17 \pm 2,22$  соответственно, причем ригидность растет с числом пораженных сосудов, что позволило сделать вывод, что ригидность магистральных артерий может быть использована для прогноза ст. выраженности коронарного атеросклероза [22].

При оценке влияние липид-снижающей терапии на жесткость артерий у больных СГХС, у 45 больных ( $46 \pm 10$  лет), получавших статины в течение 1 года, наблюдалось снижение жесткости стенки общих бедренных артерий, в то время как для ОСА подобные различия не обнаружены [48].

При сравнении показателей локальной ригидности СА у больных СГХС детского возраста ( $n=18$ ) и у здоровых детей ( $n=18$ ) было показано, что у детей с СГХС ригидность сосудистой стенки достоверно выше, чем у здоровых, причем для показателя ТКИМ различия получены не были, что свидетельствует, вероятно, о большей чувствительности параметров локальной ригидности по сравнению с ТКИМ для оценки атеросклеротических процессов у детей [40]. Предполагают, что количественная оценка ригидности артерий информативна до формирования видимых ультразвуковых структурных изменений.

Сегодня отсутствует достаточная доказательная база в отношении прогностического значения локальной ригидности ОСА, но исследования в этом направлении представляются перспективными.

## Методы, находящиеся на стадии разработки

### Исследование гетерогенности КИМ

Липиды, накапливающиеся в стенке сосудов (в макрофагах и ГМК) в результате атеросклеротического процесса, могут быть визуализированы ультразвуковым методом в В-режиме и представляют собой локусы более высокой плотности [7].

В 2001г был предложен метод оценки гетерогенности стенки сосуда, КИМ, при котором рассчитывалась степень различий эхогенности в прилежащих друг к другу пикселях на участке 1 см от бифуркации ОСА. Предложенный показатель получил название гетерогенность стенки (WI — wall inhomogeneity). Авторы акцентировали внимание на том, что при оценке различий эхогенности в отличие от расчета абсолютных значений интенсивности отражения, получаемые результаты в меньшей степени зависят от настроек прибора [43].

В 2000г сначала был предложен, а затем в 2007г усовершенствован метод оценки гетерогенности КИМ. Авторы анализировали отношение интенсивности в гиперэхогенном слое и в точке, более отдаленной от просвета сосуда (в гипозэхогенном слое). Определяемый показатель получил название индекса гетерогенности КИМ (IMRI — intima-medial reflectivity index). Исследование проводилось у больных СГХС (n=30) в возрасте 35-77 лет. Определено, что при наличии утолщения КИМ > 0,8 мм и одновременно повышения IMRI >0,69 атеросклеротического ССЗ выше, чем в случае наличия только повышенной ТКИМ. Авторы рассматривают IMRI как дополнительный информативный показатель раннего атеросклеротического процесса [14, 15].

В настоящее время ни один из предложенных методов оценки гетерогенности КИМ не получил дальнейшего развития, и не применяется даже в научных целях. Вероятно, это обусловлено, во-первых, низкой воспроизводимостью, что во многом связано с зависимостью ультразвукового изображения в серой шкале от настроек прибора, во-вторых, проведением измерений только в какой-либо одной плоскости, одной-двух проекциях, что не позволяет получать полную и объективную информацию о состоянии стенки сосуда.

### Количественное исследование гетерогенности АБ в трехмерном режиме

Для количественной оценки гетерогенности АБ помимо метода расчета медианы серой шкалы в 2-мерном изображении разрабатывается метод расчета в 3-мерном режиме. Метод оценки гетерогенности АБ в 3-мерном режиме следует рассматривать как более информативный, чувствительный, но также и более дорогостоящий. Было показано, что АБ в СА, имеющие более низкую плотность, чаще наблюдаются у пациентов с симптоматическими АБ (стеноз  $\geq 70\%$ ), чем у пациентов с умеренной ст. стеноза (<70%) [21]. Метод расчета медианы серой шкалы с помощью 3D УЗИ может быть полезным для оценки риска развития ишемии головного мозга у больных СГХС, но подобные исследования отсутствуют.

## Заключение

В настоящее время методы УЗИ сосудов позволяют всесторонне описать стенку сосуда: дать структурную

(качественную и количественную) и функциональную характеристику. При исследовании АБ возможно описать ее размеры (толщину, площадь, объем), структуру, ст. сужения его просвета сосуда. Таким образом, имеются возможности комплексной оценки ст. атеросклеротических изменений. Но все эти методы отличаются по информативности, доступности, трудоемкости и доказательности. В таблице 1 дана сравнительная характеристика основных имеющихся методов УЗИ сосудов. Большая часть ультразвуковых маркеров атеросклероза применяется преимущественно в научных целях, но, вероятно, уже в ближайшем будущем с усовершенствованием технических возможностей и расширением доказательной базы для каждого из этих маркеров многие из них войдут в клиническую практику.

Самая большая клиническая база по применению ультразвуковых маркеров атеросклероза у больных СГХС, как и в целом в популяции, накоплена для ТКИМ и ЛПИ. Однако недостаточная информативность этих методов приводит к дальнейшему поиску ультразвуковых параметров как превосходящих указанные методы по информативности и воспроизводимости, так и дополняющих их. Появление универсального метода, описывающего всесторонне атеросклеротический процесс в сосудах вряд ли возможно, но представляется перспективной разработка комплексов параметров, разносторонне характеризующих системные и локальные особенности атеросклеротического процесса. У больных СГХС уже сегодня комплекс таких ультразвуковых параметров, как ПЗВД, ЛПИ, PS, количество АБ, позволяет судить об атеросклеротическом бремени артерий, что особенно актуально у больных СГХС, для которых характерно распространение атеросклеротического процесса не только в просвет сосуда, но и вдоль его стенки. Для локальной оценки атеросклероза перспективным представляется комплекс следующих методов: определение локальной жесткости артерий, объема АБ, гетерогенности структуры АБ, параметров нестабильности АБ.

Согласно исследованиям атеросклеротический процесс имеет разную морфологию в зависимости от преобладающего этиологического фактора развития атеросклероза с формированием различных его фенотипов. Следовательно, ультразвуковые маркеры атеросклероза могут отличаться в зависимости от фенотипа атеросклероза. Вероятно, СГХС также соответствует свой фенотип атеросклероза, и соответственно среди множества ультразвуковых маркеров есть тот, который будет более чувствительным и специфичным для больных СГХС.

Учитывая, что заболевание СГХС носит достаточно распространенный характер, в России выявлению и наблюдению больных СГХС уделяется все большее внимание, количество больных СГХС за счет улучшения диагностики будет расти. Ультразвуковые маркеры, специфичные для больных СГХС, оценивающие атеросклеротические изменения от субклинической стадии до тяжелой, а также характеризующие атеросклеротическое бремя артерий, позволят своевременно и качественно проводить диагностику, первичную и вторичную профилактику атеросклероза у больных СГХС.

## Литература

1. Балахонова Т.В. Ультразвуковая диагностика атеросклероза. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Акад. Е.И. Чазова, член-корр. РАМН В.В. Кухарчика, проф. С.А. Бойцова. М.: Медиа Медика 2007; 736 с (159-75).
2. Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Чихладзе Н.М. и др. Современные методы оценки состояния сосудов у больных артериальной гипертонией. М.: Издательский дом "Атмосфера" 2008; 72 с.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации IV пересмотра. ВНОК. Москва 2009.
4. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005; 178(2): 319-25.
5. Atkov OY, Balahonova TV, Pogorelova OA. Non-invasive ultrasound detection of endothelial dysfunction. *Eur J Ultrasound* 1998; 7(1): 37-45.
6. Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, Jennings JR. Psychological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens* 1997; 15(1): 49-55.
7. Belcaro G, Barsotti A, Nicolaides AN. "Ultrasonic biopsy"--a non-invasive screening technique to evaluate the cardiovascular risk and to follow up the progression and the regression of arteriosclerosis. *Vasa* 1991; 20(1): 40-50.
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 7; 340 (8828): 1111-5.
9. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *JACC* 2003; 42(6): 1037-43.
10. Chimowitz MI, Weiss DG, Cohen SL, et al. Cardiac prognosis of patients with carotid stenosis and no history of coronary artery disease. Veterans Affairs Cooperative Study Group 167. *Stroke* 1994; 25(4): 759-65.
11. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med* 2010; 122(1): 10-8.
12. de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1): III33-8.
13. Deanfield J, Donald A, Ferri C, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005; 23(1): 7-17.
14. Ellis SM, Naoumova RP, Neuwirth CK, et al. Measurement of the reflectivity of the intima-medial layer of the common carotid artery improves the discriminatory value of intima-medial thickness measurement as a predictor of risk of atherosclerotic disease. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33(7): 1029-38. Epub 2007 Apr 19.
15. Ellis SM, Sidhu PS. Granularity of the carotid artery intima-medial layer: reproducibility of quantification by a computer-based program. *Br J Radiol* 2000; 73(870): 595-600.
16. Espeland MA, O'leary DH, Terry JG, et al. Carotid intima-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6(1): 3.
17. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(2): 177-81. Epub 2009 Aug 13.
18. Fosse E, Johnsen SH, Stensland-Bugge E, et al. Repeated visual and computer-assisted carotid plaque characterization in a longitudinal population-based ultrasound study: the Troms study. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32(1): 3-11.
19. Gronholdt ML, Nordestgaard BG, Wiebe BM, et al. Echolucency of computerized ultrasound images of carotid atherosclerotic plaques are associated with increased levels of triglyceride-rich lipoproteins as well as increased plaque lipid content. *Circulation* 1998; 97(1): 34-40.
20. Handa N, Matsumoto M, Maeda H, et al. Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21(11): 1567-72.
21. Heliopoulos J, Vadikolias K, Mitsias P, et al. A three-dimensional ultrasonographic quantitative analysis of non-ulcerated carotid plaque morphology in symptomatic and asymptomatic carotid stenosis. *Atherosclerosis* 2008; 198(1):129-35. Epub 2008 Jan 24.
22. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80(1): 78-86.
23. Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Troms Study. *Stroke* 2007; 38(11): 2873-80. Epub 2007 Sep 27.
24. Junyent M, Gilibert R, Jarauta E, et al. Impact of low-density lipoprotein receptor mutational class on carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2010; 208(2): 437-41. Epub 2009 Aug 8.
25. Junyent M, Gilibert R, Zamb N D, et al. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: influence of the genetic defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(3): 580-6. Epub 2007 Dec 20.
26. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1431-43. Epub 2008 Mar 30.
27. Kastelein JJ, van Leuven SI, Burgess L, et al. Effect of torcetrapib on carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2007; 356(16): 1620-30. Epub 2007 Mar 26.
28. Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1995; 238(5): 451-9.
29. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2580-7.
30. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605. Epub 2006 Sep 25.
31. Leng GC, Papacosta O, Whincup P, et al. Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors. *Atherosclerosis* 2000; 152(1): 167-74.
32. Lorenz MW, Bickel H, Bots ML, et al. Individual progression of carotid intima media thickness as a surrogate for vascular risk (PROG-IMT): Rationale and design of a meta-analysis project. *Am Heart J* 2010; 159(5): 730-6.e2.
33. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4): 459-67.
34. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2010.

35. Meuwese MC, de Groot E, Duivenvoorden R, et al. ACAT inhibition and progression of carotid atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia: the CAPTIVATE randomized trial. *JAMA* 2009; 301(11): 1131-9.
36. Morito N, Inoue Y, Urata M, et al. Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. *J Cardiol* 2008; 51(1): 25-32.
37. Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes. *Stroke* 2001; 32(8): 1780-5.
38. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatelopoulos KS, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86(6): 615-8.
39. Pollex RL, Hegele R. Genetic determinants of carotid ultrasound traits. *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8(3): 206-15.
40. Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest* 2010; 40(3): 250-7.
41. Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, et al. Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29(3): 367-71.
42. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11(5): 1245-9.
43. Sandrock M, Cheng DC, Schmitz D, Schmidt-Trucks A. Quantification of the wall inhomogeneity in B-mode sonographic images of the carotid artery. *J Ultrasound Med* 2002; 21(12): 1395-404.
44. Sidhu PS, Naoumova RP, Maher VM, et al. The extracranial carotid artery in familial hypercholesterolaemia: relationship of intimal-medial thickness and plaque morphology with plasma lipids and coronary heart disease. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3(1): 61-7.
45. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(2): 182-5. Epub 2009 Nov 30.
46. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effects of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 137(1): 197-203.
47. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969; 2(7635): 1380-2.
48. Smilde TJ, van den Berkmortel FW, Wollersheim H, et al. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(6): 473-80.
49. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357(9256): 577-81.
50. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971; 43(5): 711-24.
51. Spence JD, Eliasziw M, DiCicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002; 33(12): 2916-22.
52. Spence JD, Hegele RA. Non-invasive assessment of atherosclerosis risk. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2004; 4(2): 125-8.
53. Spence JD, Hegele RA. Noninvasive phenotypes of atherosclerosis: similar windows but different views. *Stroke* 2004; 35(3): 649-53. Epub 2004 Feb 12.
54. Spence JD. Measurement of intima-media thickness vs. carotid plaque: uses in patient care, genetic research and evaluation of new therapies. *Int J Stroke* 2006; 1(4): 216-21.
55. Spence JD. Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 89(4A): 10B-15B; discussion 15B-6.
56. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21(2): 93-111.
57. St rk S, van den Beld AW, von Schacky C, et al. Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004; 110(3): 344-8. Epub 2004 Jul 6.
58. Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18(1): 17-23.
59. Tegos TJ, Kalomiris KJ, Sabetai MM, et al. Significance of sonographic tissue and surface characteristics of carotid plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(8): 1605-12.
60. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54(5): 919-50. Epub 2009 Sep 3.
61. Vergeer M., Zhou R., Bots M.L. et al. Carotid atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia patients: a pooled analysis of the ASAP, ENHANCE, RADIANCE 1, and CAPTIVATE studies. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Jul 1;3(4):398-404. Epub 2010 May 21.
62. Verhamme P, Kerkhof F, Buysschaert I, et al. Carotid intima-media thickness: more than a research tool? *Acta Cardiol* 2010; 65(1): 59-66.
63. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. On quantifying plaque size and intima-media thickness in carotid and femoral arteries. Comments on results from a prospective ultrasound study in patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(7): 843-50.
64. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2004; 363(9406): 369-70.
65. Wittekoek ME, de Groot E, Prins MH, et al. Differences in intima-media thickness in the carotid and femoral arteries in familial hypercholesterolemic heterozygotes with and without clinical manifestations of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1999; 146(2): 271-9.
66. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 932-43. Epub 2005 Feb 24.

Поступила 15/02-2011

## Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пери- и постменопаузе

Н.А. Войченко<sup>1</sup>, И.В. Кузнецова<sup>2</sup>, В.Б. Мычка<sup>3\*</sup>, М.Ю. Кириллова<sup>3</sup>, С.Н. Толстов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский медицинский университет им. И.М.Сеченова; <sup>2</sup>Российская медицинская академия последипломного образования; <sup>3</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития. Москва, Россия; <sup>4</sup>МУЗ "1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева". Саратов, Россия

## Cardiovascular prevention in peri- and postmenopausal women

N.A. Voychenko<sup>1</sup>, I.V. Kuznetsova<sup>2</sup>, V.B. Mychka<sup>3\*</sup>, M.Yu. Kirillova<sup>3</sup>, S.N. Tolstov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; <sup>2</sup>Russian Medical Academy of Post-Diploma Education; <sup>3</sup>A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex. Moscow, Russia; <sup>4</sup>Yu.Ya. Gordeev First Clinical Hospital. Saratov, Russia

---

Неблагоприятными последствиями эстрогенного дефицита в постменопаузе являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые оказывают большое влияние не только на качество, но и продолжительность жизни женщины. До достижения возраста постменопаузы женщины имеют намного меньший риск развития артериальной гипертензии (АГ), чем мужчины того же возраста, однако > 50 лет АГ становится проблемой, прежде всего у женщин, а не у мужчин. В настоящее время большинство исследователей считают заместительную гормональную терапию (ЗГТ) в период пери- и постменопаузы патогенетически обоснованной, т. к. она обеспечивает адаптацию организма женщины к новому метаболическому равновесию после угасания функции яичников. Использование дроспиренона в составе ЗГТ позволяет снизить риск ССЗ у женщин в постменопаузе с климактерическими нарушениями.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, менопауза, РААС

The adverse consequences of estrogen deficiency in postmenopause include cardiovascular disease (CVD), which affects not only women's quality of life, but also their life expectancy. Before premenopause, women have significantly lower risk of arterial hypertension than men of the same age. However, in people aged over 50, AH is more prevalent among women. Currently, most experts regard hormone replacement therapy (HRT) in peri- and postmenopausal women as pathogenetic, since it facilitates the adaptation of the female organism to the new metabolic state, with reduced ovarian function. Drospirenone, as a part of HRT, reduces CVD risk in postmenopausal women with climacteric disturbances.

**Key words:** Metabolic syndrome, menopause, renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension, obesity, hormone replacement therapy, drospirenone.

---

© Коллектив авторов, 2011  
E-mail: victoria-mychka@yandex.ru  
nadezhda1905.84@mail.ru;  
m\_kirillova@hotmail.ru  
Тел.: 8 (916) 363 53 00

[<sup>1</sup>Войченко Н.А. — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета, <sup>2</sup>Кузнецова И.В. — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, <sup>3</sup>Мычка В.Б. (\*контактное лицо) — ведущий научный сотрудник отдела системных гипертензий, <sup>3</sup>Кириллова М.Ю. — аспирант отдела системных гипертензий, <sup>4</sup>Толстов С.Н. — заведующий кардиологическим отделением].

До недавнего времени большинство многоцентровых, контролируемых исследований в кардиологии проводились в основном с участием мужской популяции в связи с относительно ранней заболеваемостью и смертностью этой категории населения. В последние 20 лет в России отмечается повышение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди лиц обоих полов. В период постменопаузы у женщины на фоне гипоэстрогении, сопровождающейся дислипидемией (ДЛП), усилением вазоспастических реакций наблюдается рост ишемической болезни сердца (ИБС) и гипертонической болезни (ГБ) [1].

Среди женщин в возрасте 45-74 лет доля ИБС и инсульта (МИ) в структуре смертности от ССЗ — 85 %, а в структуре общей смертности (ОС) — 45,4 %. У мужчин того же возраста 87,5 % случаев смертности приходится на ИБС и МИ, а доля указанных заболеваний в структуре ОС составляет 40,8 % [2,3].

ИБС остается главной причиной смертности населения во многих экономических развитых странах, в т.ч. в России. В Европе за последние 40 лет она снизилась среди мужчин в возрасте < 65 лет на ~ 50 % за счет эффективной реваскуляризации, использования статинов, омега-3-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Однако положительных сдвигов в структуре смертности от ССЗ у женщин не отмечается, а у лиц старшего возраста она продолжает расти [4].

Несмотря на многочисленные эпидемиологические данные, до сих пор большинство женщин не обладают достаточной информацией о высоком риске развития ССЗ в женской популяции. Последние опросы свидетельствуют о том, что ~ 35 % женщин боятся рака молочных желез и считают это заболевание ведущей причиной смерти, и только 5 % опасаются ССЗ. Однако, несмотря на то, что рак молочной железы является достаточно частым заболеванием, в действительности, он приводит к смерти только в 4 % случаев [5].

Недооценка частоты и тяжести последствий ССЗ у женщин в последнее время сменилось значительным ростом интереса исследователей к данной проблеме. При этом многие работы посвящены изучению взаимосвязи функционирования сердечно-сосудистой и половой систем. Особый интерес связан с использованием заместительной гормональной терапии (ЗГТ) в постменопаузе, а также влиянию ЗГТ на сердечно-сосудистую систему, причем позиции исследователей различаются кардинально: от рекомендаций назначения гормонов с целью первичной профилактики ССЗ, до полного отказа от использования гормонов при кардиальных рисках.

Таким образом, изучение влияния ЗГТ на сердечно-сосудистую систему позволит более широко и рационально использовать ее в комплексной терапии климактерического синдрома (КС) и вторичной профилактике ССЗ.

#### **Факторы риска развития ССЗ у женщин**

Факторы риска (ФР) ССЗ делятся на изменяемые (модифицируемые) и неизменяемые (константные, немодифицируемые). К неизменяемым ФР относятся: возраст, пол, отягощенная наследственность (ОН). К изменяемым ФР: висцеральное ожирение (Ож), атерогенная ДЛП: низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), повышение содержания триглицеридов (ТГ) и преобладание мелких плотных частиц ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), инсулино-

резистентность (ИР), образ жизни — курение, малоподвижный образ жизни, хронический стресс [6]. У женщин имеются специфические факторы риска ССЗ, такие как преэклампсия в анамнезе и/или задержки роста плода, синдром поликистозных яичников, менопауза. У женщин влияние повышения уровня ТГ, или низких значений ЛВП на риск ССЗ намного выше, чем у мужчин [7]. У женщин, страдающих СД, риск развития ССЗ возрастает в 3-7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [8].

В ходе исследования EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) было показано, что висцеральное Ож — окружность талии (ОТ) выше 88 см у женщин и 102 см у мужчин более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %), страдающих ИБС. Увеличение соотношения ОТ/окружности бедер (>0,8) является более важным предвестником ССЗ у женщин по сравнению с ИМТ [9].

В долгосрочном 8,5-летнем, проспективном исследовании EWET (Enlarged Waist/Elevated Triglycerides) изучали прогностическую ценность увеличенной ОТ > 88 см, наряду с повышенным уровнем ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л в отношении сердечно-сосудистой смертности у 557 женщин в постменопаузе в возрасте 48-76 лет. Среди пациенток с увеличенной ОТ и повышенным уровнем ТГ смертность увеличилась в ~ 5 раз, что позволило авторам отнести эти показатели к самым важным прогностическим факторам сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин в постменопаузе.

#### **Менопауза, климактерический синдром**

Климактерий является одним из главных ФР развития ССЗ у женщин старшего возраста. Климактерий (от греческого “klimakter” — ступень лестницы) является естественным биологическим процессом перехода от репродуктивного периода к старости, связанный с прекращением функции яичников. Климактерий включает в себя продолжительный отрезок жизни женщины — от 40 до 65-70 лет, и подразделяется на несколько периодов по рекомендациям Международного экспертного совета STRAW 2001г: пременопауза, менопауза, перименопауза и постменопауза.

В связи с увеличением продолжительности жизни растет число женщин, находящихся в периоде постменопаузы. В Западной Европе количество женщин, достигших периода менопаузы, к 1996г составляло 60 млн, а в 2001г превысило 100 млн. Согласно прогнозам ВОЗ, в 21 веке будет увеличиваться продолжительность жизни человека: к 2015г 46 % женского населения мира будут состоять из женщин > 45 лет [10].

На протяжении климактерического периода функция яичников последовательно проходит стадии гипопитуизма, ановуляции, сопровождающейся относительным избытком эстрогенов, и, наконец, завершается формированием стойкого эстрогенного дефицита. Выраженное снижение уровня половых гормонов приводит к неблагоприятным изменениям в организме, затрагивая практически все органы и системы, ограничивая адаптационные возможности, способствуя возникновению или ухудшению течения многих заболеваний, снижению качества жизни (КЖ) [11]. По данным современных исследователей, патологическое течение климактерического периода по типу КС отмечается у 35-70 % женщин [12].

Климактерические расстройства подразделяют следующим образом:

- вазомоторные: приливы жара, озноб, потливость, головная боль, гипо- или гипертензия, учащенное сердцебиение;
- эмоционально-вегетативные: раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, нарушение памяти и внимания, снижение либидо;
- урогенитальные: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, поллакиурия, цисталгия, недержание мочи;
- кожа и ее придатки: сухость, ломкость ногтей, появление морщин, сухость и выпадение волос;
- обменные нарушения: ССЗ, постменопаузальный остеопороз, болезнь Альцгеймера.

Развитие менопаузальных симптомов коррелирует со многими репродуктивными, гормональными и внешними воздействиями. Развитие менопаузальных симптомов связано не просто с низкими значениями эстрогенов, а с выраженностью сдвигов их уровня в организме. Этим и объясняется повышение риска менопаузальных симптомов у женщин с коротким менструальным циклом, и у тех, кто не имел родов в анамнезе. Показано, что у таких женщин выше уровни эстрадиола в фолликулиновую фазу, а значит, отмечается более резкое их снижение с наступлением менопаузы. Гипо- и гипертиреоз способствует появлению менопаузальных симптомов, поскольку тиреотоксический гормон (ТТГ) оказывает модулирующее влияние на уровень эстрогенов [13].

Однако механизмы, лежащие в основе развития вазомоторных симптомов перед наступлением менопаузы, являются более сложными, чем просто снижение уровня эстрадиола; в них вовлечены и другие факторы. Аргументом в пользу этого служат данные, полученные в ходе исследования Daily Hormone Study, которое было выполнено в рамках Study of Women's Across the Nation, не выявившие четкой взаимосвязи между характеристиками менструального цикла наличием или отсутствием вазомоторных симптомов, которые могли отмечаться у женщин как с овуляторными, так и с ановуляторными циклами. У большинства женщин в пременопаузе секреция эстрогенов была сходной или даже превышала эти показатели у более молодых женщин, и появление вазомоторных симптомов не являлось четким предиктором сроков наступления менопаузы. Возникновение менопаузальных симптомов в таких случаях, в большей мере, определяется "биологическими" особенностями этих женщин помимо гормональных характеристик и менопаузального статуса, включающими процессы "старения" гипоталамуса и снижение его чувствительности к еще нормальным значениям эстрогенов [14].

По частоте выявляемости и степени (ст.) выраженности среди ранних проявлений КС первостепенное значение отдается психоэмоциональным и вегето-сосудистым нарушениям [15]. Приливы отмечаются у 67-75 % женщин при физиологической или искусственной менопаузе. По сравнению с другими симптомами менопаузы частота и интенсивность приливов со временем уменьшаются. У 80 % пациенток с приливами они продолжают > 1 года, у 25-50 % > 5 лет. А у 15-20 % женщин приливы настолько выражены, что требуют медицинского вмешательства [16].

Поздние последствия менопаузального синдрома (МС), связанные с нарушениями в обменных процессах, наблюдаются у 25-40 % женщин и проявляются в таких

заболеваниях сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульты (МИ) и инфаркты (ИМ), а также патологией костной ткани — остеопорозом и остеопоротическими переломами. Поздние проявления МС оказывают значительно большее влияние не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины, чем ранние симптомы МС [3,4].

Риск ССЗ у женщин с естественной ранней менопаузой составляет 1,27, а у женщин после овариэктомии, произведенной < 50 лет — 4,55. Ранее прекращение менструаций приводит к 7-кратному повышению риска ИБС > 60 лет в течение каждых последующих 10 лет.

У женщин после билатеральной овариэктомии, произведенной в возрасте < 45 лет и не получавших ЗГТ в течение последующих 10 лет, относительный риск (ОР) ССЗ составил 1,84; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,27-2,68 (p=0,001), а смертности от сердечно-сосудистых причин: ОР=1,44; 95 % ДИ 1,01-2,05 (p=0,04) по сравнению с женщинами, получающих ЗГТ. Наоборот, риск ССЗ у женщин, использующих ЗГТ, снижался: ОР =0,65; 95 % ДИ 0,30-1,41 (p=0,28) [17].

У молодых женщин после овариэктомии риск ИБС в 2-3 раза выше по сравнению с их ровесницами с интактными яичниками [18].

Протективное действие половых гормонов на сердечно-сосудистую систему объясняется следующими механизмами:

— влиянием эстрогенов

- на липидный профиль: снижение уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛНП, липопротеина (а) [Лп (а)] и апо В, повышение уровня ЛВП;
- на функцию эндотелия: подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) стенки сосуда в ответ на ее повреждение, противовоспалительное и антиокислительное действие, увеличение продукции простациклина и оксида азота (NO), блокада кальциевых каналов;
- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- уменьшенное содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови;
- снижение уровня гомоцистеина;
- увеличение секреции инсулина и повышение чувствительности к нему;
- влиянием прогестерона
- снижение тонуса артерий;
- снижение пролиферации ГМК коронарных артерий (КА);
- блокада медленных кальциевых каналов;
- уменьшение реабсорбции ионов натрия;
- снижение уровня ТГ и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП);
- снижение атитромбина III и концентрации фактора VIII.

Таким образом, дефицит эстрогенов, развивающийся в перименопаузе, ведет к появлению различных вазомоторных симптомов, урогенитальных расстройств, а в долгосрочной перспективе к развитию ССЗ и остеопорозу. Все эти нарушения значительно снижают КЖ женщины.

#### Артериальная гипертензия

АГ является одним из ведущих ФР ССЗ и смертности.

До достижения возраста постменопаузы женщины имеют намного меньший риск развития АГ, чем мужчины того же возраста, то > 50 лет АГ становится проблемой,

прежде всего для женщин, а не для мужчин. Полагают, что это связано со снижением уровня эстрогенов, которые оказывают защитное действие на сердце и на сосуды [19].

Согласно данным эпидемиологических исследований, проведенных в России, АГ выявляется у 39,2 % мужчин и у 41,1 % женщин, при этом только 37,1 % мужчин и 58,9 % женщин знают о наличии у них АГ и лишь 5,7 % мужчин и 17,5 % женщин получают эффективную терапию с достижением целевого уровня АД [5].

По данным Wassertheil-Smolter (2000), Reckelhoff JF (2004) распространенность АГ у женщин в постменопаузе составляет ~ 40 %, при этом у женщин в возрасте  $\geq 65$  лет ее частота в 3 раза выше по сравнению с женщинами 45–54 лет. У лиц с АГ в 3–4 раза чаще развивается ИБС, в 7 раз выше риск нарушения мозгового кровообращения.

По результатам суточного мониторирования (СМ) АД в ходе исследования DESIRE (Diroton Efficiency and Safety Investigation: Russian Estimate), выполненного в России, у женщин по сравнению с мужчинами выявлены более высокие среднесуточные и максимальные уровни систолического АД (САД), большая вариабельность в течение суток, особенно в ночные часы, и частота нарушения суточного ритма этого показателя.

По данным Фремингемского исследования, вклад АГ в риск развития ССЗ у женщин в постменопаузе является достоверно большим, чем у мужчин. В настоящее время пациентки с постменопаузальной АГ относятся к гр. высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

В развитии АГ имеют значения внутренние гуморальные и нейрогенные: ренин-ангиотензиновая система (РАС), симпатическая нервная система (СНС), баро- и хеморецепторы; тромбофилические факторы, ИР, гиперинсулинемия (ГИ), а также внешние факторы — чрезмерное употребление поваренной соли, алкоголя. С возрастом нарушаются процессы пролиферации и функции ГМК сосудов, снижается эластичность артерий и возрастает периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) [20]. В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II (АП II), теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов АП II типа 1 (АТ<sub>1</sub>), развивается дисбаланс между NO и АП II, а его влияние на АТ<sub>1</sub> становится более выраженным. Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. При развитии МС в перименопаузе также наблюдается повышенная активация РААС вследствие ИР, ГИ и гиперлептинемии. Таким образом, препараты, ингибирующие РААС, относятся к препаратам первого ряда для лечения АГ у женщин в перименопаузе. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются также ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), с доказанным метаболически нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом этих препаратов является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмены. Некоторые препараты этих двух классов обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмены.

Очень мало проводилось клинических исследований, посвященных изучению эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) у женщин с дефицитом эстрогенов. В связи с чем представляют интерес результаты работы профессора Ткачевой О.Н., в которой использовался АРА — лозартан для лечения АГ у женщин в постменопаузе. В исследовании участвовали 2 гр женщин в постменопаузе: одна — без ЗГТ, другая — принимающая ЗГТ до начала исследования. Исходно и через 6 мес. терапии лозартаном оценивали уровень АД, толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонной артерии, эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), уровень С-реактивного белка (СРБ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). Исходно у женщин, не получавших ЗГТ, все изучаемые показатели были значительно хуже по сравнению с женщинами, принимающими ЗГТ. На фоне терапии лозартаном отмечался хороший антигипертензивный эффект, сопровождающийся уже через 6 мес. достоверным улучшением показателей ТКИМ, ЭЗВД, СРБ и ХС ЛНП. Причем, не было выявлено значимых различий в эффективности терапии лозартаном на все изучаемые показатели в обеих гр. женщин, как не получавших ЗГТ, так и принимавших ее. Таким образом, лозартан, наряду с выраженным антигипертензивным действием, обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами, способностью улучшать функцию эндотелия сосудов, уменьшать ТКИМ и уровень СРБ. Лозартан обладает еще некоторыми метаболическими эффектами, выгодно отличающими его от других представителей класса АРА — повышать экскрецию мочевой кислоты (МК) почками, таким образом снижая ее уровень в плазме крови. Такое свойство обусловлено способностью молекулы лозартана (в отличие от его активного метаболита) влиять на реабсорбцию уратов в проксимальных почечных канальцах. Известно, что применение ИАПФ и антагонистов кальция (АК) также оказывает умеренное урикозурическое действие, но не приводит к снижению МК в крови. Прием диуретиков (Д) повышает уровень МК в крови, а  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ), по-видимому, не влияет на нее.

Основная концепция нейрогуморального дисбаланса, который развивается в эндотелии сосудов при АГ, так называемой эндотелиальной дисфункции (ЭД), заключается в нарушении баланса между вазоконстрикторами и проагрегантами, с одной стороны, и вазодилаторами и антиагрегантами — с другой. К вазопрессорам относят РААС, симпатoadреналовую систему (САС), вазопрессин, эндотелин (ЭТ)-1,2,3, простагландин (ПГ) F<sub>2</sub>, тромбаксан (Тх) А<sub>2</sub>, лейкотриены С и D. Основным вазодепрессором является сильнейший вазодилатор — NO, выделяющийся при активации фермента — NO-синтазы, а также брадикинин, натрийуретические пептиды, калликреин-кининовая система, ПГ E<sub>2</sub>, простагландин [1].

Большой вклад в формировании АГ у женщин в пери- и постменопаузе играет дефицит половых гормонов в связи с потерей множественного (эндотелий-зависимого и эндотелий-независимого) “защитного” действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Это подтверждается тем фактом, что хирургическая менопауза независимо от возраста женщин связана с ускоренным повышением уровня АД и увеличением периферического сопротивления артериальных сосудов [21].

Эстрогены уменьшают ПСС за счет прямого и опосредованного действия. Прямые эффекты эстрогенов

на сосудистую стенку делятся на негеномные и геномные: негеномные (быстрые) эффекты включает контроль уровня АД посредством модуляции функции эндотелия и сосудистого тонуса; геномные (долгосрочные) эффекты осуществляются через взаимодействие с эстрогенными рецепторами и способствуют улучшению эндотелиальной функции и ответной реакции артериальной стенки на различные повреждающие воздействия, в т.ч. на факторы развития атеросклероза. Краткосрочный сосудорасширяющий эффект эстрогенов обусловлен как эндотелий-зависимыми механизмами, осуществляемыми посредством NO, так и эндотелий-независимыми механизмами, благодаря воздействию на ионные каналы в качестве АК.

Также эстрогены уменьшают синтез эндогенных вазоконстрикторов (ЭТ-1, Тх, катехоламинов), которые не только повышают ПСС, но и усиливают реабсорбцию натрия в почках.

Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к повышению тонуса СНС и активности РААС. После наступления менопаузы повышается образование катехоламинов и наблюдается четкий сдвиг активности вегетативной нервной системы (ВНС) в сторону гиперсимпатикотонии. Увеличение активности СНС способствует не только функциональным, но и структурным изменениям в стенках сосудов. По данным В.Н. Подзолкова 1998, для пациенток с избыточной массой тела (ИЗМТ) характерно не только повышение АД, но и повышение тонуса СНС, что выражается в повышенной экскреции с мочой норадреналина и уменьшении вагусной активности. А у 1/3 женщин с колебаниями АД и КС отмечены симпатико-адреналовые пароксизмы.

РААС играет главную роль в контроле уровня АД и объема жидкости в организме. Повышение активности РААС у женщин в постменопаузе приводит к увеличению синтеза альдостерона, тем самым усиливая реабсорбцию натрия в почках, что способствует повышению объема циркулирующей крови и уровня АД. РАСС оказывает влияние на АД не только прямым путем, но также посредством стимуляции синтеза проэндотелина и окислительного стресса (ОС), что также способствует увеличению уровня АД у женщин в постменопаузе. АП II через рецепторы  $AT_1$  может непосредственно вызывать сужение почечных сосудов и также стимулировать реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев и/или усиливать под влиянием альдостерона реабсорбцию натрия в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к задержке жидкости в организме и повышению уровня АД. Комбинация увеличения реабсорбции натрия и сужения почечных сосудов ведет к повышению уровня АД [22]. Изменения в механизмах, ответственных за содержание жидкости в организме, почечной гемодинамики и реабсорбции натрия в почках, связанные с дисбалансом между NO и АП II, вовлечены в патофизиологию нарушения чувствительности к соли. Доказано, что женщины в постменопаузе обладают большей чувствительностью к соли, чем в пременопаузе [23], которая коррелирует обратно пропорционально с уровнем эстрогенов в кровотоке. Это может быть еще одним важным звеном в патогенезе развития АГ у женщин в постменопаузе.

90 % всего объема РАСС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место; гиперактивация РАСС является неприемлемым условием ЭД [2].

По данным Wildman RP 2008, менопаузальный переход и снижение уровня эстрогенов коррелирует с состоянием периферических сосудов, при этом поздняя перименопауза является критическим периодом, в течение которого происходит дилатация сосуда, которая нарушает его способность отвечать на экзогенные стимулы и повышает подверженность различным неблагоприятным воздействиям, чем и объясняется повышение сердечно-сосудистого риска в постменопаузе. Неблагоприятное влияние дефицита эстрогенов на риск развития АГ также связывают с происходящими у женщин > 50 лет атерогенными сдвигами в липидном спектре крови, развитием ИР и андройдного Ож, повышением гемостатического потенциала крови [2].

В постменопаузальном периоде обмен липидов в атерогенную сторону: повышается уровень ТГ, ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛОНП и ЛВП, апо-В, С III и Е, снижается уровень ХС ЛВП. Анализ подфракций ЛНП показал, что уровень плотных частиц, которые наиболее атерогенны, может быть меньше в перименопаузальном периоде, чем в постменопаузальном [24].

Ож — один из ведущих ФР АГ. По данным Shelley JM 1998, индекс МТ (ИМТ) является определяющим фактором уровня диастолического АД (ДАД), повышающегося с нарастанием ИМТ, липидных показателей: корреляция ИМТ с уровнем ТГ плазмы, обратная связь ИМТ с антиатерогенной фракцией ЛВП и прямая — с ЛНП.

По данным Sampanis C 2008, заболеваемость АГ у больных СД в 2 раза выше, чем в популяции с нормальным уровнем гликемии. Предполагают, что определенную роль играют генетические аллельрации, приводящие к ИР, аномалиям катионного транспорта, нарушению чувствительности к различным нейрогуморальным воздействиям, а также к ионному дисбалансу. Отсутствие эндогенного прогестерона также вносит свой вклад в формировании АГ, т. к. этот гормон является естественным антагонистом альдостерона и обладает высоким сродством к минералокортикоидным рецепторам, широко представленным в жировой ткани и являющимся мишенью для эффектов альдостерона. В результате потери противодействующего влияния прогестерона у женщин в постменопаузе может наблюдаться повышенный ответ минералокортикоидных рецепторов на минералокортикоиды и глюкокортикоиды и усиливаться адипогенез, способствующий развитию андройдного типа Ож и накоплению висцерального жира уже в пери- и в ранней постменопаузе.

Таким образом, механизм формирования АГ у женщин в пери- и постменопаузе, отличается от такового у мужчин. Главную роль в патогенезе данного заболевания у женщин играет дефицит половых гормонов.

#### **Заместительная гормональная терапия**

ЗГТ, устраняя дефицит половых гормонов, влияет на все компоненты менопаузального синдрома, т. е. является этиопатогенетической терапией, и, как показали результаты крупномасштабных, эпидемиологических исследований, служит эффективным средством первичной профилактики его осложнений у женщин с физиологической или искусственной менопаузой [25].

ЗГТ имеет более чем 70-летний опыт клинического применения, а первые клинические исследования в этой области проведены более века назад. Эстрогены в клинической практике используют с начала XX века, когда врачи стали применять экстракты яичников для лечения

дисменореи, аменореи, а с 20-х годов — для лечения симптомов менопаузы. В начале 90-х годов стало известно, что ЗГТ (как монотерапия эстрогенами у женщин после гистерэктомии, так и комбинированная ЗГТ), способствует снижению риска остеопоротических переломов и ишемической болезни сердца (ИБС). В результате с середины 1990-х годов ЗГТ стали использовать во всем мире для лечения КС, для профилактики ИБС и остеопороза [26]. В 2002г появлялись данные о негативном влиянии ЗГТ на сердечно-сосудистую систему. В 2004г в ходе исследования WHI (Women's Health Initiative) было показано, что терапия эстрогеном/прогестинном не защищает от ССЗ, а фактически даже увеличивает риск развития ИМ, МИ и тромбозов, рака молочной железы. Из положительных эффектов ЗГТ были отмечены только снижение частоты колоректального рака и остеопороза. В результате в США был прекращен прием комбинированной ЗГТ [4]. Однако в дальнейшем в ходе крупных исследований было показано, что у женщин, начавших прием ЗГТ накануне менопаузы, риск ИБС значительно снизился, а среди женщин, которые начали терапию через 10 лет после менопаузы, такого снижения не наблюдалось [27]. В 2008г были опубликованы Заявления или обновленные Рекомендации ведущих Международных обществ по менопаузе, основанные на достоверных клинических данных, полученных в ходе повторного анализа результатов WHI и некоторых крупномасштабных, наблюдательных исследований, касающихся эффективности и безопасности ЗГТ, начатой в пери- и ранней постменопаузе для лечения менопаузальных расстройств. В таких исследованиях было отмечено, что ЗГТ не только купирует вазомоторные симптомы, но и служит профилактикой важнейших хронических болезней старения, таких как остеопоротические переломы, ССЗ, СД 2 типа и, возможно, когнитивных нарушений. Полагают, что в ходе WHI кардиопротективный эффект эстрогенов не был продемонстрирован вследствие более старшего возраста участниц и возможного исходного атеросклеротического поражения сосудов у многих из них [4,28].

По данным Pines A, et al 2007, у женщин, начавших терапию сразу после наступления менопаузы, не отмечено повышения риска ССЗ, и только у женщин более старшего возраста с длительностью постменопаузы > 20 лет при применении конъюгированных эквинных эстрогенов и 10 лет для конъюгированных эквинных эстрогенов + медроксипрогестерона ацетат, наблюдалось незначительное повышение ОР ИБС.

В настоящее время ЗГТ в том или ином виде в пери- и постменопаузе получают ~ 20 млн женщин на планете. Частота использования ЗГТ варьируют в широких пределах — 10-40 %, и обусловлена как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью медицинского общества и населения в целом. Частота использования ЗГТ в России ≤ 3 % [15].

На данный момент эксперты международных ассоциаций рекомендуют ограниченный срок использования ЗГТ в зависимости от целей терапии. Основная тенденция заключается в использовании более низких доз как эстрогенного, так и гестагенного компонента ЗГТ. При этом соблюдаются следующие принципы [29]:

- использование самых низких эффективных доз гормонов — основа при выборе препарата;
- низкие дозы повышают переносимость ЗГТ и снижают риск развития ССО;

- пациентки сами заинтересованы в использовании самых низких доз ЗГТ для снижения риска ПЭ.

К низкодозированной ЗГТ относят препараты, содержащие ≤ 1,0 мг эстрадиола [17]. По данным Burkman R 2004, эффективность низких доз не отличается от таковой у стандартных доз ЗГТ, а риск ПЭ даже ниже.

Общепризнанным является положение об использовании для ЗГТ в пери- и постменопаузе лишь натуральных эстрогенов: 17β-эстрадиол, эстрадиола валерат, конъюгированные эстрогены, или некоторых аналогов с эстрогеноподобной активностью, а у женщин с интактной маткой наряду с эстрогенами обязательно непрерывное циклическое добавление в течение последних 10-12-14 сут. каждого месяца низких доз прогестагенов для устранения неблагоприятного (проонкогенного, гиперпластического) действия эстрогенов на эндометрий. У женщин после гистерэктомии, как, правило, используют ионотерапию эстрогенами [11].

Во многих исследованиях продемонстрировано, что эстрогены, не зависимо от типа и способа введения, снижают содержание ОХС, главным образом, за счет уменьшения фракции ХС ЛНП. Причем, самое выраженное падение концентрации ХС ЛНП наблюдается у женщин с наиболее высокими их уровнями до начала терапии [30]. Действие эстрогенов на содержание ХС ЛНП объясняют регуляцией рецепторов апоВ100/апоЕ ХС ЛНП в печени и других органах. При этом при использовании пероральных эстрогенов уровень ХС ЛНП падает в большей степени, чем на фоне парентеральных [25].

Изменение концентрации ТГ зависит от типа и способа введения эстрогенов. Синтетические (этинил-эстрадиол), аналоги натуральных (эстрадиол-валерат и 17β-эстрадиол), а также конъюгированные эквин-эстрогены повышают концентрацию ТГ. Такое воздействие эстрогенов при приеме per os обусловлено стимуляцией синтеза специфического белкового компонента богатых ТГ липопротеидов — апо В100 при первичном прохождении через печень и зависит от дозы гормона. При использовании трансдермального 17-β-эстрадиола в виде геля или пластыря уровни ТГ падают в среднем на 15-20 % [31].

На данный момент синтезировано множество различных прогестинов, входящих в состав ЗГТ и комбинированных оральных контрацептивов (КОК), большая часть которых обладает остаточной андрогенной активностью. С целью более избирательного воздействия были синтезированы, так называемые, “новые” гестагены, которые практически не связываются с другими видами рецепторов. К ним относится дроспиренон (ДРСП) — синтетический прогестаген, структурно связанный с антагонистом минералокортикоидных рецепторов — спиролактоном, фармакологический профиль которого максимально близок к таковому прогестерона. Для него характерны длительный период полувыведения (~ 32 час) и высокая биодоступность (~ 76 %). В отличие от других доступных прогестагенов, являющихся производными 19-нортестостерона и 17α-гид-роксипрогестерона, ДРСП обладает антиминералокортикоидной активностью, поскольку связывается с минералокортикоидными рецепторами, и его сродство к этим рецепторам в ~ 5 раз выше такового самого альдостерона, а также обладает умеренным антиандрогенным влиянием, при этом у него отсутствуют нежелательные андрогенные и глюкокортикоидные свойства. Наличие у ДРСП антиминералокортикоидной активности определяет его главное преимущество при использовании

в составе КОК и ЗГТ, поскольку путем влияния на активность РААС, он снижает задержку жидкости и натрия и симптомы, связанные с этим (мастодиния и масталгия, прибавка веса), а также уменьшает уровень АД у пациенток с мягкой АГ [32].

ДРСП также оказывает влияние на эндотелий сосудов, т. к. быстро усиливает активность NO — синтазы (eNOS) путем действия на митоген-активированные протеинкиназы и фосфатидилинозитол 3-киназы, а также усиления экспрессии eNOS. Степень этого воздействия определялась его влиянием на прогестероновые рецепторы и не отличалась от эффектов естественного прогестерона. При культивировании клеток эндотелия в присутствии альдостерона, обладающего способностью подавлять синтез NO, не происходило подавление экспрессии eNOS, благодаря антагонистическим эффектам ДРСП в отношении минералокортикоидных рецепторов, при этом прогестерон и медроксипрогестерон ацетат не обладали этими эффектами. В отличие от медроксипрогестерона ацетата, ДРСП не противодействовал также активации eNOS под воздействием эстрогенов [33].

ДРСП входит в состав комбинированного препарата Анжелик® (Байер ХелсКэрАГ, Германия) (1 мг 17β-эстрадиола и 2 мг дроспирона), разработанного для лечения климактерических расстройств и профилактики остеопороза. На фоне комбинации E2/ДРСП уровень АД снижался более значительно по сравнению с монотерапией эстрогенами, в то время как медроксипрогестерон ацетат оказывал противоположный эффект. Позднее убедительные данные были получены White WB, et al в ходе углубленного, рандомизированного, плацебо-контролируемого, сравнительного (комбинация 1 мг E2 с 1,2 или 3 мг ДРСП или монотерапия 1 мг E2 vs плацебо) исследования, в котором приняли участие 748 женщин (возраст 45-75 лет) в постменопаузе с мягкой и умеренной АГ (1 и 2 ст.). Основной целью этого исследования явилось изучение влияния различных доз ДРСП на уровень САД и ДАД при измерении в кабинете врача и мониторинговании 24-часового амбулаторного АД. Уровни САД и ДАД снижались на фоне всех режимов терапии. Однако если при использовании комбинации 2 и 3 мг ДРСП с 1 мг E2 отмечено статистически значимое снижение уровня этих показателей по сравнению с гр. плацебо, то на фоне комбинации 1 мг E2/1 мг ДРСП не обнаружено статистически значимых изменений. Влияние монотерапии E2 на уровень АД было сходным с таковым у плацебо. При использовании Анжелика® (1 мг E2/2 мг ДРСП) выявлено статистически значимое снижение уровня АД, определяемого в кабинете врача.

Seeger H, et al 2009 изучали воздействия ДРСП на биохимические маркеры, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, по сравнению с прогестероном и другими прогестагенами — медроксипрогестерона ацетатом и промегестоном, а также антиминокортикоидным средством — спиронолактоном при добавлении к клеточной культуре альдостерона или без такового. В качестве маркеров функции эндотелия были избраны провоспалительные факторы, способствующие адгезии клеток: E-селектин и хемокин — monocyteattracting protein-1 (MCP-1), а также ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1). E-селектин на начальных этапах формирования АБ активирует “прилипание” лейкоцитов на участках повреждения эндотелия. Доказано, что его содержание коррелирует с ТКИМ СА, характеризующей выраженность процессов атеросклероза. Параллельно идет усиление образования факторов, “притягивающих” моноциты и макрофаги к стенке сосуда, в т.ч. хемокинов,

к которым относится и MCP-1. ИАП-1 в высокой концентрации выявляется в АБ и является мощным фактором усиления тромбообразования в артериях при нарушении их целостности, его относят к независимым ФР ССЗ. В результате исследования было получено, что при добавлении альдостерона спиронолактон, ДРСП и промегестон ингибировали обусловленное его воздействием повышение концентрации MCP-1, наиболее выраженным воздействием на этот фактор обладал спиронолактон. Медрок-сипрогестерон ацетат не продемонстрировал какого-либо значимого эффекта на содержание этого провоспалительного фактора. ДРСП снижал уровень E-селектина, даже более значительно, чем спиронолактон. Наоборот, промегестон и медроксипрогестерона ацетат повышали его содержание. Спиронолактон, ДРСП и прогестерон статистически значимо снижали, вызванную альдостероном стимуляцию ИАП-1, значимого эффекта промегестона и медроксипрогестерона ацетат на уровень этого показателя выявлено не было.

Так же ДРСП не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на липиды крови по сравнению с другими прогестагенами — закономерное повышение уровня ХС ЛВП и снижение концентрации ХС ЛНП, а также тенденция к снижению ТГ [5]. Медроксипрогестерон ацетат может снижать благоприятное влияние эстрадиола на обмен липидов, тонус сосудов, повышать толерантность к глюкозе, поэтому он не должен применяться у пациенток, имеющих ФР ССЗ [32].

В ходе исследования White WB, et al 2006 было получено, что у женщин в постменопаузе с мягкой или умеренной АГ (1 или 2 ст.) с исходным уровнем АД 140-179/90-109 мм рт.ст. было отмечено снижение САД и ДАД, сравнимое с таковым при использовании общепринятых антигипертензивных препаратов (АГП) различных терапевтических классов, включая селективный альдостероновый блокатор эплеренон и тиазидные диуретики. При этом эффективность комбинации ДРСП /E2 зависела от дозы: при приеме ДРСП в дозе 2 мг и 3 мг АД снижалось более значительно, чем на фоне 1 мг. При продолжительности терапии не менее 6-8 нед. положительное влияние на уровень АД было стабильным и сохранялось в течение сут. в амбулаторных условиях. Пациентки хорошо переносили комбинацию ДРСП /E2, не было отмечено случаев гипотензии при нормальном уровне АД (САД 120 мм рт.ст.). Немаловажно, что в данном исследовании не было обнаружено ни одного случая гиперкалиемии или иного нарушения электролитного баланса у женщин в постменопаузе с АГ при приеме ДРСП.

Таким образом, использование ДРСП в составе ЗГТ позволяет снизить риск ССЗ у женщин в постменопаузе с климактерическими нарушениями.

## Заключение

Согласно многочисленным демографическим прогнозам ВОЗ, к 2030г число женщин старшей возрастной гр., находящихся в периоде постменопаузы, приблизится к млрд, поэтому состояние их здоровья и КЖ с каждым годом приобретают все большее значение. Неблагоприятными последствиями эстрогенного дефицита в постменопаузе являются ССЗ, которые оказывают значительно большее влияние не только на КЖ, но и на продолжительность жизни женщины. В настоящее время большинство исследователей считают ЗГТ в период пери- и постменопаузы патогенетически обос-

нованной, т. к. она обеспечивает адаптацию организма женщины к новому метаболическому равновесию после угасания функции яичников. Однако различные виды

терапии, отличающиеся по характеру действия препаратов, особенно прогестинов, по режиму введения, могут иметь разные эффекты на сердечно-сосудистую систему.

## Литература

1. Мартынов А.И., Майчук Е.Ю., Юренина С.В. и др. Артериальная гипертензия у женщин с хирургической менопаузой. В кн. "Медицина климактерия" под ред. В.П. Сметник. Изд-во "Литера" 2006; 463-75.
2. Доценко Ю.В., Лякишев А.А., Гончаренко Н.В., Старостина Т.А. Заместительная гормональная терапия у женщин с сердечно-сосудистой патологией. Лечащий врач 2000; 7: 10-6.
3. Levine JP. Long-term estrogen and hormone replacement therapy for the prevention and treatment of osteoporosis. Curr Womens Health Rep 2003; 3(3): 181-6.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-3.
5. Сметник В.П. От главного редактора. Климактерий 2010; 1: 3-4.
6. Chase NL, Sui X, Lee DC, Blair SN. The association of cardiorespiratory fitness and physical activity with incidence of hypertension in men. Am J Hypertens 2009; 22(4): 417-24.
7. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, et al. Do lipids, blood pressure, diabetes and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. J Cardiovasc Risk 2002; 39: 125-32.
8. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension 2000; 36: 780-9.
9. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, et al.; EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Finding from the EUROASPIRE I and II surveys. Diabetologia 2004; 47: 1257-65.
10. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. Neurology 2003; 61(6): 801-6.
11. Сметник В.П. Климактерические расстройства и методы их коррекции. Cons Med 2001; 3(11): 546-58.
12. Зызина Н.Е. Возможности оценки нейровегетативного и психоэмоционального статуса женщин перименопаузального периода в реализации и прогнозировании климактерического синдрома: Автореф дис канд мед наук. Москва 2004.
13. Sabia S, Fournier A, Mesrine S, et al. Risk factors for onset of menopausal symptoms: results from a large cohort study. Maturitas 2008; 60(2): 108-21. Epub 2008 May 29.
14. Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT, et al. Longitudinal changes in hypothalamic and ovarian function in perimenopausal women with anovulatory cycles: relationship with vasomotor symptoms [published online ahead of print May 20, 2008]. Fertil Steril 2008.
15. Зайдиева Я.З. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. Пособие для врачей. Москва 2001; 6-8.
16. Караченцев А.Н., Кузнецова И.В. Терапия эстрогенами при артериальной гипертензии у женщин в климактерическом периоде. Пробл эндокрин 2003; 49(4): 51-4.
17. Archer DF. Premature menopause increases cardiovascular risk. Climacteric 2009; (Suppl 1): 26-31.
18. Mack WJ, Slater CC, Xiang M, et al. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. Fertil Steril 2004; 82: 391-7.
19. Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. Eur Heart J 2007; 28: 2028-40.
20. Тарасова М.А., Ярмолинская М.И., Соловьева О.А., Сахновская М.А. Влияние заместительной терапии 17β-эстрадиолом в сочетании с дроспиреноном на динамику артериального давления, эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у женщин в постменопаузе. Ж акуш жен бол 2007; LVI (2).
21. Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, et al. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. Maturitas 2004; 47: 131-8.
22. Караченцев А.Н., Кузнецова И.В., Кобалава Ж.Д., Моисеев В.С. Заместительная гормональная и гипотензивная терапия в пери- и постменопаузе у больных с артериальной гипертензией. Акуш гинекол 2004; 6: 10-3.
23. Hernandez Schulman I, Aranda P, Raji L. Surgical menopause increases salt sensitivity of blood pressure. Hypertension 2006; 47: 1168-74.
24. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000; 343: 522-9.
25. Crook D. Postmenopausal hormone replacement therapy, lipoprotein metabolism, and coronary heart disease. J Cardiovasc Pharmacol 1996; 28: 40-5.
26. Davis SR, Dinatale I, Rivera-Woll L, Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. J Endocrinol 2005; 185: 207-22.
27. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Womens Health (Larchmt) 2006; 15: 35-44.
28. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease. Am J Epidemiol 2006; 163: 589-90.
29. Подзолков В.Н., Брагина А.Е., Чурганова Л.Ю. Заместительная гормональная терапия — новое направление в лечении и профилактике кардиоваскулярных нарушений в перименопаузе. РМЖ 1998; 3: 21-3.
30. Tilly-Kiesi M, Lappi M, Puolakka J, et al. Different effects of continuous oestrogen-progestin and transdermal oestrogen with cyclic progestin regimens on low-density lipoprotein subclasses. Eur J Clinical Invest 1996; 26: 1125-33.
31. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе. Климактерий 2009; 1: 8-13.
32. Rosano G. Menopause and cardiovascular disease — the evidence. Abstract book. 12th International Congress on Gynecological Endocrinology; March 2-5, 2006, Florence, Italy, p. 12-3.
33. Cimoncini T, Fu X-D, Caruso A, et al. Drosiprenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Human Reprod 2007; 22(8): 2325-34.

Поступила 28/02-2011

---

## Возможности отечественной фармацевтической промышленности в реализации национального проекта “Здоровье”. Фокус на препараты с доказанной эффективностью. Липтонорм

От компании “Фармстандарт”

### Potential of the Russian pharmaceutical industry in realisation of the National Project “Health”. Focus on medications with evidence-supported effectiveness. Liptonorm

From the Farmstandart company

Главной причиной смертности населения в РФ остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) как основная патология в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последние годы наметилась тенденция к сокращению смертности от ССЗ. Большую роль при этом сыграло повышение доступности препаратов для лечения и профилактики ССЗ, к которым относятся статины.

Статины — высокоэффективные препараты для снижения уровня холестерина (ХС), ведущего фактора риска ССЗ. Статины используются во всем мире уже не первое десятилетие и доказали свое положительное влияние. Снижение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП) только на 1 ммоль/л уменьшает частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у каждого 5-го больного ИБС и спасает от смерти 12 пациентов из 100. В настоящее время лидером назначений является аторвастатин. В РФ еще только каждый третий врач назначает аторвастатин. Известно несколько препаратов из группы (гр.) аторвастатина, доказавших свою эффективность. Липтонорм® — первый отечественный дженерик аторвастатина от лидера российской фарминдустрии — компании Фармстандарт.

Липтонорм® — препарат с большой доказательной базой, который доказал свою терапевтическую эквивалентность в сравнительном исследовании с оригинальным аторвастатином, выполненном под руководством акад. РАМН Оганова Р.Г.

Особое внимание следует обратить на некоторые другие исследования из доказательной базы Липтонорма®. Исследование ВА-БАНК (Поиск оптимальных Вариантов Амбулаторной терапии Больных с Атеросклерозом Нижних Конечностей) было выполнено проф. А.П. Барановым на базе РГМУ, МГУ и МСЧ № 47. Исследование проводили в двух параллельных группах (гр.), сопоставимых по изучаемым параметрам. Первая лечебная гр. в качестве терапии получала в оптимально подобранной дозировке Липтонорм® (10-80 мг/сут.)

и аспирин 125 мг/сут. Вторая, соответственно, только аспирин. Подбор дозы Липтонорма®, в зависимости от достижения целевого уровня ЛНП, производили на 2, 4 и 8 нед. Цель исследования — сравнительная оценка эффективности и безопасности назначения Липтонорма® амбулаторным больным с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОАНК) и первичной дислипидемией (ДЛП). Получены следующие результаты: подавляющее число пациентов (91 %) достигло целевых значений липидного профиля; при этом, в половине случаев — на дозе 10 мг/сут. Липтонорма®. На дозе в 20 мг/сут. количество пациентов, достигших целевых уровней липидов, составило 72 %. Не достигли целевых уровней только 9 %. В гр. пациентов, получающих Липтонорм®, достигнуто достоверное увеличение безболевого и максимальной дистанции ходьбы практически в 2,5 раза. В контрольной гр. отмечена тенденция к увеличению дистанции безболевого и максимальной дистанции ходьбы, однако полученные результаты не были достоверными по сравнению с исходными данными. Таким образом, адекватный подбор дозы Липтонорма® у пациентов с ОАНК и ДЛП позволяет оптимально контролировать параметры липидного обмена. Прием Липтонорма® в течение 6 мес. у пациентов с ОАНК вызывает положительные изменения функционального состояния нижних конечностей в виде увеличения показателей дистанции безболевого и максимальной ходьбы.

Липтонорм® позволяет эффективно воздействовать на воспалительное звено в патогенезе атеросклеротического поражения у пациентов ОАНК, о чем свидетельствует снижение уровней основных маркеров воспаления. Исследование, проведенное под руководством проф. О.Н. Ткачевой на базе ФГУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова”, ставило своей целью изучение использования статинов при лечении пациентов

с артериальной гипертензией (АГ). В I гр. вошли пациенты, которым на фоне подобранной адекватной антигипертензивной терапии (АГТ) назначали аторвастатин (Липтонорм®), в дозе 10 мг/сут. Во II гр. контроля пациенты получали только антигипертензивные препараты (АГП). По окончании исследования в гр. Липтонорма® выявлено достоверное снижение средних уровней общего ХС и ХС ЛНП, уровня С-реактивного белка (СРБ), повышение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). В гр. Липтонорма® отмечено более значимое снижение симпатической составляющей спектра вариабельности сердечного ритма низких частот и значительно более выраженное снижение показателей очень низких частот ритма. Терапия Липтонормом® в дозе 10 мг/сут. у пациентов с АГ без ССО на фоне адекватной АГТ эффективно корректирует липидные нарушения, нормализует нейрогормональную и уменьшает симпатoadреналовую активность, оказывает противовоспалительный эффект.

Учитывая необходимость рассмотрения стоимости лечения через призму фармакоэкономического анализа выгоды от приема препарата, исследование, выполненное проф. С.В. Недогодой, позволило сделать следующие выводы об использовании Липтонорма® у пациентов с метаболичес-

ким синдромом (МС) в реальной клинической практике:

— для достижения целевого уровня липидов у пациентов с МС и высоким риском развития ССО целесообразно использовать Липтонорм® в дозе  $\geq 20$  мг/сут;

— факторами, снижающими вероятность достижения целевого уровня липидов, являются избыточная масса тела и сахарный диабет 2 типа;

— Липтонорм® в дозе  $\geq 20$  мг/сут. в условиях реальной клинической практики способен нормализовать практически все показатели липидного обмена у пациентов с МС и высоким риском развития ССО.

Предпосылками к таким выводам послужили результаты в гр. терапии Липтонормом®: среднесуточная доза в гр. пациентов, достигших целевого уровня, составила 21,2 мг/сут.

Таким образом, учитывая основную причину отказа от необходимого длительного приема статинов - их стоимость, можно сделать вывод - более широкое применение в ежедневной практике российского аторвастатина Липтонорма®, обладающего оптимальным соотношением стоимость/эффективность, поможет улучшить качество и продлить жизнь российским пациентам с ССЗ, а также предотвратить сердечно-сосудистые осложнения.

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины

## РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

11-13 октября 2011 г, г. Москва

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 11-13 октября 2011 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро “Ленинский проспект”.

#### Тематика конгресса

- Совершенствование организации кардиологической службы
- Диспансеризация кардиологических больных
- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) за 1,5-2 месяца до начала Конгресса.

#### Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

**Регистрационный взнос** (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2011г — 1600 руб., с 1 июня до 1 сентября 2011г — 2000 руб, с 1 сентября 2011 г -2400 руб.

**Опубликование тезисов** (одна работа) — 400 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

**От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели всех научных симпозиумов и участники конкурса “Молодых ученых”.**

**ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!**

Зарегистрироваться можно по адресу [registrasiya@gnicpm.ru](mailto:registrasiya@gnicpm.ru)

**Банковские реквизиты:** Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428  
Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

**Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа.** Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2011; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2011.

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы.

**Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.**

#### Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного

набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [tesisi@gnicpm.ru](mailto:tesisi@gnicpm.ru), либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5" или CD диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке "Тема" обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ "ГНИЦ ПМ" Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.**

**ВНИМАНИЕ!** Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

**Пример оформления тезисов:**

**ИНФАРКТ                   МИОКАРДА                   ПРИ  
ИНФЕКЦИОННОМ   ЭНДОКАРДИТЕ** (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий", Москва (точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Загребельному Александру Васильевичу. Тел: 8 916 608 38 39, e-mail: [Azagrebely@gnicpm.ru](mailto:Azagrebely@gnicpm.ru)

## Конкурс молодых ученых

• К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.

• Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.

• Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 12 апреля 2011 г. с пометкой "На конкурс" в 2-х экземплярах следующие документы:

• конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),

• тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),

• сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),

• направление от учреждения,

• рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.scardio.ru> после 20 июля 2011 г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

По вопросам конкурса молодых ученых можете обратиться к Карповой Алле Владимировне.

Тел: (495) 621 8882 раб тел, e-mail: [AKarpova@gnicpm.ru](mailto:AKarpova@gnicpm.ru)

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

– Сателлитные симпозиумы;

– Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

E-mail для заявки на участие в научной программе: [programa@gnicpm.ru](mailto:programa@gnicpm.ru)

E-mail для заявки на участие в выставке: [vistavka@gnicpm.ru](mailto:vistavka@gnicpm.ru)

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах "Спутник", "Салют" и др. По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Шкловской Марии, тел.: +7 (495) 739 39 53, факс: 7 (495) 956-89-34, e-mail: [shklovskaya.maria@intourist.ru](mailto:shklovskaya.maria@intourist.ru)

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ "ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий")

Оргкомитет конгресса кардиологов  
Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов  
Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93  
Тел (495) 627-03-95  
E-mail: [mmamedov@gnicpm.ru](mailto:mmamedov@gnicpm.ru)

**РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА**  
**Российского национального конгресса кардиологов**  
**Москва, 11-13 октября 2011 г.**

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_  
Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_  
Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_  
Место работы \_\_\_\_\_  
Служебный адрес с индексом \_\_\_\_\_ Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_  
Телефон: \_\_\_\_\_ служебный с кодом города \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ домашний с кодом города \_\_\_\_\_  
Факс с кодом города \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_  
Оплата регистрационного взноса: Дата \_\_\_\_\_, № квитанции \_\_\_\_\_  
Просьба поставить в соответствующих квадратах:  
Нуждается ли Вы в гостинице:  да  нет  
Тип номера:  одноместный  одно место в двухместном номере  
Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до **1 сентября 2011г** на электронный адрес: [registrasiya@gnicpm.ru](mailto:registrasiya@gnicpm.ru), или по факсу (495) 624-45-93

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Капустиной Анне Владимировне.  
Тел: (495) 627 0 360 раб тел, e-mail: [Akapustina@gnicpm.ru](mailto:Akapustina@gnicpm.ru)

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации  
Всероссийское научное общество кардиологов  
При поддержке Всероссийской политической партии “Единая Россия”  
Администрации Президента Российской Федерации  
Правительства Кабардино-Балкарской Республики

## КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ КАВКАЗА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

14-15 сентября 2011 г, г. Нальчик

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Конгрессе кардиологов Кавказа с международным участием, который состоится 14-15 сентября 2011 г в г. Нальчик.

#### Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической помощи
- Диспансеризация кардиологических больных
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Полная научная программа размещается на [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) за 3 месяца до начала Конгресса.

В рамках конгресса планируется издание сборника тезисов. Материалы конгресса будут опубликованы в журнале, рекомендованном ВАК РФ.

#### Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов — 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева — 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times — 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки — фамилии и инициалы авторов, с новой строки — учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [Jbalanova@gnicpm.ru](mailto:Jbalanova@gnicpm.ru), либо по почте в конверте на цифровом носителе (дискета 3,5” или СД диск) в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке “Тема” обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: **ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2**)

Тезисы по почте в конверте на цифровом носителе отправлять по адресу: **101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ “ГНИЦ ПМ” Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов Кавказа.**

**ВНИМАНИЕ!** Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

#### Пример оформления тезисов:

**ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ  
ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ** (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.  
ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”, Москва  
(точку не ставить)

По всем вопросам, связанным с приемом тезисов можете обратиться к Балановой Юлие Андреевне. Раб тел (495) 627 0360; моб тел: 8 926 126 76 91, e-mail: [Jbalanova@gnicpm.ru](mailto:Jbalanova@gnicpm.ru)

**ВНИМАНИЕ!** Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 5 апреля 2011 г. Убедительная просьба — заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Опубликование тезисов (одна работа) — 300 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

### Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму.

**ВНИМАНИЕ!** Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

**Банковские реквизиты:** Получатель платежа: Общественная организация “Всероссийское научное общество кардиологов” (ОО “ВНОК”)

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ “МК Банк” г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов Кавказа.

Предусмотрена организация проживания участников в гостиницах ближайших к месту проведения Конгресса. Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

**Адрес Оргкомитета:**

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 261 (ФГУ “ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий”)

Оргкомитет международного конгресса кардиологов Кавказа

Ответственный секретарь — д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел/факс (495) 624-45-93

Тел (495) 627-03-95

E-mail: [mmamedov@gnicpm.ru](mailto:mmamedov@gnicpm.ru)

## РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА Российского национального конгресса кардиологов Нальчик, 14-15 сентября 2011 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия \_\_\_\_\_ Имя \_\_\_\_\_

Отчество \_\_\_\_\_ Должность \_\_\_\_\_

Ученая степень \_\_\_\_\_ Ученое звание \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Служебный адрес с индексом \_\_\_\_\_

Домашний адрес с индексом \_\_\_\_\_

Телефон: \_\_\_\_\_ служебный с кодом города \_\_\_\_\_

домашний с кодом города \_\_\_\_\_

Факс с кодом города \_\_\_\_\_ E-mail \_\_\_\_\_

Оплата регистрационного взноса: Дата \_\_\_\_\_, № квитанции \_\_\_\_\_

Просьба поставить в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице:  да  нет

Тип номера:  одноместный  одно место в двухместном номере

Дата приезда \_\_\_\_\_ Дата отъезда \_\_\_\_\_

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет до 20 августа 2011 г на электронный адрес: [Mkovrigina@gnicpm.ru](mailto:Mkovrigina@gnicpm.ru)

По всем вопросам предварительной регистрации можете обратиться к Ковригиной Марине Николаевне. Тел: (495) 627 0360 раб тел, e-mail: [Mkovrigina@gnicpm.ru](mailto:Mkovrigina@gnicpm.ru)

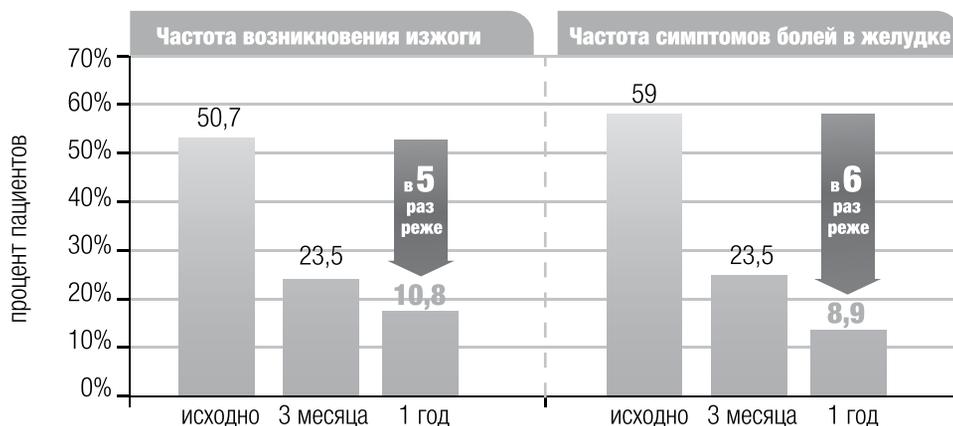


## ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

ФОРМА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ (АСК)	МЫ ДУМАЕМ...	НА САМОМ ДЕЛЕ!
<b>Покрытая кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин® Кардио)</b> 	Нет особых отличий от обычной формы по переносимости	<b>При длительной терапии:</b> <b>на 72%</b> достоверно снижает количество жалоб на изжогу, <b>на 81%</b> уменьшает боли в желудке и устраняет чувство переполнения <sup>1</sup>
Буферная (содержит антациды, например, гидроксид магния)	Антацидный компонент снижает риск язвеногенного действия кислоты на слизистую желудка	Количество антацида в современных буферных формах недостаточны для изменения pH желудочного сока Доза антацида должна быть <b>в 40 раз</b> больше <sup>2</sup> Повреждение слизистой оболочки желудка сопоставимо с применением обычной формы <sup>3</sup>
Обычная	Вызывает раздражение слизистой желудка, диспепсические расстройства	Высокая вероятность раздражения слизистой желудка, особенно у пациентов с факторами риска <sup>4</sup>



### АСПИРИН® КАРДИО в кишечнорастворимой оболочке УЛУЧШАЕТ ПЕРЕНОСИМОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖКТ при переводе с обычной АСК<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). Z Kardiol 2003, 92: 501-21. <sup>2</sup> Dammann HG. Gastrointestinal tolerability profile of low-dose enteric-coated ASA. Gastroenterol Int. 1998, 11:205-16. <sup>3</sup> Petroski D. Endoscopic comparison of three aspirin preparations and placebo. Clin Ther. 1993, 15(2):314-20. <sup>4</sup> Banoub DW, McCloskey WW, Webster W. Risk of gastric injury with enteric- versus nonenteric-coated aspirin. Ann Pharmacother. 2002, 36(1):163-6.

