

Всероссийское научное общество кардиологов

Государственный научно-исследовательский
центр профилактической медицины



КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

№ 4, 2005

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический
рецензируемый
медицинский журнал

Всероссийское Научное Общество
Кардиологов

Государственный научно-
исследовательский центр
профилактической медицины
МЗ и СР России

Адрес редакции:

110990, Москва, Петроверигский пер-к, 10;
тел./факс: (095) 921 00 93; (095) 921 93 02;
e-mail: oganov@onlin.ru

WWW-страница:

www.cardiosite.ru/vnok/ctp-journal

Журнал включен в перечень изданий,
рекомендованных Высшей Аттестационной
Комиссией

Подписной индекс каталога Роспечать: 81197
Подписной индекс Пресса России: 42434

Зарубежная подписка. To enter subscription it is
necessary to address to one of the partners of JSC
«МК-Periodica» in your country or to JSC
«МК-Periodica» directly: Russia, 129110,
Moscow; 39, Gilyarovsky Street,
tel. +7 (095) 681 91 37; 681 97 63
fax. +7 (095) 681 37 98,
e-mail: info@periodicals.ru,
http://www.periodicals.ru

Издатель:

ООО «Силицея-Полиграф»

Адрес издательства:

115478, Москва, а/я 509;
тел. (095) 323 53 88; факс (095) 324 22 34;
e-mail: nauka@rinet.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: раз в два месяца

©КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

CARDIOVASCULAR THERAPY AND PREVENTION

Том 4 4'2005

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

С.А. Шальнова (Москва)

Ответственный секретарь

Д.В. Небиеридзе (Москва)

Члены редколлегии

Ю.И. Бузиашвили (Москва)
Э.Г. Волкова (Челябинск)
А.С. Галявич (Казань)
А.П. Голиков (Москва)
Ю.И. Гринштейн (Красноярск)
А.Д. Деев (Москва)
П.Я. Довгалевский (Саратов)
Л.И. Кательницкая (Ростов-на-Дону)
В.В. Кухарчук (Москва)
А.И. Мартынов (Москва)
С.Ю. Марцевич (Москва)
С.В. Недогода (Волгоград)
Л.И. Ольбинская (Москва)
Г.И. Симонова (Новосибирск)
И.Г. Фомина (Москва)
И.Е. Чазов (Москва)
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

А.А. Суханов (Москва)

Содержание

Передовая статья

Марцевич С.Ю.
Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций

Оригинальные работы

Артериальная гипертензия

Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д., Кутышенко Н.П., Оганов Р.Г.

Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии

Остроумова О.Д., Ролик Н.А., Ищенко К.А.

Артериальная гипертензия и первичная профилактика инсульта

Кириченко Л.Л., Шарандак А.П., Цека

О.С., Королев А.П., Вострякова О.В., Вашева Ж.И., Бабич Ю.А.

Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией

Чесникова А.И., Стешина Т.Э., Терентьев В.П.

Оценка эффективности применения амлодипина для лечения артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких

Ишемическая болезнь сердца

Никитин Ю.П., Воевода М.И., Максимов В.Н., Лисиченко О.В., Малютина С.К., Гафаров В.В.

Связь семейного анамнеза и ишемической болезни сердца в популяции города Новосибирска (программа ВОЗ MONICA)

Семенова Ю.Э., Алимова Е.В., Дмитриева Н.А., Козырева М.П., Коняхина И.П., Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю.

Оптимизация назначения антиангинальных препаратов: рандомизированное, сравнительное изучение изосорбида-5-мононитрата продленного действия в сравнении с изосорбида динитратом у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Соколова С.О., Мазаев В.П., Шиман И.Г., Попов Ю.М., Рязанова С.В., Кузнецова Г.В.

Влияние клинических и ангиографических факторов на отдаленные результаты стентирования коронарных артерий.

Инфаркт миокарда

Терещенко С.Н., Джагани Н.А.

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных острым инфарктом миокарда

Contents

Leading article

- 4 Martsevich S.Yu.
Beta-adrenoblockers: treatment principles in international clinical guidelines

Original articles

Arterial hypertension

- 10 Shalnova S.A., Martsevich S.Yu., Deev A.D., Kutishenko N.P., Oganov R.G.
PROLOG Study: decreasing cardiovascular disease risk in hypertensive patients by antihypertensive therapy
- 16 Ostromova O.D., Rolik N.L., Ishchenko K.A.
Arterial hypertension and stroke primary prevention
- 21 Kirichenko L.L., Sharandak A.P., Tseka O.S., Korolev A.P., Vostryakova O.V., Vasheva Zh.I., Babich Yu.A.
Vascular and platelet hemostasis and microcirculation in arterial hypertension patients
- 29 Chesnikova A.I., Steshina T.E., Terentyev V.P.
Amlodipine efficacy in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease

Ishemic heart disease

- 37 Nikitin Yu.P., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Lisichenko O.V., Malyutina C.K., Gafarov V.V.
Family history and coronary heart disease in Novosibirsk City population (Program WHO-MONICA)
- 41 Semenova Yu.E., Alimova E.V., Dmitrieva N.A., Kozyreva M.P., Konyakhina I.P., Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu.
Optimized antianginal therapy: a randomized, comparative study of long-acting isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate in patients with coronary heart disease and stable effort angina.
- 46 Sokolova S.O., Mazaev V.P., Shiman I.G., Popov Yu.M., Ryazanova S.V., Kuznetsova G.V.
Clinical and angiography factors influencing long-term coronary stenting results.

Myocardial infarction

- 55 Tereshchenko S.N., Dzbaiani N.A.
ACE inhibitors in patients with acute myocardial infarction

Эндокардиты

Дёмин А. А.

Профилактика и лечение инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов

Аритмии

Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В., Абрамова А.А.

Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации

Ветлужский А.В., Фомина И.Г.

Современные принципы диагностики и лечения пароксизмальных наджелудочковых тахикардий

Метаболический синдром

Мычка В.Б., Чазова И.Е., Горностаев В.В., Сергиенко В.Б.

Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом

Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С.

Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма

Обзоры литературы

Аронов Д.М.

Одновременное ингибирование всасывания и синтеза холестерина при сочетанном применении эзетимиба и симвастатина

Перова Н.В.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии

Дупляков Д.В.

Антитромбоцитарная терапия и риск желудочно-кишечных кровотечений

Барышников Г.А.

Место ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Endocarditis

60 Demin A.A.

Prevention and treatment of infectious endocarditis – evidence-based medicine approach in the European Society of Cardiology's Guidelines.

Cardiac arrhythmia

66 Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetluzhsky A.V., Abramova A.A.

Propafenone in restoring sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation. PROMETHEY – an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation

70 Vetluzhsky A.V., Fomina I.G.

Paroxysmal supraventricular tachycardias: modern principles of diagnostics and treatment

Metabolic syndrome

79 Mychka V.B., Chazova I.E., Gornostaev V.V., Sergienko V.B.

Obesity pharmaceutical correction in metabolic syndrome patients

85 Anichkov D.A., Shostak N.A., Kotlyarova L.A., Ivanov D.S.

Autonomous dysfunction in patients with metabolic syndrome: heart rate variability study

Review articles

91 Aronov D.M.

Simultaneous inhibition of cholesterol absorption and synthesis in combined therapy with ezetimibe and simvastatin

101 Perova N.V.

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiology

108 Duplyakov D.V.

Antiplatelet treatment and gastro-intestinal hemorrhage risk

116 Baryshnikova G.A.

ACE inhibitor cilazapril: its place in cardiovascular diseases treatment.

Бета-адреноблокаторы. Принципы терапии в свете международных рекомендаций

С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Beta-adrenoblockers: treatment principles in international clinical guidelines

S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

В статье приводятся данные об эффективности бета-блокаторов в кардиологии, полученные в крупных, рандомизированных исследованиях и сформулированные на основании этих данных рекомендации по их клиническому использованию.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, бета-блокаторы, принципы терапии.

The article contains data on beta-blocker efficacy in cardiology – the results of large, randomized clinical trials, and evidence-based clinical guidelines on beta-blocker therapy.

Key words: Cardiovascular disease, beta-blockers, treatment principles.

Блокаторы β -адренергических рецепторов, или β -адреноблокаторы, или β -блокаторы (ББ) – группа препаратов, основным свойством которых является способность обратимо блокировать β -адренергические рецепторы. Они используются в клинике с начала 60-х годов прошлого века, их значимость для медицины оказалась столь велика, что в 1988г ученые, принимавшие участие в создании ББ, были награждены Нобелевской премией.

Классификация ББ

ББ – достаточно неоднородная группа препаратов. Несмотря на общую для всех ББ способность блокировать β -адренорецепторы, у этих препаратов имеются достаточно существенные различия. В первую очередь это так называемая селективность действия ББ на β -адренорецепторы разных типов. Существует два основных типа β -адренорецепторов – β_1 - и β_2 -адренорецепторы. Часть ББ действует в одинаковой степени на β -адренорецепторы обоих

типов и называются неселективными (классический представитель – пропранолол). Другие ББ влияют в большей степени на β_1 -адренорецепторы и называются селективными (биспролол, метопролол, атенолол и др.). Селективность действия ББ может быть выражена в различной степени, почти всегда она уменьшается или даже исчезает с увеличением дозы.

Селективность действия ББ значительно расширяет возможности их применения при сопутствующих заболеваниях и уменьшает риск появления некоторых побочных эффектов. Селективные ББ с меньшей вероятностью могут вызывать бронхоспастические явления, поскольку β_2 -адренорецепторы расположены в основном в легких; блокада этих рецепторов вызывает усиление тонуса бронхов.

В зависимости от растворимости в жирах ББ делятся на липофильные (биспролол, метопролол, пропранолол, окспренолол, ацебутолол, карведилол) и гидрофильные (тимолол, соталол, атенолол).

Ранее проводились параллели между этими свойствами ББ, их эффективностью и способностью оказывать побочное действие, в первую очередь на центральную нервную систему. Однако результаты недавно выполненных исследований, в частности мета-анализа данных наблюдения за 35 тыс. больных, лечившихся ББ после инфаркта миокарда (ИМ), не подтвердили никакой зависимости между способностью того или иного ББ растворяться в жирах и оказывать побочные действия [1].

ББ различаются между собой по продолжительности действия, о которой можно косвенно судить по периоду полувыведения. При этом ни в коем случае нельзя считать период полувыведения равным длительности действия препарата! Ряд ББ обладает столь длительным эффектом, что их можно принимать 1 раз в сутки (бисопролол, бетаксол, надолол). Для некоторых ББ, в первую очередь для метопролола, созданы специальные лекарственные формы, позволяющие существенно пролонгировать их действие и обеспечить более равномерный эффект.

Применение в клинике

ББ оказывают выраженное антиангинальное действие, и поэтому с начала 60-х годов XX века их используют для лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих стенокардией напряжения. Назначение ББ позволяет уменьшать количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитроглицерина, улучшать переносимость физической нагрузки и снижать выраженность ишемии миокарда при ней. Антиангинальное свойство ББ в целом сопоставимо с таковым у нитратов и антагонистов кальция (АК). Вместе с этими классами препаратов ББ входят в группу основных антиангинальных средств [2]. Антиангинальное действие ББ было продемонстрировано в ряде крупных, контролируемых исследований. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [3] было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия.

Опыт применения ББ у больных ИБС показал, что действие этих препаратов не исчерпывается симптоматическим эффектом, они оказались способными улучшать прогноз жизни у определенных категорий больных. В первую очередь такое действие было продемонстрировано у больных, перенесших ИМ. В исследовании ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) с участием 3837 больных, перенесших острый ИМ, пропранолол назначали в разовой дозе 60-80 мг, которую принимали 3 раза в день [4]. Это исследование продемонстрировало, что применение пропранолола в течение 25 месяцев снизило общую смертность на 28%. Суммарный

анализ 5 исследований у больных, перенесших ИМ, в которых в качестве ББ использовали метопролол, показал, что вероятность смерти среди больных, не получавших ББ, составила 97 на 1 тыс. больных, а вероятность смерти среди больных, лечившихся ББ, — 78,3 на 1 тыс. пациентов.

Способность ББ снижать систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) позволяет эффективно использовать эти препараты для лечения артериальной гипертензии (АГ). Это было доказано в ряде сравнительных, рандомизированных исследований. Например, известное исследование MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives) показало, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с ДАД 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет давало достоверно более существенное снижение общей смертности, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертности от ИБС и смертности от инсульта, чем лечение диуретиками [5].

ББ оказывают также антиаритмическое действие и используются для лечения различных видов нарушений ритма. ББ составляют отдельный — II класс антиаритмических препаратов, используемых для лечения аритмий, как желудочкового, так и наджелудочкового генеза. Ранее благоприятное действие ББ у больных, перенесших ИМ, связывали именно с антиаритмическим эффектом этих препаратов. Однако впоследствии стало ясно, что позитивный эффект ББ не исчерпывается их влиянием на желудочковую экстрасистолию. Одновременно стало понятно, что не желудочковая экстрасистолия является предвестником внезапной смерти (ВС).

ББ как антиаритмические препараты используют для предупреждения пароксизмов мерцания предсердий. Ранее считали, что эффективность ББ в этом плане уступает классическим антиаритмическим медикаментам (I и III классов). Однако недавно проведенное исследование продемонстрировало одинаковое действие бисопролола (5 мг/сут.) и соталола — ББ, относящегося к III классу антиаритмических препаратов, (160 мг/сут.) в отношении способности сохранять синусовый ритм у больных с пароксизмами мерцания предсердий, при этом бисопролол существенно реже давал побочные эффекты, чем соталол [6].

В последнее время ББ стали с успехом использовать для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (СН). Присоединение ББ к стандартной терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретиками не только вполне безопасно, но и значительно улучшает состояние больных. В ряде исследований было показано, что ББ у таких больных уменьшают выраженность СН и существенно улучшают сократимость миокарда. В исследовании MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure) включали больных с фрак-

цией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <25% [7]. По данным этого исследования, добавление к терапии метопролола статистически значимо снижало общую смертность, риск ВС и смерти вследствие прогрессирования СН. В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) было продемонстрировано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН (III – IV функциональных классов согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца – NYHA) значительно снижало общую смертность больных; она составила 11,8% при добавлении бисопролола и 17,3% при добавлении плацебо, причем положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности СН и ее этиологии [8].

Назначение ББ может существенно улучшить прогноз жизни больных, которым выполняются те или иные операции на сердце или сосудах. Было показано, что назначение бисопролола во время и после таких вмешательств достоверно уменьшало вероятность смерти от любых причин и нефатального ИМ у тех больных, у которых имелся высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [9].

Принципы терапии ББ

Несмотря на очевидную необходимость назначения ББ в самых разнообразных клинических ситуациях, врачи не очень охотно используют эти препараты. К сожалению, они назначаются далеко не всегда даже в тех случаях, когда врач обязан их применить. Этот факт был доказан в ряде специальных исследований. Viskin S, et al. 1995 [10], оценивая лечение 606 больных, перенесших ИМ и не имевших противопоказаний к назначению ББ, в 4 университетских клиниках Запады отметили, что реально ББ получали лишь 58% больных, при этом лишь 11% использовали ББ в дозах, считающихся эффективными [10]. В определенной степени это происходит из-за боязни развития побочных эффектов. Поэтому очень важно иметь ББ, обладающие улучшенной переносимостью и удобством применения.

Принципы назначения ББ достаточно четко сформулированы в ряде международных и национальных рекомендаций по лечению тех или иных ССЗ [2,11]. Важно, что летом 2004г Европейским обществом кардиологов был опубликован специальный документ – рекомендации по использованию ББ, обобщивший накопленный опыт использования этих препаратов и достаточно четко формулирующий принципы их назначения в реальной клинической практике [12].

Ниже изложены основные принципы использования ББ, сформулированные на основе упоминавшихся выше документов.

ИБС. Стабильная стенокардия напряжения. ББ являются обязательным компонентом терапии таких больных, если только нет противопоказа-

ний к их назначению. При назначении ББ должна достигаться отчетливая блокада β -адренорецепторов, о которой можно судить по уменьшению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в состоянии покоя. Показано, что оптимальной ЧСС при лечении ББ служит 55-60 в мин. В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов по лечению стабильной стенокардии напряжения отмечается, что у больных тяжелой стенокардией при назначении ББ можно добиваться ЧСС < 50 в мин, при условии, что «такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений, и что при этом не развивается блокада» [2].

Известно, что доза ББ, вызывающая значимый эффект блокады β -адренорецепторов, может существенно отличаться у разных больных. Поэтому врачам следует рекомендовать лечить больных не фиксированными дозами ББ, а теми, которые вызывают выраженный эффект блокады β -адренорецепторов. Следует помнить также, что у больных без СН ББ можно сразу назначать в тех дозах, которые в среднем эффективны у большинства пациентов, а затем, в зависимости от реакции на эту дозу, повышать или уменьшать ее.

Четких приоритетов при выборе конкретного ББ у больных стабильной стенокардией напряжения нет. По-видимому, основными доводами, кроме способности уменьшать ЧСС, в пользу того или иного ББ служат его хорошая переносимость и возможность назначения 1 раз в сутки. Таким требованиям в настоящее время отвечают селективные ББ, способные поддерживать эффект в течение не менее 24 ч. Одним из таких препаратов является бисопролол (название оригинального препарата – Конкор[®], производство Мерк КГаА, Германия для Никомед, Норвегия).

Острый ИМ. Как следует из международных рекомендаций, «во время острой фазы ИМ назначение ББ per os показано всем больным без противопоказаний к их приему» [12]. В ряде случаев, а именно при упорных ангинозных болях, не поддающихся действию наркотиков, при повторных эпизодах ишемии миокарда, неконтролируемой АГ, тахикардии, аритмиях ББ назначают внутривенно (в/в). К сожалению, в России выбор ББ для в/в введения резко ограничен: практически единственным зарегистрированным препаратом является пропранолол.

Вторичная профилактика после перенесенного ИМ. ББ, принимаемые внутрь, также являются обязательным компонентом терапии таких больных (при отсутствии противопоказаний). Важно, что благоприятное влияние на прогноз жизни подобных больных доказано не для всех ББ. Препаратами выбора являются пропранолол, метопролол, тимолол, ацебутолол и карведилол. Напротив, для атенолола, окспренолола и альпренолола доказательств благоприятного влияния на прогноз жизни

не существует, поэтому эти препараты не следует использовать с целью вторичной профилактики осложнений ИМ [12].

Артериальная гипертензия. ББ входят в список основных групп антигипертензивных препаратов. По способности снижать САД и ДАД они, по крайней мере, не уступают препаратам других классов: диуретикам, ИАПФ, АК, антагонистам рецепторов ангиотензина. Существуют дополнительные показания, которые должны склонить врача сделать выбор в пользу ББ. Согласно Рекомендациям по лечению АГ Европейского общества кардиологов, такими дополнительными показаниями к назначению ББ являются наличие стенокардии, перенесенный ИМ, застойная СН, тахиаритмии. ББ возможно назначать также при АГ у беременных; в этих случаях речь идет только о селективных ББ [11].

Ни одна из существующих рекомендаций не выделяют каких-то отдельных ББ, которым следует отдавать предпочтение при АГ. Однако поскольку медикаментозное лечение АГ должно осуществляться регулярно и длительно, лекарственные препараты, назначаемые с этой целью, должны быть удобными в применении и хорошо переноситься больными. Удобство применения в первую очередь заключается в возможности принимать лекарство 1 раз в сутки. Было проведено специальное исследование, в котором врачи оценивали значимость тех или иных свойств лекарства при его длительном назначении. Большинство врачей (> 30%) на первое место поставило удобство приема препарата, считая это свойство более важным, чем улучшенные эффективность и переносимость по сравнению с традиционными препаратами [13].

Сердечная недостаточность. Влияние ББ на смертность больных с хронической СН оказалось столь выраженным, что теперь эти препараты считают обязательными для лечения таких пациентов, если только к ним нет противопоказаний. ББ добавляют к стандартной терапии (в первую очередь ИАПФ, диуретикам) после стабилизации состояния таких больных. В настоящее время высказывается точка зрения, что ББ при СН можно назначать и до того, как начата терапия ИАПФ. Правильность такого суждения станет очевидной лишь после получения результатов крупных контролируемых исследований, прежде всего исследования CIBIS-III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III), в котором в качестве ББ используют бисопролол.

В исследованиях по лечению хронической СН использовали лишь 4 ББ: метопролол, бисопролол, карведилол и буциндолол. Последний в России до сих пор не зарегистрирован. Поэтому на практике у таких больных следует пользоваться лишь 3-мя первыми препаратами – метопрололом (только в виде лекарственной формы пролонгированного действия – метопролол CR/XL, а не обычных таблеток метопролола тартрата), бисопрололом и карведилолом. Следует отметить также, что дозы ББ, обеспечивавшие благоприятный эффект у больных с СН, были достаточно высокими. Однако при СН во всех случаях начинать лечение ББ следует с минимальных доз и лишь затем, убедившись в отсутствии побочных эффектов, постепенно их увеличивать. Целевой дозой при этом должна служить та доза того или иного ББ, эффективность которой была доказана в крупных, рандомизированных исследованиях (таблица 1) [12].

Нарушения ритма сердца. ББ эффективны для предупреждения эпизодов различных видов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. С этой целью используют пропранолол, атенолол, надолол, соталол), однако их не рекомендуют назначать для профилактики эпизодов пароксизмальной тахикардии у больных с синдромом WPW, поскольку ББ могут улучшать проведение по добавочному пути, за счет этого резко увеличить частоту сокращений желудочков и вызвать серьезные побочные явления, в первую очередь тяжелую гипотонию и остановку сердца.

ББ способны предотвращать пароксизмы мерцания предсердий, их с успехом используют также для контроля за ритмом сердца у больных с постоянной формой мерцательной аритмии. ББ весьма эффективны при лечении желудочковых нарушений ритма, в т.ч. эпизодов желудочковой тахикардии. Доказана возможность ББ предотвращать ВС, в связи с этим их назначение является обязательным у больных с высоким риском этого осложнения [12].

Возможность комбинации ББ с другими препаратами

ББ совместимы с большинством лекарственных средств, используемых в кардиологии. У больных со стенокардией ББ хорошо сочетаются с нитратами и нивелируют их способность увеличивать ЧСС. Оправданно сочетание ББ и дигидропиридиновых АК, т.к. при этом, во-первых, наблюдается взаимное

Таблица 1

Дозы ББ, назначаемые больным с СН

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол	1,25 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
Карведилол	3,125 мг 2 раза в сутки	25-50 мг 2 раза в сутки
Метопролол CR/XL	12,5 – 25 мг 1 раз в сутки	200 мг 1 раз в сутки

усиление эффекта, во-вторых, ослабляются побочные эффекты каждого из препаратов [14]. Одновременное использование ББ и недигидропиридиновых АК, напротив, как правило, нежелательно, хотя в принципе и возможно, поскольку при таком сочетании наблюдается взаимное усиление побочных эффектов – в частности, увеличивается отрицательное инотропное действие.

ББ хорошо сочетаются с диуретиками любого механизма действия, эта комбинация эффективна при лечении АГ. Весьма эффективной и безопасной оказалась комбинация бисопролола и небольшой дозы гидрохлоротиазида. Существует мнение о том, что одновременное назначение ББ и ИАПФ нежелательно, однако оно не подкреплено реальными фактами; напротив, в ряде исследований такие комбинации использовались.

Противопоказания к назначению ББ

Существует ряд состояний, когда применение ББ невозможно или нежелательно. Все ББ нельзя назначать больным бронхиальной астмой, с синдромом слабости синусового узла, выраженной атриовентрикулярной блокадой (2 степени и выше), выраженной синусовой брадикардией (при ЧСС < 50 в мин).

С осторожностью следует использовать ББ у больных с obstructивными заболеваниями легких, а также при нарушениях периферического кровообращения. В этих случаях безусловное преимущество следует отдавать высокоселективным ББ. ББ не назначают при нестабильной хронической СН; после ее коррекции прием ББ, напротив, считается показанным (см. выше).

Существовало мнение, что применение ББ нежелательно при сахарном диабете (СД), однако после проведения исследования UK PDS (U.K. Prospective Diabetes Study Group) стало очевидно, что ББ при СД 2 типа не только совершенно безопасны, но и не уступают по эффективности обычно назначаемыми в этих случаях ИАПФ [15]. Определенную осторожность следует соблюдать лишь при приеме ББ больным с инсулин-зависимым СД.

Если у больного присутствуют прямые показания к назначению ББ (например, перенесенный ИМ), но они не могут быть применены вследствие наличия противопоказаний, то вместо ББ используют уменьшающие пульс АК – верапамил или дилтиазем. Эти препараты по свойствам несколько напоминают ББ.

Побочные действия ББ

ББ нередко дают побочные эффекты. В литературе, однако, по поводу того, какие именно побочные влияния характерны для ББ, и как часто они встречаются, существуют определенные противоречия. Поводом для них иногда служат исследования, методический уровень которых недостаточен для суждения о специфичности и частоте распространения тех или иных побочных явлений.

Об истинной частоте таких побочных эффектов ББ, как сексуальная дисфункция, усталость, депрессия дает представление выполненный недавно мета-анализ [1]. В него включили 15 крупных исследований, отвечавших строгим методическим требованиям, в которых участвовали в общей сложности > 35 тыс. больных. Оказалось, что назначение ББ достоверно не влияло на ежегодный риск появления симптомов депрессии. ББ вызывали незначительное, но статистически достоверное, увеличение риска появления усталости (18 на 1 тыс. пролеченных больных в год, что эквивалентно 1 дополнительному случаю усталости на 57 пролеченных больных в год). Аналогично, ББ приводили к небольшому, но статистически достоверному увеличению частоты сексуальной дисфункции (5 на 1 тыс. пролеченных больных в год, что эквивалентно 1 дополнительному случаю на 199 пролеченных больных в год). В этом же исследовании было показано, что селективные ББ существенно реже обладают побочными эффектами в сравнении с неселективными.

Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что ББ являются весьма эффективными препаратами при самых разнообразных ССЗ, в ряде случаев они могут принципиально изменить судьбу больного, предотвратить тяжелые осложнения и за счет этого продлить его жизнь. Столь же очевидно и то, что ББ на сегодняшний день недостаточно используются практичными врачами, соответственно больные не получают от назначенного лечения тех преимуществ, которые могла бы им дать современная терапия. Знакомство с международными рекомендациями, основанными на тщательном анализе данных доказательной медицины, возможно, способно улучшить положение.

Литература

1. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. β -Blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002; 288: 351-7.
2. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC* 2003; 41: 159-68.
3. von Amim T, TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. *JACC* 1995; 25: 231-8.
4. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
5. Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from MAPHY study. *Hypertension* 1991; 17: 570-88.
6. Plevan A, Lehmann G, Ndrepepa G, et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation. Sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001; 22: 1504-10.
7. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/HL in chronic heart failure: metoprolol CR/HL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
8. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
9. Poldermans D, Boersma E, Bax J, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
10. Viskin S, Kitzis I, Lev E, et al. Treatment with beta-adrenergic blocking agents after myocardial infarction: from randomized trials to clinical practice. *JACC* 1995; 25: 1327-32.
11. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
12. Task Force Members, Lopez-Sendon J, Swedberg K, et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
13. Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina A, et al. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. *J Hypertens* 2000; 18: 1691-9.
14. Марцевич С.Ю. Лечение артериальной гипертензии дигидропиридиновыми антагонистами кальция в виде монотерапии и в комбинации с бета-адреноблокаторами. *РКЖ* 2002; 3(35): 72-5.
15. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type II diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.

Поступила 07/07-2005

Исследование ПРОЛОГ: снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией под влиянием антигипертензивной терапии

С.А.Шальнова, С.Ю.Марцевич, А.Д.Деев, Н.П.Кутишенко, Р.Г.Оганов от имени участников исследования программы ПРОЛОГ

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава, Москва, Россия

PROLOG Study: decreasing cardiovascular disease risk in hypertensive patients by antihypertensive therapy

S.A. Shalnova, S.Yu. Martsevich, A.D. Deev, N.P. Kutishenko, R.G. Oganov; on behalf of the PROLOG

Study Working Group. State Research Center for Preventive Medicine, Moscow

Цель. Доказать преимущества длительной, контролируемой терапии артериальной гипертонии (АГ) в сравнении с обычным стандартным лечением, назначаемым в реальной клинической практике больным мягкой и умеренной АГ (МАГ и УАГ).

Материал и методы. Исследование было многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным и проводилось в двух параллельных группах пациентов с МАГ и УАГ. Одна группа пациентов (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ, основанную на ингибиторе ангиотензин-превращающего фермента – спираприле, а другая (контрольная группа) продолжала прием обычной стандартной антигипертензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения. Длительность исследования – 1 год.

Результаты. Всего в исследование ПРОЛОГ были включены 1742 больных, из них 854 вошли в основную группу, 888 – в контрольную. Полностью завершили исследование 1522 пациента. Мужчин было 651 (37,6%), женщин – 1081 (62,4%). В обеих группах отмечалось существенное снижение АД, однако во все сроки наблюдения различия между систолическим артериальным давлением (САД) и диастолическим АД (ДАД) в основной и контрольной группах были высокодостоверны.

Целевые величины АД – САД \leq 140 мм рт.ст., ДАД \leq 90 мм рт.ст. существенно чаще регистрировались у больных основной группы, чем контрольной - 69,4% vs 39,3% соответственно, через 3 месяца и 83,6% VS 66,9% соответственно через 12 месяцев лечения.

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний отмечается в основной, и в контрольной группах. К концу исследования наблюдалось высоко достоверное различие между группами: снижение риска в группе активной терапии, основанной на спираприле, до 33%, 22% – в группе контроля.

Заключение. Более значительное снижение САД и ДАД и частое достижение целевых уровней АД в результате контролируемой ступенчатой терапии АГ в основной группе предполагает и лучшее влияние на прогноз жизни больных по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования ПРОЛОГ продемонстрировали снижение сердечно-сосудистого риска в обеих группах, однако в группе ступенчатой терапии АГ, основанной на спираприле, это снижение было на 50% больше, чем в контрольной.

Ключевые слова: артериальная гипертония, риск, рандомизированное, клиническое исследование.

Aim. To prove the benefits of long-term controlled antihypertensive therapy in patients with mild to moderate arterial hypertension (MiAH, MoAH), comparing to standard treatment in real-world clinical settings.

Material and methods. The study was a multi-center, randomized, comparative, prospective clinical trial in two parallel groups of MiAH and MoAH patients. The first group (intervention group, IG) received strictly regulated, step-wise AH treatment, including ACE inhibitor spirapril. The second group (control group, CG) continued standard antihypertensive treatment, administered earlier by the observing physician. The study lasted up to one year.

Results. In total, PROLOG study included 1742 patients: 854 in IG, and 888 in CG. The follow-up was completed for 1522 participants. There were 651 males (37.6%), and 1081 females (62.4%). Blood pressure (BP) substantially decreased in both groups, but during the whole follow-up period, the inter-group differences in systolic and diastolic BP (SBP, DBP) were statistically significant. Target BP levels (SBP <140 mm Hg, DBP <90 mm Hg) were registered more often in IG: 69.4% vs 39.3% in CG after 3 months, and 83.6% vs 66.9%, respectively, after 12 months. By the end of the study, cardiovascular risk reduction was observed in both groups, but was more prominent in IG: 33% vs 22%, respectively.

Conclusion. More effective SBP and DBP decrease, as well as BP target level achievement, due to controlled step-wise AH treatment in IG implicated greater improvement in life prognosis, comparing to CG. PROLOG results demonstrated cardiovascular risk reduction for both groups, but in IG it was greater by 50% than in CG.

Key words: Arterial hypertension, risk, randomized clinical trial.

Введение.

Артериальная гипертония (АГ), будучи одним из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) не только в России, но за рубежом, является важнейшим фактором, который существенно ухудшает прогноз жизни пациентов [1]. Результаты многих клинических исследований показали, что адекватное лечение АГ приводит к снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных [2].

Полученные данные недвусмысленно свидетельствуют о том, то основным условием успешного влияния на исходы АГ является достижение так называемых «целевых уровней» АД, которые составляют для всех больных АГ <140/90 мм рт. ст., а для отдельных категорий и более низкие значения [3, 4]. Вместе с тем не секрет, что на практике значительная часть больных АГ либо не получает никакого лечения, либо использует неадекватную терапию и, соответственно, не достигает целевых уровней АД. Проблема эта не нова и трудна не только для России, но и для других стран. Однако различия в числе эффективно леченых больных АГ в разных странах сильно выражены. В России в настоящее время адекватную медикаментозную терапию АГ получает не более 7,5% мужчин и 17,5% женщин, т.е. 12% всех больных АГ [5]. В США этот показатель в 2000г составил 34% [3].

Проведение в России исследований, демонстрирующих возможность адекватного лечения АГ, использующих современные и доступные антигипертензивные препараты, назначаемые по ступенчатой схеме для достижения целевых

значений АД, при одновременном контроле за безопасностью проводимой терапии, представляется крайне актуальным.

К числу таких исследований относится исследование ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений артериальной Гипертонии), цель которого – доказать преимущества длительной контролируемой терапии АГ в сравнении с обычным стандартным лечением, назначаемым в поликлинике пациентам с мягкой и умеренной АГ (МАГ и УАГ).

Материал и методы

Протокол исследования ПРОЛОГ был одобрен Независимым этическим комитетом ГНИЦ ПМ. Каждый больной давал письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Данная работа является многоцентровым, рандомизированным, сравнительным, проспективным исследованием в двух параллельных группах больных МАГ и УАГ. Одна группа пациентов (группа вмешательства) получала строго регламентированную ступенчатую терапию АГ, а другая (контрольная группа) продолжала прием обычной стандартной антигипертензивной терапии, назначенной врачом поликлиники или другого лечебного учреждения.

Критерии включения:

- амбулаторные больные, находящиеся на диспансерном учете в поликлинике, МСЧ или другом медицинском учреждении по причине АГ I-II степеней (МАГ и УАГ) согласно классификации ВНОК 2004;
- мужчины и женщины > 18 лет;
- систолическое АД (САД) (САД) \geq 140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) \geq 90 мм рт.ст., зарегистрированные при двух последовательных визитах к врачу;
- отсутствие антигипертензивной терапии, нерегулярная антигипертензивная терапия или лечение неадекватными дозами по крайней мере в течение 4 недель до включения в исследование;

- регулярная антигипертензивная терапия (регулярный прием не более одного антигипертензивного препарата любой группы);
- наличие информированного письменного согласия пациента на участие в исследовании.

Критериями исключения служили:

- тяжелая АГ, САД ≥ 180 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 110 мм рт.ст.;
- вторичные АГ любой этиологии;
- АГ, резистентная к терапии диуретиками и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента ИАПФ (на основании анамнеза);
- наличие в анамнезе перенесенного инсульта или инфаркта миокарда любой давности;
- ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения;
- тяжелые сопутствующие заболевания, требующие регулярного приема препаратов, способных повлиять на уровень АД;
- сердечная недостаточность любого функционального класса; (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA)
- сахарный диабет I типа (СД-1), некомпенсированный СД II типа (СД-2);
- гемодинамически значимые пороки сердца;
- прием более одного антигипертензивного препарата (регулярная, комбинированная антигипертензивная терапия)
- нарушения ритма сердца, требующие постоянного приема любых антиаритмических препаратов (включая β -адреноблокаторы и антагонисты кальция в качестве антиаритмических препаратов);
- диагностированные нарушения функции печени и почек;
- известная повышенная чувствительность к препаратам из группы ИАПФ или их непереносимость;
- отсутствие эффективной контрацепции или возможная беременность у женщин детородного возраста;
- беременность или период лактации;
- вероятность невыполнения расписания визитов по любой причине;
- вероятность угрозы здоровью больного в ходе исследования (по мнению исследователя).

Протокол исследования. После короткого контрольного периода продолжительностью примерно в 1 неделю, в течение которого все больные продолжали принимать ранее назначенную антигипертензивную терапию, проводилась рандомизация (централизованно для всех центров по телефону): больные случайным образом определялись либо в основную, либо в контрольную группы. Больным,

рандомизированным в основную группу, назначался спираприл (Квадроприл® ПЛИВА, Хорватия) в дозе 6 мг. Больные, рандомизированные в контрольную группу, продолжали без какой-либо коррекции принимать антигипертензивную терапию, назначенную ранее в поликлинике или другом медицинском учреждении.

Контрольные визиты в обеих группах проводились через 3, 6, 9 и 12 месяцев после рандомизации. Лечение больных контрольной группы в течение всего периода наблюдения осуществлялось в соответствии с назначениями лечащего врача поликлиники. В основной группе, начавшей лечение со спираприла, был предусмотрен перевод больного на комбинированное лечение, если не достигался целевой уровень АД, (САД ≤ 140 мм рт.ст., и/или ДАД ≤ 90 мм рт.ст.): добавление гидрохлоротиазида, его доза могла титроваться от 12,5 до 25 мг в сутки на любом контрольном визите, а при недостаточном эффекте, и β -адреноблокатора (атенолола).

Статистическая обработка. Полученные результаты оценивали с помощью системы статистического анализа (SAS). Использовали как стандартные методы описательной статистики – вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, так и известные критерии значимости – χ^2 , t-критерий Стьюдента, а также дисперсионный анализ (ANOVA).

Результаты

Всего в исследовании ПРОЛОГ были рандомизированы 1742 больных, из них 854 вошли в основную группу, 888 – в контрольную. Выбыли из исследования по различным причинам 220 больных, полностью завершили исследование 1522 человека. Мужчин было 651 (37,6%), женщин – 1081 (62,4%). Характеристика двух групп больных после рандомизации представлена в таблице 1. По полу, продолжительности заболевания между двумя группами не было существенных различий. Однако исходные цифры АД были статистически значимо выше в основной группе. При анализе причин несбалансированности групп по этим показателям, оказалось, что в некоторых центрах не всегда соблюдалась процедура рандомизации. Тем не менее, сочли возможным представить результаты исследования без дополнительной коррекции полученных данных.

Таблица 1

Характеристика двух групп больных после рандомизации

Показатель	Контрольная группа (n=888)	Основная группа (n=854)
Возраст (лет)	53,7 \pm 0,5	54,8* \pm 0,5
Отношение окружности талия/бедра	88,2 \pm 0,4	88,7 \pm 0,4
САД, мм рт.ст.	154,9 \pm 0,4	157,6* \pm 0,4
ДАД, мм рт.ст.	94,5 \pm 0,3	96,4* \pm 0,2
Частота сердечных сокращений в мин	72,8 \pm 0,2	72,4 \pm 0,3
Длительность АГ (лет)	8,2 \pm 0,3	9,0 \pm 0,3

Примечание: * – достоверность различий с контрольной группой (p<0,005).

Таблица 2

Данные о лечении больных до включения в исследование ПРОЛОГ

Лечение	Контрольная группа (n=888)	Основная группа (n=854)
Не проводилось	198 (22,3%)	176 (20,0%)
Нерегулярное лечение	377 (44,2%)	412 (46,8%)
Терапия в неадекватных дозах	60 (7,0%)	80 (9,1%)
Регулярная монотерапия	217 (25,5%)	217 (25,5%)

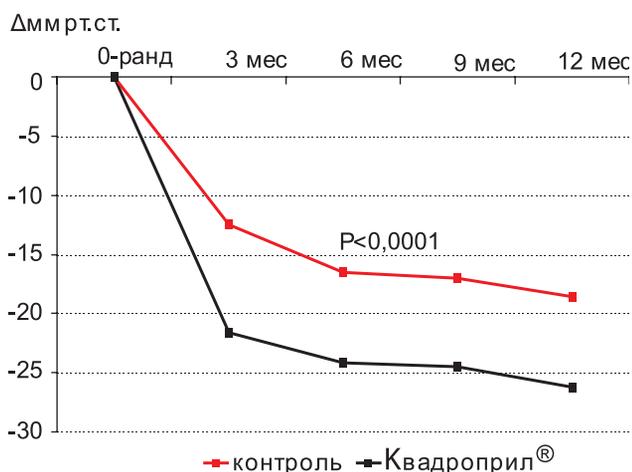


Рис. 1 Динамика САД под влиянием терапии

Примечание: по оси абсцисс – сроки наблюдения; по оси ординат – изменение САД в мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем. Во все сроки наблюдения различие между контрольной группой и группой активного лечения статистически достоверно ($p < 0,0001$).

Из таблицы 2 следует, что примерно три четверти больных не получали никакого антигипертензивного лечения, либо лечились нерегулярно, либо в неадекватных дозах. На рисунках 1 и 2 представлена динамика САД и ДАД в процессе исследования. Следует отметить, что на всех визитах различия между этими показателями в основной и контрольной группах были высоко достоверны. Очевидно также, что эти отличия, появившиеся через 3 месяца после начала терапии, сохранялись в процессе дальнейшего лечения.

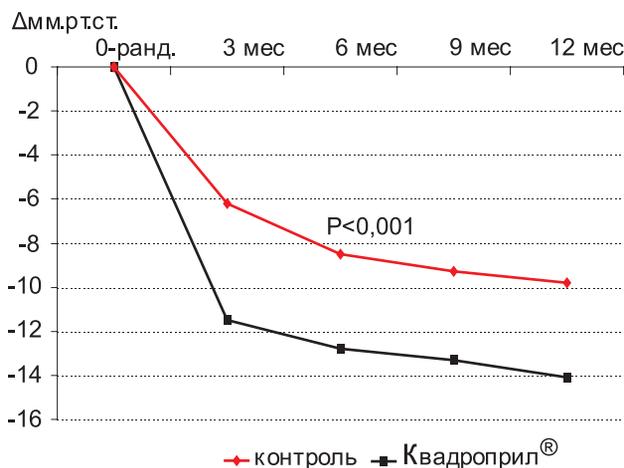


Рис. 2 Динамика ДАД в процессе лечения

Примечание: по оси абсцисс – сроки наблюдения; по оси ординат – изменение ДАД в мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем. Во все сроки наблюдения различие между контрольной группой и группой активного лечения статистически достоверно ($p < 0,0001$).

Достижение целевых цифр АД (САД ≤ 140 мм рт.ст., ДАД ≤ 90 мм рт.ст.) существенно чаще регистрировалось в основной группе, по сравнению с контрольной, 69,4% vs 39,3% через 3 месяца лечения и 83,6% vs 66,9% соответственно, через 12 месяцев лечения.

При анализе терапии в обеих группах оказалось, что большинство больных основной группы стали получать комбинацию из 2, 3 препаратов и даже 4. В контроле же большинство больных остались на монотерапии и комбинации из 2 (таблица 3).

Таблица 3

Частота использования комбинированной терапии в ходе исследования ПРОЛОГ

Терапия	Контрольная группа (n=888)		Основная группа (n=854)			
	Моно	Комбинированная	Моно	Комбинированная		
Время визита		2 преп.	3 и более	2 преп.	3 и более	
3 мес.	76,6	23,4	-	14,0	58,0	-
6 мес.	57,4	39,8	2,8	39,7	45,1	15,2
9 мес.	49,1	44,1	6,8	37,5	45,1	17,5
12 мес.	47,0	44,6	8,3	36,8	44,0	19,2

Одной из важнейших характеристик современного подхода к терапии в настоящее время является оценка риска смертности от ССЗ, демонстрируя таким образом эффективность лечения. В настоящем исследовании снижение риска ССЗ отмечается в обеих группах, как основной, так и контрольной, отражая уровень снижения АД. К концу исследования наблюдалось высоко достоверная разница между группами: снижение риска в группе активной терапии, основанной на Квадроприле® до 33% vs 22% в группе контроля (рисунок 3). Таким образом, в группе активного лечения было достигнуто в 1,5 раза более существенное снижение сердечно-сосудистого риска, чем в контрольной.

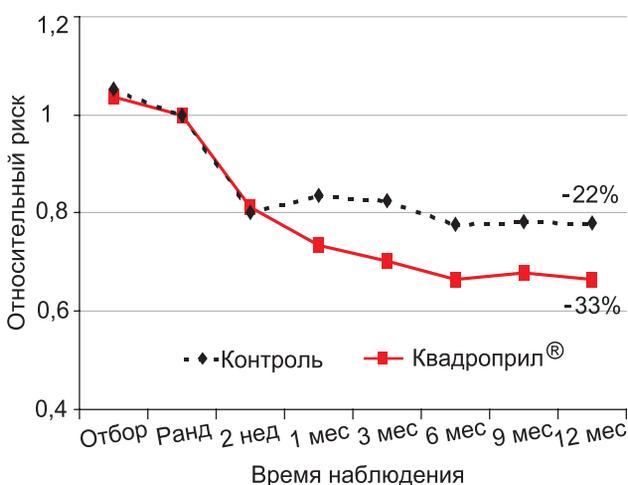


Рис. 3 Снижение риска смертности от ССЗ под влиянием антигипертензивной терапии

Обсуждение

Исследование ПРОЛОГ — первое, рандомизированное и контролируемое, многоцентровое исследование в России, основной целью которого было сравнение возможности и эффективности контролируемой терапии АГ с лечением АГ, обычно получаемым больными в амбулаторной практике.

Важно и то, что в исследовании ПРОЛОГ использовались хорошо известные в России, удобные в применении и доступные лекарственные препараты. Это касается в первую очередь основного препарата — спираприла (Квадроприла®), который с успехом используется в реальной клинической практике [6]. Очевидными преимуществами спираприла служат двойной сбалансированный путь выведения (почки/печень — 50/50), максимальный

период полувыведения среди современных антигипертензивных препаратов (до 40 часов), доказанная возможность его назначения 1 раз в сутки — крайне важное условие при длительной терапии и отсутствие, как правило, необходимости титрования дозы. Выбор ИАПФ как начального препарата в ступенчатой терапии был обусловлен в первую очередь установившейся практикой лечения АГ в России: в отличие от многих других в стране обычно начинают лечение этого заболевания именно с препаратов этой группы. Результаты исследования ПРОЛОГ четко показали, что контролируемая терапия, имеющая основной целью достижение целевых уровней АД, имеет неоспоримые преимущества перед той, которую реально проводят в повседневной практической деятельности. Следует подчеркнуть, что значительная часть больных АГ вообще не получает никакого медикаментозного лечения, поэтому по сравнению с такими больными преимущества той терапии, которая применялась в этом исследовании, были бы значительно больше. Следует отметить, что данное исследование проводилось в основном врачами общей практики, что позволяет утверждать, что контролируемая терапия возможна и в условиях реальной клинической работы, подтверждает то обстоятельство, что контрольная группа также продемонстрировала весьма удовлетворительные результаты по приверженности лечению — 67% больных достигли целевых значений АД. Несмотря на то, что эти больные не получали лекарственных препараты в тех центрах, где проводилось исследование, они регулярно посещали их в те же сроки, что и больные основной группы и им безусловно давались те или иные советы по лечению наблюдавшими их исследователями. Совершенно очевидно, что даже регулярное посещение врача поддерживает приверженность лечению у больных АГ. Таким образом, достигнутый в основной и контрольной группах результат может рассматриваться как пример серьезного успеха в лечении АГ.

Можно ожидать, что достигнутый в основной группе высокий процент стойкого снижения АД до целевых значений при более длительном лечении приведет к существенному уменьшению числа осложнений этого заболевания, в первую очередь мозговых инсультов, т.к. на сегодня бесспорно, что именно достижение целевых цифр АД является залогом успеш-

ного влияния проводимой терапии на прогноз жизни больных [7]. Это четко демонстрируют результаты настоящего исследования, в котором снижение риска сердечно-сосудистой смертности в основной группе составило 33%.

Причем снижение риска произошло уже после первых трех месяцев лечения. К концу исследования в группе активной терапии, основанной на Квадроприле® , сердечно-сосудистый риск снизился на 50% по сравнению с контрольной.

Рабочая группа исследования ПРОЛОГ: Академик РАМН Оганов Р.Г., проф. Шальнова С.А. (г.Москва), проф. Шабалин А.В., Никольская И.Н., Третьякова Т.В. (МКБ №25, г.Новосибирск), проф. Шульман В.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Злодеев К.В., Юрин В.В. (Красноярская ГМА, г.Красноярск), проф. Нечаева Г.И., Желтухова Е.В. (Омская ГМА, г.Омск), проф. Волкова Э.Г., Жаворонкова Е.Ю. (УГМАДО, г.Челябинск), проф.Максимов Н.М., Сафронова В.В., Архипова Н.Ю., Иванова И.В., Саушина Л.М. (РКБ 3, РАД, г.Ижевск), проф. Якусевич В.В., Бобкова Л.П., Волконская Т.В., Палютин Ш.Х., Рябихин Е.А., Стовичек Е.П. (Ярославская ГМА, г.Ярославль), проф. Якушин С.С., Натальская Н.Ю. (Рязанский ГМУ, обл. кардиодиспансер, г.Рязань), Петелина И.С., Ермолина В.Я., Старшинова Н.В., Степина Т.В., Тимошенко Е.С., Черезова И.А., Ярова А.В. (МЛПУ, ГКБ №5, гор. кардиодиспансер, г. Нижний Новгород), проф. Недогода С.В., Цома В.В., Брель У.А., Деметьева Е.В., Сабанов А.В., Талько Ю.В. (Больница №3, г. Волгоград), проф. Кательницкая Л.И., Голова С.Е., Иванченко Д.Н., Холошина Л.В. (Ростовский ГМУ, г.Ростов-на-Дону), проф. Соколова Л.А., Камелов В.Н., Тихонов П.П. (С-Пб МА, г.Санкт-Петербург), д.м.н. Конради А.О., Емельянов И.В., Сверяев Ю.В., Шаварова Е.К. (НИИК, г.Санкт-Петербург), Сусликов А.В. (больница НЦРАН, г.Пушино), Иванов К.И., Федорова Е.В. (больница ЯНЦ СО РАН, г.Якутск), проф. Кобалава Ж.Д., Ефремовцева М.А., Дмитрова Т.Б. (УДН им. П.Лумумбы, г.Москва), проф. Фомина И.Г., Брагина А.Е. (ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва), проф. Мареев В.Ю., проф. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Патрушева И.Ф. (Институт кардиологии РКНПК МЗРФ, г.Москва), проф. Бритов А.Н., Апарина Т.В., Быстрова М.М., Елисеева Н.А., Молчанова О.В., проф. Калинина А.М., Лохман Е.Ю., Деев А.Д., д.м.н. Кокурина Е.В., д.м.н. Бочкарева Е.В., Бутина Е.К., Дубинина Н.В., Кузьмина А.А., Кучерявая Н.Г., Кукушкин С.К., Берзак Н.В., Зволинская Е.Ю., Земцова Н.А., Лебедев А.В., Маношкина Е.М., Раздобреева И.И., проф. Марцевич С.Ю., Алимова Е.В., Андреева Г.Ф., Воронина В.П., Горбунов В.М., Дмитриева Н.А., Жигарева И.П., Загребельный А.В., Захарова А.В., Иваненкова Н.Ю., Исайкина О.Ю., Козырева М.П., Кутишенко Н.П., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Семенова Ю.Э., Серажим А.А., проф. Небиеридзе Д.В., Аламдарова И.И., Никитина Е.А., Поддубская Е.А., Толпыгина С.Н., Шилова Е.В. (ФГУ ГНИЦ ПМ Росздрава, г.Москва).

Литература

1. Stokes J, Kannel W, Wolf P, et al. Blood pressure as a risk factor for cardio-vascular disease. The Framingham Study – 30 years of follow-up. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl. 1): 13-8.
2. Waeber B. Treatment strategy to control blood pressure optimally in hypertensive patients. *Blood Pressure* 2001; 10: 62-73.
3. 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. *JAMA* 2003;289:2560-72.
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил забол укреп здор 2001; 2: 3-7.
6. Шальнова С.А., Марцевич С.Ю., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение эффективности спираприла (квадроприла) и амлодипина. Результаты рандомизированного исследования у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией. *Тер.архив* 2000; 10: 86-9.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-35.

Поступила 12/07-2005

Артериальная гипертензия и первичная профилактика инсульта

О.Д. Остроумова, Н.Л. Ролик, К.А. Ищенко

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Arterial hypertension and stroke primary prevention

O.D. Ostroumova, N.L. Rolik, K.A. Ishchenko

Moscow Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Представлен обзор литературных данных о роли эссенциальной артериальной гипертензии в развитии инсультов. Показаны возможности антигипертензивной терапии в снижении риска возникновения острых нарушений мозгового кровообращения. Проведен сравнительный анализ роли различных классов препаратов в первичной профилактике инсультов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсульт, антигипертензивные препараты.

Literature data on essential arterial hypertension role in stroke pathogenesis are reviewed. Antihypertensive therapy potential in risk reduction of acute stroke is demonstrated. The roles of various drug classes in primary stroke prevention are compared.

Key words: Arterial hypertension, stroke, antihypertensive drugs.

В последние годы в России, как и во всем мире, наблюдается увеличение заболеваемости и смертности от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). По данным МЗ РФ смертность от цереброваскулярных болезней (ЦВБ) в стране остается одной из самых высоких в мире – 319,8 на 100 тыс. населения [1]. К сожалению, Россия находится на одном из первых мест в мире по заболеваемости и смертности от инсультов.

Проблема ОНМК имеет большое социально-экономическое значение. Так, стоимость лечения одного инсульта составляет 110 тыс. долларов. Если учесть, что в год происходит ~ 500 тыс. ОНМК, то за год в мире на лечение инсультов тратится 53 млрд. долларов [2]. В этой связи представляют интерес результаты крупного, многоцентрового исследования, выполненного в СССР в 1979-1984 гг, продолжительностью 5 лет [3]. Оно проведено среди мужчин 40-54 лет, работающих на крупных промышленных предприятиях в 22 городах страны. У лиц с диастолическим артериальным давлением (ДАД) ≥ 95 мм рт.ст. оценивали социальный и экономический ущерб в связи со смертностью от

инсульта. Установлено, что у преждевременно умерших от ОНМК общее число недожитых лет жизни и число недожитых лет жизни в трудоспособном возрасте в расчете на 10 тыс. человек составили 897,76 и 291,07 лет, соответственно. При этом общее число потерянных лет жизни в связи с временной нетрудоспособностью, инвалидностью и смертностью от ОНМК за 5 лет достигало 1009,0 человеко-лет, в т. ч. в трудоспособном возрасте – 402,3. Экономический ущерб в целом, т.е. обусловленный заболеваемостью с временной и стойкой нетрудоспособностью и преждевременной смертью от инсульта, в связи с АГ, составил 1 397 530 руб. (цены 1984г) на 10 тыс. человек. При этом 2/3 денежных потерь (930600 руб.) были связаны с преждевременной смертью от ОНМК.

Инсульт является одной из основных причин инвалидности. Анализ годовых исходов ОНМК в г. Москве свидетельствует, что 33% из них имеют летальный исход, 22% приводят к стойкой инвалидности и лишь у 45% больных возможна реабилитация.

Исходя из вышеизложенного, становится понятной важность профилактики инсультов. Раз-

личают первичную и вторичную (после произошедших ОНМК или транзиторной ишемической атаки) профилактику.

Направления первичной профилактики инсульта включают:

- лечение артериальной гипертензии (АГ)
- терапия сахарного диабета (СД)
- антиагреганты
- антикоагулянты
- модификация образа жизни: отказ от курения, снижение массы тела и др.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что наличие АГ повышает риск развития инсульта в несколько раз (рисунок 1) [4]. Чем выше уровень АД, тем выше риск инсульта. Повышение ДАД на 7,5 мм рт.ст. увеличивает риск инсульта на 46%; для сравнения – риск ИБС возрастает при этом лишь на 29% [5]. Максимальный риск ОНМК имеют больные с III степенью АГ – АД $\geq 180/100$ мм рт.ст. согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999. Однако среди пациентов с инсультом, основную массу составляют больные АГ I-II степеней, поскольку именно на долю АГ I-II степеней приходится ~90% всех случаев АГ [6].

Риск развития инсульта у больных АГ повышается в следующих случаях.

- У пациентов пожилого и старческого возраста. У лиц <45 лет риск ОНМК составляет сотые доли процента. У больных пожилого возраста он возрастает в 30 раз (!), достигая у больных старческого возраста 20% [7].
- При изолированной систолической АГ (ИСАГ) (рисунок 2). В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) установлено, что риск инсульта в большей степени возрастает при увеличении систолического АД (САД) по сравнению с ДАД [8].
- При наличии СД по сравнению с пациентами без СД (рисунок 3) [9].
- При поражении органов-мишеней: гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), микроальбуминурии, утолщении комплекса интима-медиа сонных артерий (рисунок 4) [10].
- При наличии осложнений АГ – хронической почечной недостаточности, хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), а также мерцательной аритмии.

Общеизвестен факт, что лечение АГ приводит к существенному снижению риска развития инсульта. Снижение ДАД на 5,8 мм рт.ст. уменьшает риск инсульта на 42%, а снижение САД на 12-13 мм рт.ст. – на 37% [5].

Все группы антигипертензивных препаратов продемонстрировали свою эффективность в профилактике инсультов при АГ. Поэтому главной задачей является снижение АД до целевых уровней:

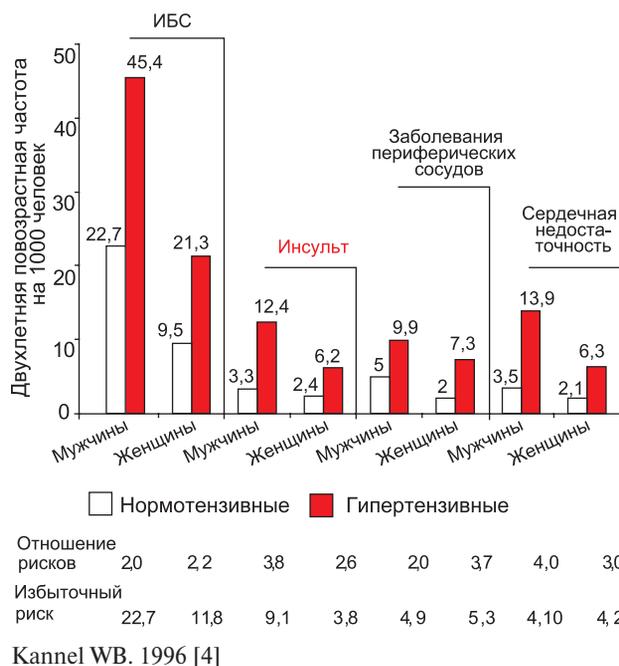
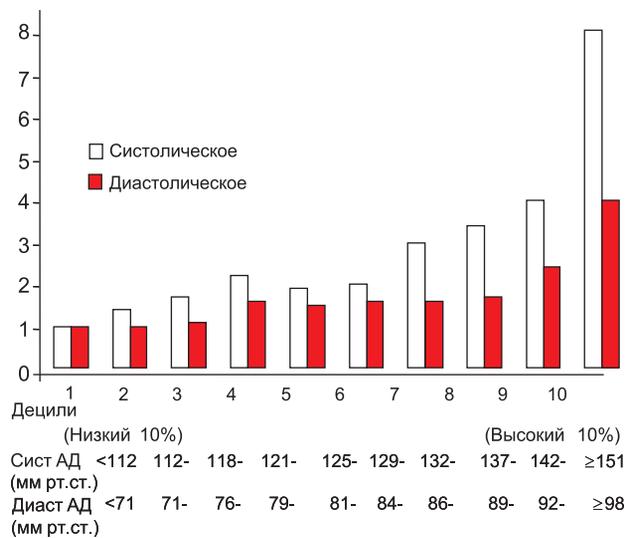


Рис. 1 Фремингемское исследование – у пациентов с АГ повышен риск сердечно-сосудистых осложнений; 35-летнее наблюдение.

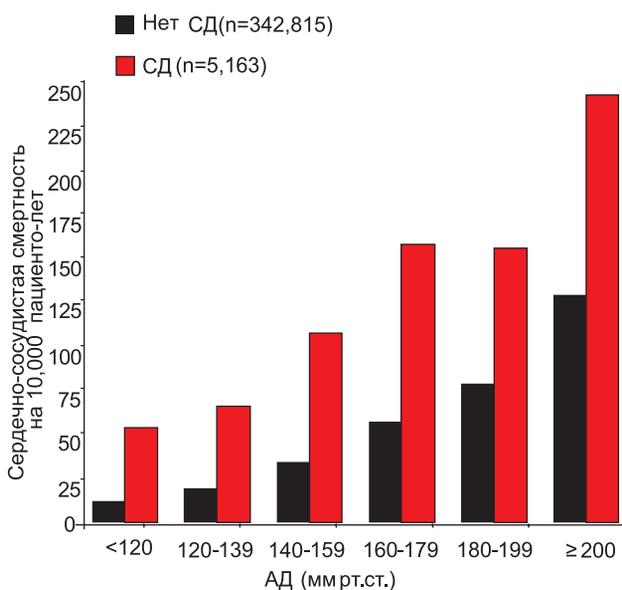


Stamler J, et al. 1993 [8]

Рис. 2 Риск смерти от инсульта в зависимости от САД и ДАД в исследовании MRFIT.

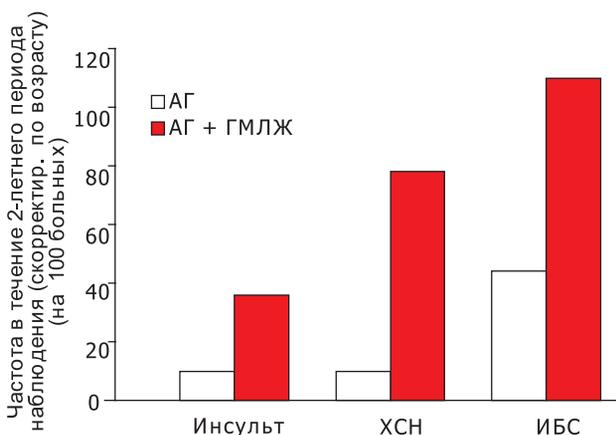
ней: < 130/80 мм рт.ст. для больных СД и < 140/90 мм рт.ст. для всех остальных пациентов независимо от возраста [11].

Решение вопроса о том, имеются ли преимущества у какой-либо группы или какого-либо препарата в плане первичной профилактики инсульта, нельзя считать окончательным. Результаты мета-анализа свидетельствуют о том, что антагонисты кальция (АК) имеют некоторые преимущества в плане профилактики инсульта перед другими группами антигипертензивных медика-



Stamler J, et al. 1993 [9]

Рис. 3 САД и сердечно-сосудистая смертность в зависимости от наличия СД.



Kannel WB. 1992 [10]

Рис. 4 ГМЛЖ – независимый ФР развития инсульта, ХСН и ИБС.

ментов, однако сама методика выполнения мета-анализа несет в себе определенные ограничения и погрешности. Недавно завершившееся исследование ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) с участием > 40 тыс. больных АГ в возрасте ≥ 55 лет также показало, что АК амлодипин был более эффективен в плане профилактики инсульта по сравнению с диуретиком хлорталидоном и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) лизиноприлом [12]. Однако в данном исследовании степень снижения АД на разных препаратах достоверно различалась, что уменьшает ценность полученных результатов.

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о том, что β-адреноблокаторы (ББ) как класс

препаратов являются менее эффективными в плане первичной профилактики инсультов по сравнению с другими классами антигипертензивных медикаментов (таблица 1). По результатам ряда рандомизированных исследований именно терапия ББ (± диуретики), эффективно воздействуя на ключевые факторы риска (ФР), снижают возможность возникновения инсульта в среднем на 40% [13, 14].

Таблица 1

Влияние различных классов антигипертензивных препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность у больных АГ (Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований)

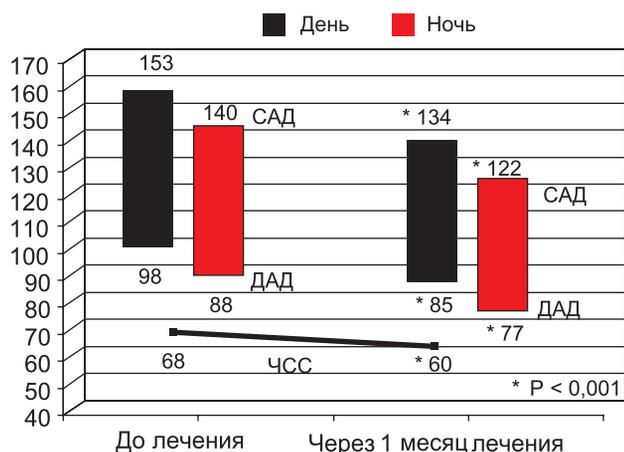
Основные осложнения	% снижения риска		
	Диуретики (низкие дозы)	Бета-блокаторы	Ингибиторы АПФ
ИБС	28%	16%	20%
Инсульты	34%	38%	30%
Общая смертность	10%	16%	16%

Yusuf S, et. al. 1988; [14]

В лечении АГ как ключевого ФР возникновения геморагического инсульта среди ББ безусловное предпочтение следует отдавать липофильным, пролонгированным, т.е. действующим 24 часа, способным предотвращать утренние подъемы АД, а также препаратам, обладающим максимальной селективностью, таким, как бетаксолол, бисопролол, метопролола сукцинат и др. (рисунки 5-7) [13, 14, 21]. Особую роль играет возможность препарата снижать именно САД и вызывать регресс ГМЛЖ как одного из важнейших критериев стратификации риска АГ. В отношении ББ иногда существует мнение, что в этом плане они уступают другим классам антигипертензивных медикаментов, например ИАПФ и дигидропиридиновым АК.

Однако это положение не относится к современным, пролонгированным, липофильным ББ. По данным многоцелевых исследований Локрен® (бетаксолол) в монотерапии контролировал САД и ДАД у 78% пациентов, снижая САД на 18%, обладал дозозависимым эффектом контроля ЧСС, метаболической нейтральностью, не вызывая изменений результатов глюкозотолерантного теста, сохраняя компенсаторные механизмы при гипогликемии [13, 16-18]. Терапия бетаксололом уже через 3 месяца приводит к достоверному уменьшению массы ЛЖ (рисунок 8) [15, 16].

Особая группа пациентов – это больные СД. Как было упомянуто выше, наличие СД и АГ резко увеличивает риск инсульта по сравнению с пациентами без СД. Установлено, что сниже-



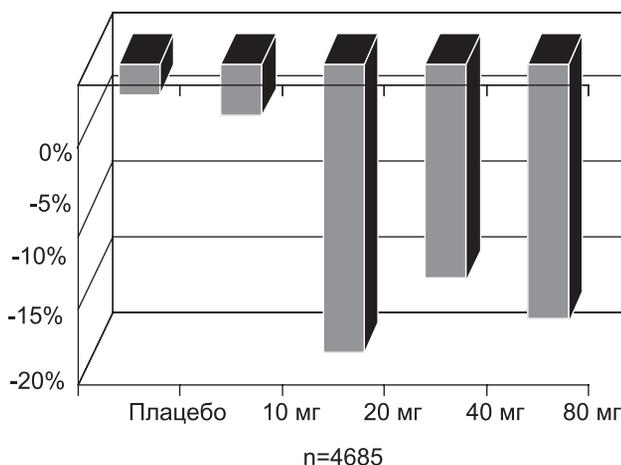
Свищенко Е.П. и соавт. 2002 [15]

Рис. 5 Динамика АД (в дневной и ночной периоды суток) и среднесуточной ЧСС на фоне лечения бетаксололом (Локреном®).



Свищенко Е.П. и соавт. 2002 [15]

Рис. 6 Динамика скорости утреннего прироста АД (Ск.УП) на фоне терапии бетаксололом (Локреном®).

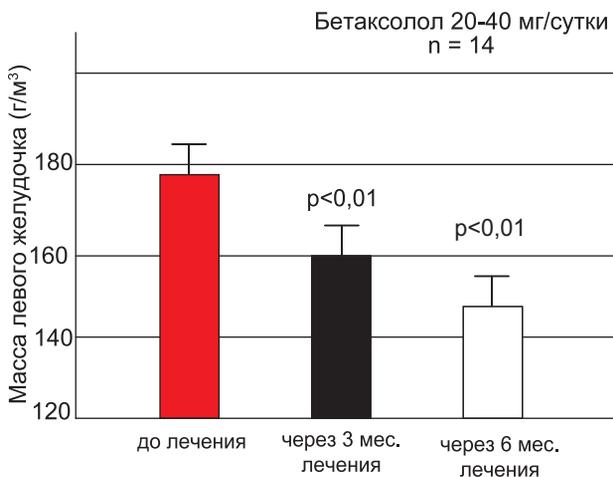


Djlan J. 1985 [16]

Рис. 7 Степень снижения САД при терапии бетаксололом (Локреном®).

ние АД в плане профилактики инсульта имеет для больных СД существенно большее значение, чем контроль уровня глюкозы (рисунок 9) [19]. Необходимо помнить, что целевое АД у этих пациентов ниже, чем у больных АГ без СД – < 130/80 и 140/90 мм рт.ст. соответственно [11]. В настоящее время у больных СД и АГ не обнаружено очевидных преимуществ для профилактики инсульта между различными классами антигипертензивных препаратов.

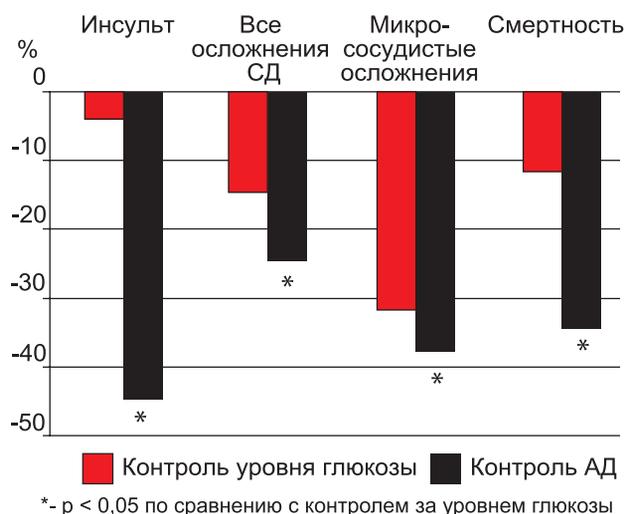
Для больных АГ и СД основой профилактики такого грозного осложнения АГ, как инсульт, является достижение целевых значений АД. Антигипертензивными препаратами первого ряда являются антагонисты рецепторов к ангиотензину II или ИАПФ, препаратами второго ряда – тиазидные или тиазидоподобные диуретики (при отсут-



Dimitriou, et al. 1985

Рис. 8 Уменьшение ГЛЖ на фоне лечения бетаксололом (Локреном®).

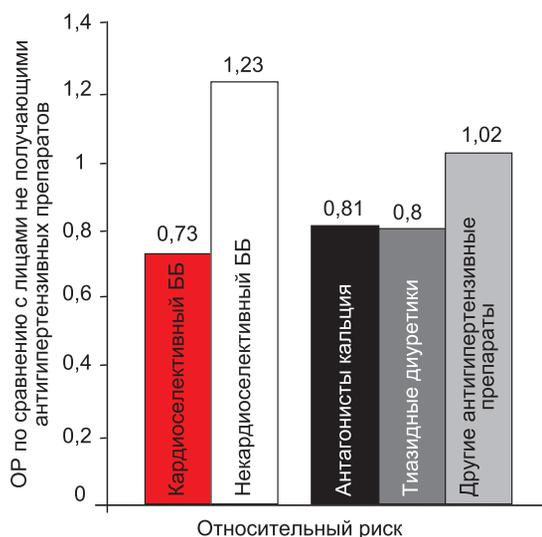
ствии ИБС) или высокоселективные ББ. Такой терапевтический подход гарантирует отсутствие гипогликемических состояний. Частота развития гипогликемии на фоне высокоселективных ББ не отличается от таковой при лечении другими антигипертензивными препаратами (рисунок 10) [20]. Напротив, частота гипогликемий на фоне лечения неселективными и малоселективными ББ выше, чем на при терапии высокоселективными ББ и антигипертензивными препаратами других групп. Ряд исследований продемонстрировали, что современные селективные ББ, в т. ч. бетаксолол, биспролол, метопролола сукцинат, не влияют на уровень глюкозы у больных СД [16]. Однако, вышесказанное отнюдь не означает, что контроль уровня глюкозы в плазме крови не имеет никакого значения для профилактики инсульта у этих больных.



UKPDS 38 BMJ, 1998 [19]

Рис. 9 Снижение частоты сердечно-сосудистых событий в зависимости от контроля гликемии и уровня АД; исследование UKPDS

Таким образом, использование современных, антигипертензивных препаратов, в т.ч. высокоселективных, пролонгированных, липофильных ББ, позво-



Shorr et al. JAMA 1997 [20]

Рис. 10 Антигипертензивные препараты и риск гипогликемии у пациентов с СД

ляет добиться эффективного лечения АГ и следовательно профилактики инсульта и, в конечном итоге, снизить частоту возникновения и смертность от ЦВБ.

Литература

- Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. Инсульт 2001; 1: 34-40.
- O'Brien B. Principles of economic evaluation for health care programs. J Rheumatol 1995; 22: 1399-402.
- Евдаков В.А. Социально-экономические аспекты снижения смертности от мозгового инсульта под влиянием вторичной профилактики артериальной гипертензии. Кардиология 1996; 3: 39-44.
- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275(24): 1571-6.
- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2: short-term reductions in blood pressure: overview of randomized drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-39.
- Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Москва «Ремедиум» 1999; 139 с.
- Kannel WB. Prospects for prevention of cardiovascular disease in the elderly. Prev Cardiol 1998; 1: 32-9.
- Stamler J, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. Arch Intern Med 1993; 153: 598-615.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993; 16: 434-44.
- Kannel WB. Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. Eur Heart J 1992; 13(Suppl D): 82-8.
- Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Основные положения проекта второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиваск тер профил 2004; 4: 90-8.
- 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. JAMA 2002; 288: 2981-97.
- Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А., Сидоренко Б.А., и др. Клиническая фармакология, эффективность и безопасность бетаксолола. Фармаатека, 2005; 6: 89-95.
- Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. JAMA 1988; 260: 2088-93.
- Свищенко Е.П., Безродная Л.В., Мищенко Л.А., Гулевич О.В., Овдиенко Т.Н., Костыря Т.И. Оценка влияния бетаксолола (Локрена) на суточный профиль артериального давления и мозговую гемодинамику у пациентов с гипертонической болезнью. Українськ мед часопис 2002; 3: 46-51.
- Djian J. Clinical evaluation of Betaxolol (Kerlon) as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients. Br J Clin Pract 1985; 39: 5-15.
- France Y, Luccioni R, Vague P, et al. Effect of betaxolol, propranolol, and acebutolol on the glucoregulation after oral glucose tolerance test in hypertensive patients. In Morselli PL, Kilborn IR, Cavero I, et al. (eds): Lers Monograph Series, Vol 1, Betaxolol and Other β -Adrenoreceptor Antagonist. New York^ Raven Press 1983: 213-22.
- Benn JJ, Broun PM, Beckwith LJ, et al. Glucose Turnover in Type I Diabetic Subjects Durig Exercise. Effect of selective and nonselective beta-blockade and insulin withdrawal. Diabetes Care 1992; 15 (11): 17-21.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight Blood Pressure Control and Risk of Macrovascular and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317: 703-13.
- Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, et al. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. JAMA 1997; 278: 40-3.
- Williams RL, Goyle KK, Herman TS, et al. Dose-dependent effects of betaxolol in Hypertension: a double-blind multicenter study J Clin Pharmacol 1992; 32: 360-7

Поступила 04/07-2005

Состояние сосудистого, тромбоцитарного гемостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертонией

Л.Л. Кириченко, А.П. Шарандак, О.С. Цека, А.П. Королев, О.В. Вострякова, Ж.И. Вашева, Ю.А. Бабич

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Vascular and platelet hemostasis and microcirculation in arterial hypertension patients

L.L. Kirichenko, A.P. Sharandak, O.S. Tseka, A.P. Korolev, O.V. Vostryakova, Zh.I. Vasheva, Yu.A. Babich

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

В статье рассмотрена роль эндотелия и вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертонии (АГ). Особое внимание уделяется вопросам функционального состояния тромбоцитов и реологических свойств крови, подчеркивается значение расстройств микроциркуляции в формировании АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эндотелиальная дисфункция, тромбоцитарный гемостаз, микроциркуляция.

The article is focused on the role of endothelium and vasoactive endothelial factors in arterial hypertension (AH) development. Special attention is given to platelet functional state, blood rheology, and microcirculatory disorders' role in AH pathogenesis.

Key words: Arterial hypertension, endothelial function, platelet hemostasis, microcirculation.

Во всем мире гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из самых актуальных медицинских проблем [7,23,24]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), распространенность артериальной гипертонии (АГ) увеличивается; она остается одним из основных факторов риска (ФР) развития инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), тромбозов сосудов [20].

Роль эндотелия и вазоактивных эндотелиальных факторов в развитии артериальной гипертонии

Одними из причин, нарушающих стабильность функционального состояния системы кровообра-

щения, являются изменения артерий. Ключевая роль в развитии гипертрофии сосудистой стенки и инволютивных ее изменений принадлежит эндотелию [8,25]. Помимо барьерной функции между клетками крови и стенкой кровеносного сосуда, эндотелий служит важнейшим регулятором сосудистого тонуса, местного кровотока. В 1980г Furchgott RF, et al. впервые была обнаружена способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [26].

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 324 45 86

e-mail: kafter85@mail.ru

При изменениях давления в сосуде и напряжения сдвига эндотелий обеспечивает стабилизацию кровотока за счет вазорелаксации или констрикторной реакции [27]. Система саморегуляции местного кровообращения, основанная на механочувствительности эндотелия, защищает от развития АГ даже при частых гипертензионных эпизодах. Ослабление сосудорасширяющего и антиконстрикторного потенциала эндотелия приводит к развитию АГ. Утолщение стенки артерий влечет за собой сужение просвета сосуда, приводящее к повышению периферического сопротивления даже при нормальном тоне гладких мышц меди [8,28].

Решающее значение для функционального состояния эндотелия и стенки сосуда в целом приобретают гемодинамические факторы. Образование атероматозных бляшек, нарушение гладкой поверхности эндотелия приводит к изменениям ламинарного потока крови. Сужение сосуда создает перепад гидростатического давления тем более значительный, чем больше бляшка перекрывает просвет сосуда и чем выше перфузионное давление в нем. С возрастом изначальная гомогенность эндотелиального покрова аорты и ее ветвей нарушается [26]. Продольно ориентированные, вытянутые в длину клетки эндотелия располагаются все более хаотично, меняют форму и размеры. Клетки эндотелия имеют ограниченный ресурс деления, и по мере его истощения дальнейшее деление сопровождается все более заметными признаками дегенерации эндотелиального слоя. В здоровых тканях сохраняется строгий баланс клеточного деления и клеточной смерти. В неповрежденных тканях смерть клетки происходит в итоге комплексного процесса, именуемого «апоптозом» или «программированной клеточной смертью» [8,28]. За счет антенатального подавления апоптоза, получают преобладание явления клеточной пролиферации, и еще до развития гипертензии возникает гипертрофия структур артериальной стенки и миокарда, которая расценивается как одна из ведущих причин последующей «спонтанной» гипертонии.

Выделяют 3 основных фактора, стимулирующих клетки эндотелия:

- изменение скорости кровотока – увеличение напряжения сдвига. При АГ поток крови, протекающей по сосуду в условиях повышенного артериального давления (АД), повреждает целостность эндотелиальной выстилки и приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции (ЭД);
- циркулирующие и/или «внутристеночные» нейrogормоны: катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.;
- факторы тромбоцитарного происхождения,

выделяющиеся из тромбоцитов при их активации: серотонин, аденозиндифосфат (АДФ), тромбин [1,30,32].

Установлено, что эндотелий регулирует сосудистый тонус через высвобождение сосудорасширяющих – оксид азота (NO), эндотелиальный фактор гиперполяризации (ЭФГ), простаглицлин, натрийуретический пептид С-типа (НУП-С), адреномедуллин, и сосудосуживающих – ангиотензин II (АПII), эндотелин (ЭТ), свободные радикалы недоокисленных жирных кислот (ЖК), простаглицлин F₂ и тромбоксан A₂ (TxA₂) факторов [6,12].

NO является основным вазодилататором, препятствующим тоническому сокращению сосудов [31,33]. Увеличивая образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках (ГМК) и тромбоцитах, NO тормозит адгезию, агрегацию тромбоцитов и активность макрофагов [15,35]. В физиологических условиях NO участвует в адаптации сердечно-сосудистой системы (ССС) к повышенным метаболическим потребностям, физическим нагрузкам [36].

Хроническое ингибирование NO-синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органические поражения [38]. Эти экспериментальные данные подтверждают вовлечение NO в регуляцию АД, следовательно, его недостаток может способствовать АГ [12]. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы сопровождается увеличением среднего АД на ~ 15-20 мм рт.ст. [39]. Установлено нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) при АГ, которая, по-видимому, обусловлена нарушением синтеза и освобождением NO [40]. Однако еще остается множество вопросов о роли NO, механизмах его влияния на формирование и течение АГ [34].

Среди вазоактивных агентов, высвобождаемых эндотелием, выделяют простаглицлин (PG I₂), который оказывает мощные вазодилатирующие, антиагрегационное, фибринолитическое, антиатеросклеротическое, антиоксидантное, энергосберегающее, антикатехоламинергическое, мембраностабилизирующее действия [1,14,41].

Установлено, что PG I₂ синтезируется в эндотелиальных клетках, меди и адвентиции сосудов под воздействием напряжения сдвига, гипоксии и некоторых медиаторов, которые также увеличивают синтез NO [21]. PG I₂ вызывает релаксацию сосудов и препятствует активации тромбоцитов. В норме участие PG I₂ в вазодилатации минимально, и основной эффект его связан с ингибированием агрегации тромбоцитов [42,43].

При блокировании действия NO и PG I₂ вазодилатации способствует ЭФГ, который вызывает открытие калиевых каналов в гладких мышцах, что

приводит к расслаблению сосудов. В отличие от NO, этот фактор выделяется не постоянно, а только под действием некоторых стимулов: ацетилхолина, брадикинина, тромбина, гистамина, субстанции P, АДФ, аденозинтрифосфата (АТФ) [44].

В регуляции сосудистого тонуса также принимает участие НУП-С, выделяемый эндотелиальными клетками и вызывающий вазодилатацию. Его роль в регуляции сосудистого тонуса до конца не ясна [4]. Известно, что НУП-С вызывает релаксацию сосудов и угнетает пролиферацию ГМК, участвует в регуляции действия АГ на сосудистую стенку, ингибируя вазоконстрикторное действие АГ I, и не предотвращает действия АГ II [45-47].

Адреномедуллин действует как прямой вазодилататор на ГМК сосудов в результате активации аденилатциклазы [48].

В физиологических условиях преобладает высвобождение эндотелием вазорелаксирующих факторов. При многих ССЗ, в т.ч. при АГ, способность эндотелиальных клеток высвобождать сосудистые релаксирующие факторы уменьшается, в то время как синтез вазоконстрикторных медиаторов сохраняется на прежнем уровне или увеличивается, т.е. формируется состояние, определяемое как ЭД [12].

К эндотелиальным вазоконстрикторам, принимающим участие в развитии ЭД, относятся ЭТ, TxA_2 .

Степень выраженности сосудистого действия ЭТ позволила определить его как самый сильный из ныне известных вазоконстрикторных агентов, обладающих системным действием [49]. ЭТ реализует свои эффекты путем связывания со специфическими рецепторами ET_A и ET_B . ET_A рецепторы преобладают в миокарде и ГМК сосудов и характеризуются высоким сродством к ЭТ; ET_B рецепторы располагаются и в других внутренних органах [50,51]. При АГ нарушено ингибирование эндотелием констрикторного эффекта ЭТ [3,52]. Локальная продукция ЭТ в стенке сосуда может привести к развитию АГ независимо от его уровня в плазме [49]. Нарушение процессов синтеза и распада ЭТ при различных патологических состояниях отражается на изменении тонуса сосудов [53].

Основным источником образования эндотелиального вазоконстриктора TxA_2 являются тромбоциты, однако, установлено, что небольшое количество TxA_2 синтезируется в эндотелии практически всех сосудов человека. Он оказывает мощное вазоконстрикторное действие и приводит к увеличению агрегационной активности тромбоцитов [12,54].

При адгезии тромбоцитов к месту поврежденного эндотелия, из них выделяется TxA_2 , одновременно с этим из эндотелиальных клеток секретруется PGI_2 , ограничивая или предотвращая процесс

тромбообразования и вазоконстрикции. Таким образом, дисбаланс в соотношении TxA_2 и PGI_2 может нарушить регуляцию сосудистого тонуса и тромбоцитарную активность в условиях поврежденного эндотелия [55].

Некоторые авторы полагают, что нарушение ЭЗВД у больных АГ обусловлено несколькими механизмами: снижением продукции NO, ускоренной его инактивацией и изменением цитоархитектоники сосудов [56]. Наибольшее значение в снижении ЭЗВД придают внутриклеточному окислительному стрессу.

Однако изменения эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у больных АГ неоднозначны [12]. Существуют различные точки зрения на вопрос первичности ЭД при АГ [57,58]. По данным некоторых авторов, наблюдаемая при АГ ЭД является скорее следствием заболевания, чем его причиной, представляя преждевременное старение кровеносных сосудов из-за хронического воздействия высокого АД [59].

Другие исследователи считают, что нарушение ЭЗВД при АГ является первичным звеном, т.к.: во-первых, ЭЗВД можно обнаружить у потомков пациентов с эссенциальной АГ без повышенного АД; во-вторых, отсутствует четкая корреляция ЭЗВД с величиной АД; в-третьих, ЭЗВД не нормализуется при снижении АД [60, 61].

Функциональное состояние тромбоцитов и реологические свойства крови при АГ

Установлено, что усиление агрегационной активности тромбоцитов (АТр) резко повышает риск тромбоэмболических осложнений, являющихся одной из причин летальности у больных АГ [44,62]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается ухудшение всех показателей системы периферического кровообращения [29,56]. У больных АГ более тяжелой степени повышаются показатели АТр.

Тромбоциты обладают способностью реагировать на различные стимулы комплексом реакций, связанных с активацией плазматической мембраны и изменением формы клеток, с развитием адгезии, АТр, дегрануляции [11].

Адгезия тромбоцитов к волокнам соединительной ткани обусловлена олигомерным гликопротеином, содержащимся в субэндотелии и кровяных пластинках, – фактором Виллебранда (ФВб). ФВб образует мостики между субэндотелиальными структурами и специфическими рецепторами (гликопротеином Ib) в мембране тромбоцитов [58]. В процессе адгезии форма тромбоцитов меняется: они становятся округлыми клетками с шиповидными отростками. Переход тромбоцитов в неправильную форму способствует тесному контакту между соседними тромбоцитами и возникновению АТр.

В 1975г впервые были сформулированы представления о ФВб как о маркере повреждения эндотелия. Эта гипотеза основывалась на наблюдении больных с периферическим атеросклерозом, у которых отмечался повышенный уровень ФВб, и степень его повышения коррелировала с распространенностью сосудистого поражения [77]. Позже в ряде экспериментов на моделях при механическом повреждении эндотелия была доказана связь повышения концентрации ФВб в крови со степенью повреждения эндотелия сосудов [63].

Рядом исследователей было отмечено повышение уровня ФВб при АГ, особенно в сочетании с микроальбуминурией (МАУ) [64-66]. Есть данные о том, что у больных АГ уровень ФВб достоверно выше, чем у здоровых добровольцев и положительно коррелирует с диастолическим АД (ДАД), индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), толщиной задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) [67]. Повышенный уровень ФВб был обнаружен только у больных злокачественной АГ, в то время как у пациентов с эссенциальной и ренальной АГ такое повышение отмечено не было, что объяснялось отсутствием у них распространенного повреждения эндотелия [68].

Некоторые авторы полагают, что повышение содержания ФВб отражает нарушение функции эндотелия; определение его в плазме может иметь существенное клиническое значение и позволит оценить интенсивность прогрессирования патологического процесса [69,70]. Существует ряд ограничений для использования ФВб в качестве маркера ЭД: во-первых, в тех случаях, когда есть условия для активации тромбоцитов, часть белка может быть не эндотелиального, а тромбоцитарного происхождения; во-вторых, ФВб является белком острой фазы.

Однако существует и другая точка зрения, согласно которой тромбоцитарный ФВб не оказывает значительного влияния на общую концентрацию ФВб в плазме. Проводились эксперименты по пересадке костного мозга свиньям с дефицитом ФВб, при этом концентрация ФВб в плазме не изменялась, хотя донорский костный мозг вырабатывал тромбоциты, содержащие нормальное количество ФВб [71]. Есть информация об отсутствии корреляции между уровнями ФВб и α -тромбоглобулина — маркера активации тромбоцитов. Это было обнаружено при применении ацетилсалициловой кислоты с целью снижения функциональной активности тромбоцитов, в результате чего уровень α -тромбоглобулина снизился, а ФВб — не изменился [72].

Таким образом, сведения о содержании ФВб у больных АГ довольно противоречивы, и вопрос о возможности использования ФВб в качестве маркера ЭД при ССЗ до конца не решен. В последнее

время многие исследователи уделяют большое внимание этой проблеме, которая требует дальнейшего изучения.

Существенную роль в ответе тромбоцита на действие специфических агонистов (тромбин, адреналин) играет активация фосфолипазы С. Она катализирует гидролиз мембранных фосфолипидов с образованием арахидоновой кислоты.

Известен гормон-опосредованный транспорт Ca^{2+} в тромбоцитах. Стимуляторами его являются такие гормоны, как адреналин, АТ II, тромбин. Важен тот факт, что одна и та же сигнальная молекула может как повышать, так и понижать внутриклеточную концентрацию циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в зависимости от типа рецептора, с которым она связывается [38]. Активация β -адренэргических рецепторов тромбоцитов снижает содержание цАМФ. [33]. Связываясь с α -адренорецепторами, адреналин вызывает его конформацию, что ведет к активации аденилатциклазы и накоплению цАМФ [33]. Таким образом, ответ тромбоцита на адреналин обеспечивают β -рецепторы, возбуждение которых приводит к усилению АТр; α -рецепторы при возбуждении угнетают АТр.

Значение микроциркуляции в формировании АГ

Термин микроциркуляция (МЦ) был принят в 1954г в Гальвестоне (США) [8,11]. Под МЦ понимают упорядоченное движение крови и лимфы по микрососудам, траскапиллярный обмен кислорода, углекислого газа, субстратов и продуктов метаболизма, ионов, биологически активных веществ, а также перемещение жидкостей во внесосудистом пространстве [18].

«Микрососудистое русло является местом, где, в конечном счете, реализуется транспортная функция сердечно-сосудистой системы и обеспечивается транскапиллярный обмен, создающий необходимый для жизни гомеостаз» (А.М. Чернух с соавт., 1975). Именно в системе МЦ формируется основная часть внутрисосудистого сопротивления, поэтому изучение особенностей периферического кровообращения позволяет глубже понять механизмы развития и прогрессирования АГ, найти патогенетические обоснования ее лечения [17].

При АГ условно выделяют три типа структурно-функциональных изменений микрососудов:

- нарушение регуляции сосудистого тонуса с относительным преобладанием вазоконстрикции;
- нарушение структуры резистивных сосудов за счет увеличения соотношения толщины стенки к диаметру просвета сосуда;
- уменьшение плотности русла МЦ (МЦР) (рарефикация) [18].

В ранней стадии АГ преобладают функцио-

нальные изменения в виде спастического состояния капилляров с прерывистостью и зернистостью кровотока, их пульсации, ретроградного кровотока и расширения венул. Характерно уменьшение плотности капилляров и венул. При этом отмечается повышение сердечного выброса, что, с одной стороны, ведет к росту АД, которое стимулирует барорецепторы, в результате чего снижается тонус артериол, с другой стороны – увеличенный сердечный выброс вызывает ауторегуляторный ответ, что ведет к уменьшению плотности капилляров.

По мере прогрессирования АГ повышается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) за счет МЦ нарушений, не зависящих от величины пропульсивной силы сердца, поскольку роль крупных сосудов состоит в снижении пульсации давления и энергии, сообщаемой крови сердцем. Механизмом повышения сопротивления кровотоку является сужение просвета сосудов не в результате абсолютного повышения тонуса прекапиллярных сосудов, а вследствие структурной перестройки сосудистой стенки и несоответствия между «нормальным» тонусом и измененной геометрией сосудов. Развиваются морфологические изменения в капиллярах – извитость, наличие микроаневризм, стирание различий между артериальными и венозными коленами, появление стазов. В артериолах, мышечный слой которых утолщается, появляются коллагеновые волокна, что ведет к нарушению обменных процессов с окружающими тканями. Последствиями ишемии служат гипоксия, избыток продуктов нарушенного метаболизма, ионов и некоторых биологически активных веществ, накапливающихся в ишемизированной ткани – молочная кислота, ТхА, свободные радикалы, Ca^{+} . Это ведет к снижению специфических и неспецифических функций органов – местных защитных реакций, пролиферации и дифференцировки клеток, развитию дистрофических процессов, гипотрофии и атрофии тканей [18,22].

Сосудистые реакции МЦР – результат комплексного взаимодействия между метаболическими, нейрогуморальными, структурными, эндотелий-зависимыми и физическими факторами, влияющими на сосудистую стенку [13].

Нарушения МЦ при АГ связаны в одних случаях с резкими изменениями уровня системной гемодинамики, в других – с ухудшением реологических свойств крови или грубыми сдвигами в метаболизме тканей с повышенным образованием вазоактивных субстанций [8,10,62]. Движение крови в МЦР испытывает наиболее сильное влияние реологических факторов. Условия циркуляции крови в МЦР имеют свои особенности в связи с наличием чрезвычайно разветвленной сети сосудов малого калибра и прекапиллярных сфинктеров. Причем диаметр капилляров не соответствует размерам эритроцита [5,16]. Вследствие этого сопротивление кровотоку в МЦР в значительной

степени определяется состоянием прекапиллярных сфинктеров и реологическими свойствами крови. Увеличение вязкости крови при ГБ доказано рядом исследователей [8,37]. Причины, обуславливающие повышение вязкости плазмы при ГБ, могут заключаться в изменении белкового, липидного и электролитного составов плазмы. По мере прогрессирования болезни и присоединения явлений атеросклероза вязкость крови возрастает. Большое значение в нарушении текучести крови придают также изменениям в деформируемости эритроцитов. Уже в лабильной стадии ГБ были выявлены увеличение диаметра и жесткости эритроцитов [73]. Жесткие клетки не могут быстро войти в капилляр, являясь причиной образования клеточных скоплений в сосудах (стаза), «запустевания» капилляра и в конечном итоге образования областей с локальной гипоксией [2]. Эти нарушения по мнению ученых являются наиболее ранними и специфическими признаками гемореологических расстройств этого заболевания [5]. Важным механизмом таких нарушений при ГБ рассматривают повышение агрегации эритроцитов. У больных с лабильной формой заболевания экспериментальным путем определили увеличение показателей, характеризующих агрегацию эритроцитов, в 3-4 раза по сравнению с таковыми у здоровых людей [22].

Ряд исследований подтвердили, что для эссенциальной АГ характерно снижение миогенной активности микрососудов, что вызвано прогрессирующим ухудшением МЦ. В качестве компенсаторной реакции наблюдается возрастание нейрогенного компонента в регуляции микрососудов и повышении их тонуса [17-19].

В последние годы внимание клиницистов привлекает небиволол – кардиоселективный β -адреноблокатор III поколения, обладающий вазодилатирующим действием за счет высвобождения релаксирующего фактора – NO из эндотелия сосудов. Проведенные исследования продемонстрировали улучшение вазодилатирующей функции эндотелия на терапии небивололом в отсутствие динамики показателей эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД) и диаметра плечевой артерии в покое [74,75]. Улучшение ЭЗВД у 83% по данным качественного анализа с одновременным достижением оптимального уровня АД указывает на восстановление вазодилатирующей функции эндотелия в достижении антигипертензивного эффекта небиволола [74].

Доказано, что *in vitro* и *in vivo* небиволол вызывает вазорелаксацию, воздействуя на систему L-аргинин-NO, т.к. введение ингибитора NO-синтазы NG-монометил-L-аргинина на (L-NMMA) блокировало вазодилатирующий эффект небиволола [40,75]. Более точный механизм потенцирования системы L-аргинин-NO небивололом пока

неизвестен, но, как показали экспериментальные исследования, он не связан с блокадой β_1 -адренорецепторов, 5HT_{1A} рецепторов – рецепторов серотонинового типа [40,76]. Одновременно доказано антиоксидантное действие небиволола [79, 80] на стабилизацию NO. Снижение АД на фоне небиволола сопровождается улучшением вазодилатирующей функции эндотелия у больных АГ [78, 81], не исключено антиоксидантное действие небиволола.

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о модуляции активности эндотелиальной NO-синтазы небивололом и повышении синтеза эндотелиального NO, многостороннее действие которого (вазодилаторное и ангиопротективное, антиатерогенное, антипролиферативное, антитромбоцитарное) в настоя-

щее время трудно переоценить [40,77].

В последние годы появились новые данные, свидетельствующие, что небиволол – β_1 -адреноблокатор с наивысшей селективностью не только улучшает переносимость физической нагрузки и повышает качество жизни, но и снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, действуя как модулятор синтеза NO в эндотелии сосудов [80].

Учитывая многочисленные исследования последних лет, можно отметить, что ЭД, расстройства МЦ, нарушения тромбоцитарно-сосудистого гемостаза составляют неотъемлемые звенья единого, многообразного патогенетического каскада развития АГ, определяющие не только течение, но и прогноз заболевания.

Литература:

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Эндотелиальная дисфункция и сердечная недостаточность: патогенетическая связь и возможность терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Сердц недостат 2001; 3(2): 61-5.
2. Алмазов И.И., Аронов Д.М., Атьков О.Ю. Болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей: В 4 т. Т.1. Под редакцией Е.И. Чазова. Москва «Медицина» 1992; 133 с.
3. Бакумов П.А. Нейрогуморальная активация при артериальной гипертонии: возможен ли надежный контроль? РМЖ 2001; 9 (10): 52-6.
4. Бильченко А.В., Васильев Ю.М. Предсердный натрийуретический фактор у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1991; 3: 64-7.
5. Бунин А.Я., Качнельсон Л.А., Яковлев А.А. Микроциркуляция глаза. Москва 1984; 176 с.
6. Бэр Ф.М. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции. Ж Топ Мед 2000; 3: 18-23.
7. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК), секция артериальной гипертензии. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Cons med. Приложение Артер гипер 2001; 3-11.
8. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 400 с.
9. Диас Рубен Техада. Состояние простаглицлин-тромбоксановой системы и функциональная активность тромбоцитов у лиц с ранними стадиями гипертонической болезни и коррекция их β -блокаторами и антагонистами кальция. Дисс канд мед наук. Харьков 1986.
10. Джанашия П.Х., Сороколетов С.М., Жилиев Е.В. и др. Нарушение реологических свойств крови у больных ИБС и гипертонической болезнью. Попытка выделения групп риска. Реологические исследования в медицине: Сб науч трудов. Москва 1997; 69-72.
11. Ефименко Н.А., Чернеховская Н.Е., Федорова Т.А., Шишло В.К. Микроциркуляция и способы ее коррекции. Москва 2003; 174 с.
12. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности. РМЖ 2002; 10 (1): 11-9.
13. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими obstructивными болезнями легких. РМЖ – Кардиология 2003; 11(9): 535-9.
14. Затеищикова А.А., Затеищиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология 1998; 38(9): 68-76.
15. Зотова И.В., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза. Кардиология 2000; 4: 58-67.
16. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. Москва «Медицина» 1975; 214 с.
17. Лукьянов В.Ф. Состояние вазомоции и реактивности микроциркуляторных сосудов при гипертонической болезни. В сб.: Применение лазерной доплеровской флоуметрии в медицинской практике. Москва 1996.
18. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Бранько В.В. и др. Микроциркуляция в кардиологии. Москва 2004; 136 с.
19. Павлов В.И. Состояние микроциркуляции при гипертонической болезни. Дисс канд мед наук 2003; 166 с.
20. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации (ДАГ 1). Клини фармак 2000; 9(3): 5-31.
21. Сидоренко Б.А., Затеищиков Д.А. Дисфункция эндотелия в патогенезе атеросклероза и его осложнений. Кремлевская медицина. Клини вест 1999; 2: 36-40.
22. Сороколетов С.М., Проценко Е.А. Современные взгляды на гемореологию, определяющие ее факторы. Реологические исследования в медицине. Сб науч трудов. Москва 1997; 74-8.
23. Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» (2002-2008 гг). Internet version.
24. Dzau VJ, Gibbons JH. Autocrine-paracrine mechanisms of vascular myocytes in hypertension. Am J Cardiol 1987; 60: 991-1031.
25. Gibbons G.H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: A new therapeutic target. Am J Cardiol 1997; 79(5a): 3-8.
26. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6.
27. Ikeda Uichi, Shimada Kazujuki. NO and cardiac failure. Clin Cardiol 1997; 20(10): 837-41.
28. Gillis J, Markham A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. Drugs 1997; 54: 885-902.
29. Loscalzo J. Endothelial injury, vasoconstriction, and its prevention. Tex Heart Inst J 1995; 22: 2, 180-4.

30. Lusher TF. Endothelial control of vascular tone and growth. *Clin Exp Hypertens* 1990; 12(5): 897-902.
31. Lusher TF. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels. *Lung* 1990; 168: 27-34.
32. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur Heart J* 1998; 19: 7-15.
33. Cooke J, Tsao P. Is nitric oxide an endogenous antiatherogenic molecule? *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 653-5.
34. Gleeup G, Petersen JR, Mehlsen J, Winther K. Effect of spirapril and hydrochlorothiazide on platelet function and euglobulin clot lysis time in patients with mild hypertension. *Angiology* 1996; 47(10): 951-5.
35. Goligorsky MS, Noiri E, Tsukahara H, et al. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta Physiol Scand* 2000; 168(1): 33-40.
36. Rongen GA, Smits P, Thien T. Endothelium and the regulation of vascular tone with emphasis on the role of nitric oxide. *Physiology, pathophysiology and clinical implications. Neth J Med* 1994; 44(1): 26-35.
37. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998; 31(pt 2): 335-41.
38. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in hypertension. *J Hypertens Suppl* 1996; 14(5): S83-93.
39. Gardiner SM., Compton AM, Bennet T, et al. Control of regional blood flow by endothelium-derived nitric oxide. *Hypertension* 1990; 15: 486-92.
40. Panza JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468-74.
41. Stewart DJ. Clinical relevance of endothelial dysfunction in cardiovascular disorders. *Agents Actions* 1995; 45: 227-35.
42. Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1997; 18(Suppl E): E19-29.
43. Vanhoutte PM. Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* 1993; 87(Suppl V): V9-17.
44. Goligorsky MS, Noiri E, Tsukahara H, et al. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta Physiol Scand* 2000; 168(1):33-40.
45. Naruko T, Ueda M, Van der Wal AC, et al. C-type natriuretic peptide in human coronary atherosclerotic lesions. *Circulation* 1996; 94: 3103-8.
46. Cargill RI, Struthers AD, Lipworth BJ. C-type natriuretic peptide: effects on the haemodynamics and endocrine responses to angiotensin II. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 108-11.
47. Davidson NS, Barr CS, Struthers AD. C-type natriuretic peptide. An endogenous inhibitor of vascular angiotensin-converting enzyme activity. *Circulation* 1996; 93: 1155-9.
48. Ishihara T, Kato J, Kitamura K, et al. Production of adrenomedullin in human vascular cells. *Life Sci* 1997; 60: 1763-9.
49. King AG, Brenner BM, Anderson S. Endothelin: a potent renal and systemic vasoconstrictor peptide. *Am J Physiol* 1989; 256: 1051-8.
50. Aguilar G, Wynn PC, Mendelsohn FA, et al. Alitroradiographic localization of brain receptors for peptide hormones: angiotensin II, corticotropin-releasing hormone. *Methods Enzymol* 1986; 124: 590-606.
51. Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13(3): 103-8.
52. Lusher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. *J Hypertension* 1992; 19: 117-30.
53. Naruse M, Kawana M, Hifumi S, et al. Plasma immunoreactive endothelin, but not thrombomodulin, is increased in patients with essential hypertension and ischemic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17: 471-4.
54. Hamberg M, Svensson J, Samuelsson B. Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *PNAS USA* 1975; 72: 2294-8.
55. Hirsh PD, Hillis LD, Campbell WB, et al. Release of prostaglandins and thromboxane into the coronary circulation in patients with ischemic heart disease. *NEJM* 1981; 304: 685-91.
56. Kelm M, Preik M, Hafner DJ, Strauer BE. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension* 1996; 27:3:1; 346-53.
57. Luscher TF, Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis* 1995; 118(Suppl): S81-90.
58. Van Zwieten PA. Endothelial dysfunction in hypertension. A critical evaluation. *Blood Press* 1997; 2(Suppl): 67-79.
59. Noll G, Tschudi M, Nava E, Luscher TF. Endothelium and high blood pressure. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997; 17(5): 273-9.
60. Taddei S, Salvetti A. Pathogenetic factors in hypertension. Endothelial factors. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18(3-4): 323-35.
61. Arnal JF, Michel JB, Harrison DG. Nitric oxide in the pathogenesis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4(2):-182-8.
62. Born GVR. Aggregation of blood platelets by adenosin diphosphate and its reversal. *Nature (Lond)* 1962; 194(4832): 9237.
63. Boneu B, Abbal M, Plante J, Bierme R. Factor VIII complex and endothelial damage. *Lancet* 1975; 1: 1430.
64. Reldy MA, Chopek M, Chao S, et al. Injury induces increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells. *Am J Pathology* 1989; 134(4): 857-64.
65. Blann AD, Naqvi T, Waite M, McCollum CN. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 107-11.
66. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-8.
67. Vaziri ND, Smith DH, Winer RL, et al. Coagulation and inhibitory and fibrinolytic proteins in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(2): 222-8.
68. Hsueh WA, Anderson PW. Hypertension, the endothelial cell, and the vascular complications of diabetes mellitus (clinical conference). *Hypertension* 1992; 20: 2, 253-63.
69. Lip GY, Blann AD. Von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovasc Res* 1997; 34: 2, 255-65.
70. Blann AD, Waite MA. Von Willebrand factor and soluble E-selectin in hypertension: influence of treatment and value in predicting the progression of atherosclerosis. *Coronary Artery Disease* 1996; 7(2): 143-7.
71. Bowie EJW, Solberg EA, Fass DN, et al. Transplantation of normal bone marrow into a pig with severe von Willebrand disease. *J Clin Invest* 1986; 78: 26-30.
72. Bellucci S, Ignatova E, Jaillet N, Boffa MC. Platelet hyperactivation in patient with essential thrombocythemia is not associated with vascular endothelial cell damage as judged by the levels of plasma thrombomodulin? Protein S, PAI-1, tPA and vWF. *Thromb Haemostasis* 1993; 70: 736-42.
73. Prisco D, Paniccia R, Bandinelli B. Short-term ACE inhibition may influence exercise-induced changes in haemostasis in healthy subjects. *Fibrinolysis* 1997; 11(4): 187-92.
74. Соболева Г.Н., Рогоза А.Н., Карпов Ю.А. и др. Дисфункция эндотелия при артериальной гипертензии: вазопротективные эффекты β-блокаторов нового поколения. *РМЖ* 2001; 9(18): 754-8.

75. Lind L, Grantsam S, Millgard J. Endothelium-dependent vasodilation in hypertension – A review. *Blood Pressure* 2000; 9: 4-15.
76. Cadrillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi A, et al. Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 851-6.
77. Panza JA, Quyyumi A, Callahan T, et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *JACC* 1993; 21: 1145-51.
78. Cocroft J, Chowienzyk J, Brett S, et al. Nebivolol vasodilates human forearm vasculature: evidence for an L-arginine/NO-Dependent mechanism. *J Pharmac exper ther* 1995; 274: 1067-71.
79. Troost R, Schwedhelm E, Rojczyk S, et al. Nebivolol decreases systematic oxidative stress in healthy volunteers *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50 (4); 377-9
80. De Groot AA, Mathy MG, van Zwieten PA, Peters SL Antioxidant activity of nebivolol in rat aorta *J Cardivasc Pharmacol* 2004; 43 (1): 148-53.
81. A. Zanchetti Clinical pharmacodynamics of Nebivolol: new evidence of Nitric Oxidemediating Activity and Peculiar Haemodynamic Properties in Hypertensive Patients *Blood Pressure* 2004; 13 (suppl 1) 18-33.

Поступила 20/04-2005

Оценка эффективности применения амлодипина для лечения артериальной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких

А.И. Чесникова, Т.Э. Стешина, В.П. Терентьев

Ростовский государственный медицинский университет. Ростов-на-Дону, Россия

Amlodipine efficacy in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease

A.I. Chesnikova, T.E. Steshina, V.P. Terentyev

Rostov State Medical University. Rostov-na-Donu, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК), в частности амлодипина, у больных с сочетанием артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Материал и методы. Обследованы 32 пациента с АГ I-II степеней в сочетании с ХОБЛ в фазе ремиссии и 27 человек с эссенциальной АГ I-II степеней без ХОБЛ, которые в течение 12 недель принимали амлодипин. Исходно и по окончании периода наблюдения оценивались параметры суточного профиля артериального давления, эхокардиографии и функции внешнего дыхания (ФВД).

Результаты. Курсовое применение амлодипина у больных АГ и ХОБЛ обеспечивало надежный 24-часовой контроль АД, снижало нагрузку давлением, нормализовало его суточный ритм и вариабельность, уменьшало легочную гипертензию и патологическое ремоделирование миокарда правого желудочка (ПЖ), а также улучшало систоло-диастолическую функцию ПЖ при одновременном улучшении параметров ФВД.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать современные дигидропиридиновые БКК, в частности амлодипин, в качестве препарата первой линии для коррекции АГ у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография, амлодипин.

Aim. To study efficacy and safety of dihydropyridine calcium antagonists (CA), and amlodipine, in particular, in patients with arterial hypertension (AH) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. The study included 32 patients with Stage I-II AH and COPD in remission, as well as 27 patients with Stage I-II essential AH without COPD. All participants were administered amlodipine for 12 weeks. At baseline and after 12 weeks of treatment, circadian blood pressure profile (CBPP), echocardiography and lung function (LF) parameters were assessed.

Results. In patients with AH and COPD, amlodipine course treatment provided stable 24-hour BP control, decreased BP load, normalized BP circadian rhythm and variability, reduced pulmonary hypertension and pathologic left ventricular remodeling (LVR), improved right ventricular (RV) systolo-diastolic function, as well as LF parameters.

Conclusion. Modern dihydropyridine CA, and amlodipine, in particular, can be used as first-line medications for AH correction in COPD patients.

Key words: Arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, 24-hour blood pressure monitoring, echocardiography, amlodipine.

Сочетание артериальной гипертензии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является одной из актуальных проблем современной медицины. Неуклонный рост числа больных с такими заболеваниями, их значительный вклад в структуру заболеваемости и смертности, колоссальный экономический ущерб, наносимый обществу, обуславливают пристальный интерес исследователей к этой теме. Одним из важных аспектов проблемы является поиск оптимальных путей медикаментозной коррекции АГ, который осложняется взаимным отягощением и прогрессированием сочетанной патологии, ограничением назначения ряда антигипертензивных препаратов и возрастающим риском ятрогенного воздействия.

Цель исследования – изучение эффективности применения современных дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) для лечения АГ у больных ХОБЛ.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели в исследование были включены 59 больных, подписавших информированное согласие и разделенных на две группы. Первая группа состояла из 32 пациентов – 20 мужчин и 12 женщин, средний возраст $61,16 \pm 1,82$ года с АГ в сочетании с ХОБЛ в фазе ремиссии. Средняя продолжительность ХОБЛ у этих лиц была равна $17,16 \pm 1,51$ года, средняя длительность АГ – $9,04 \pm 2,04$ года. Во вторую группу вошли 27 человек – 16 мужчин и 11 женщин, средний возраст $58,87 \pm 2,15$ лет с АГ без патологии органов дыхания. Средняя длительность АГ у них составляла $10,4 \pm 1,39$ лет и значимо не отличалась от длительности АГ у больных первой группы ($p=0,581$).

В исследовании не участвовали больные с симптоматическими АГ; клиническими признаками ишемической болезни сердца; острыми нарушениями мозгового кровообращения в анамнезе; клапанными пороками сердца; тяжелыми нарушениями ритма и проводимости; эндокринными заболеваниями; тяжелой патологией печени и почек, а также получающие глюкокортикостероиды системного действия.

Монотерапия амлодипином (Кардилопин[®], Эгис АО, Венгрия) назначалась в амбулаторных условиях в течение 12 недель. За 2 недели до начала исследования отменялась предшествующая антигипертензивная терапия, если таковая проводилась, но не была эффективной. Стартовая доза препарата составляла 5 мг/сут. один раз утром. В случае недостаточного снижения артериального давления (АД) через 2 недели лечения суточную дозу увеличивали до 10 мг с сохранением кратности и времени приема.

Антигипертензивные препараты больным АГ в сочетании с ХОБЛ назначались на фоне базисной терапии ХОБЛ, включавшей М-холинолитики, β_2 -агонисты или их комбинацию, иногда – пролонгированные метилксантины, мукокорректоры.

В дневниках наблюдения пациентами ежедневно отмечались наличие и выраженность таких симптомов как кашель, одышка, приступы удушья, переносимость физической нагрузки, качество ночного сна, а также величина АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), пиковая скорость выдоха (ПСВ) по данным пикфлоуметрии.

Об эффективности лечения судили по динамике клинического АД и показателя суточного мониторирования АД (СМАД). Лечение считали эффективным, если по данным каузальных измерений отмечалось снижение систолического АД (САД) и/или диастолического АД (ДАД) > чем на 20/10 мм рт.ст. соответственно [4,8]. Критерием эффективности по результатам СМАД было снижение среднесуточного ДАД на 5 мм рт.ст. и более от исходного [5,11]. В качестве целевого АД по данным СМАД принимали его среднесуточный уровень 135/85 мм рт.ст., среднедневной – 140/90 мм рт.ст., средненочной – 125/75 мм рт.ст. [10,12].

На этапе включения в исследование и через 12 недель лечения у всех больных оценивались объективный статус, показатели общего и биохимического анализов крови, электрокардиограммы, параметров функции внешнего дыхания (ФВД) с помощью автоматической портативной системы «ЕТОН-01», суточного профиля (СП) АД и эхокардиографии (ЭхоКГ).

СМАД выполняли регистраторами АВРМ-02 («MEDITECH», Венгрия) и ВРLab («Петр Телегин», Россия). Интервал между измерениями составлял 15 минут с 7.00 до 23.00 часов и 30 минут – с 23.00 до 7.00 часов. Во время СМАД пациенты вели дневник, в котором отражали существенные моменты поведенческой активности, время и качество сна. Перед началом статистической обработки периоды бодрствования и сна корректировали с учетом дневниковых записей. Анализировали: усредненные показатели и вариабельность (Var) САД, ДАД и ЧСС в течение суток, в периоды бодрствования и сна; «нагрузку давлением», включавшую индекс времени (ИВ) и индекс площади (ИП) гипертензии; суточный индекс (СИ), определяемый как разность между усредненными значениями АД в периоды бодрствования и сна, отнесенную к усредненным дневным значениям АД и выраженную в процентах.

ЭхоКГ проводили на аппарате «TOSHIBA – SSA – 220А» (Япония) датчиком 3,5 МГц с регистрацией одно- и двухмерной ЭхоКГ, а также доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме. Объемные показатели – конечный диастолический (КДО), конечный систолический (КСО), ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ) желудочков рассчитывали по Teicholz L. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле: $ММЛЖ = 1,04 \cdot \{(КДР + МЖП + 3СЛЖ)^3 - КДР^3\} - 13,6$ [9]; индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) – по отношению ММЛЖ к площади тела ($г/м^2$) [2].

Диастолическая функция (ДФ) желудочков оценивалась методом импульсно-волновой доплер-ЭхоКГ по показателям трансмитрального и транстрикуспидального (ТК) кровотоков. Исследовали скорости раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения и их отношение (Е/А). Исследуемые показатели измеряли не менее чем в трех последовательных сердечных циклах с определением средних величин. Признаками нарушения ДФ считали уменьшение $Е/А < 1,0$ [6].

САД в легочной артерии (ЛА) определяли с помощью постоянно-волновой доплер ЭхоКГ из парастернальной

позиции длинной оси правого желудочка (ПЖ) по скорости струи трикуспидальной регургитации. О легочной гипертензии (ЛГ) судили при САД в ЛА > 30 мм рт.ст. [7].

При статистической обработке результатов использовали программы «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0» (StatSoft Inc., 2001). Статистические данные представляли в виде средних арифметических значений и ошибки средней величины ($M \pm SE$). Достоверность различий оценивали по ранговому критерию Вилкоксона. При сравнении выраженных в процентах величин использовали критерий согласия χ^2 . Достоверным рассматривали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики клинического АД продемонстрировал его достоверное снижение в обеих группах уже через 4 недели терапии с постепенным нарастанием антигипертензивного эффекта к 12 неделе.

У больных АГ и ХОБЛ САД снизилось на $11,3 \pm 0,82$ мм рт.ст. (7,3%; $p=0,000$) в течение первых 4 недель и на $19,8 \pm 1,18$ мм рт.ст. (12,3%; $p=0,000$) за весь период наблюдения. ДАД уменьшилось на $5,8 \pm 0,75$ мм рт.ст. (6,05%; $p=0,000$) в течение первого месяца и на $10,3 \pm 1,13$ мм рт.ст. (10,7%; $p=0,000$) к концу исследования. Аналогичная динамика клинического АД наблюдалась у больных АГ без патологии легких: САД достоверно снизилось на $9,8 \pm 0,95$ мм рт.ст. (6,2%; $p=0,000$) в течение первых 4 недель и на $21,1 \pm 1,14$ мм рт.ст. (13,4%; $p=0,000$) за весь период наблюдения; ДАД – на $5,6 \pm 0,79$ мм рт.ст. (5,7%; $p=0,000$) и $10,8 \pm 0,88$ мм рт.ст. (11,0%; $p=0,000$) соответственно. В ходе исследования было установлено, что степень снижения АД на фоне лечения амлодипином была прямо пропорциональна его исходному уровню как у больных с сочетанной патологией – $r=0,7$; $p=0,000$ для САД и $r=0,47$; $p=0,022$ для ДАД, так и у лиц с АГ без заболеваний легких – $r=0,87$; $p=0,000$ и $r=0,56$; $p=0,002$ соответственно, целевой уровень АД чаще достигался у больных с исходно более низкими значениями АД. К концу периода наблюдения в обеих группах усредненные значения клинического АД составили $135,7 \pm 1,31/85,6 \pm 1,1$ и $136,8 \pm 1,2/87,4 \pm 1,13$ мм рт.ст. соответственно.

Как показал анализ, у каждого четвертого больного в обеих группах – 25,0% и 25,9% соответственно, суточная доза препарата составляла 5 мг; большинству больных с сочетанной патологией (75,0%) и с АГ без поражения легких (74,1%) для эффективного контроля АД

требовалось назначение 10 мг/сут. амлодипина.

Особый интерес представлял анализ изменений параметров СП АД под влиянием терапии амлодипином у больных АГ в зависимости от наличия ХОБЛ (таблица 1). На фоне 12-недельной терапии амлодипином произошло достоверное снижение среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей САД и ДАД как у больных АГ и ХОБЛ, так и у пациентов с АГ без бронхолегочных заболеваний. Вместе с тем, было отмечено несколько менее выраженное снижение АД у лиц с сочетанной патологией.

Важно отметить отсутствие рефлекторного увеличения ЧСС, характерного для дигидропиридиновых БКК первых генераций, что особенно важно при лечении больных АГ в сочетании с ХОБЛ, склонных к тахикардии.

Таким образом, анализ данных каузальных измерений и СМАД продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность препарата, обеспечивающего надежный контроль АД в течение суток. Терапия была эффективной у 84,4% больных с сочетанной патологией и у 85,2% пациентов с АГ без заболеваний легких, при этом у половины из них – 50,0% и 51,9% соответственно, был достигнут целевой уровень АД. Комплексная оценка результатов каузальных измерений и данных СМАД у пациентов из обеих групп показала несколько менее выраженное снижение ДАД во все периоды СМ.

Анализ динамики нагрузки давлением продемонстрировал достоверное снижение ИВ и ИП гипертензии в обеих группах как в целом за сутки, так и отдельно в периоды бодрствования и сна.

Важно подчеркнуть достоверное снижение повышенной Вар АД у лиц 1 группы. У больных 2 группы при исходно нормальных показателях Вар АД амлодипин не оказывал влияния на Вар АД, что согласуется с данными других авторов [3].

Заслуживает внимания сравнительная оценка изменений суточного ритма АД, выявившая достоверное повышение СИ САД у больных 1 группы при отсутствии значимой динамики СИ ДАД (рисунок 1). У больных 2 группы с более высокими значениями СИ наблюдалось достоверное увеличение степени ночного снижения (СНС) САД и ДАД.

Таблица 1

Динамика параметров СП АД на фоне терапии амлодипином

Параметры СП АД	1 группа (n=32)			2 группа (n=27)		
	Исходно	Через 12 недель	Δ%	Исходно	Через 12 недель	Δ%
САДсут	145,45 ± 2,91	129,91 ± 1,95**	-10,8	146,88 ± 2,48	129,02 ± 1,59**	-12,2
САДд	148,28 ± 2,71	133,38 ± 2,21**	-10,1	150,32 ± 2,31	133,88 ± 1,73**	-11,0
САДн	140,44 ± 3,63	121,95 ± 2,93**	-13,2	140,29 ± 3,12	120,22 ± 1,65**	-14,3
ДАДсут	89,48 ± 1,72	82,05 ± 1,52**	-8,3	92,19 ± 2,11	83,36 ± 1,89**	-9,6
ДАДд	94,26 ± 1,62	86,28 ± 1,52**	-8,5	94,52 ± 2,15	86,62 ± 1,79**	-8,4
ДАДн	87,59 ± 2,32	78,25 ± 2,29**	-10,7	87,10 ± 2,18	77,06 ± 2,04**	-11,5
ЧССсут	75,61 ± 1,15	75,32 ± 1,27	-0,4	70,05 ± 2,58	69,67 ± 2,52	-0,5
ЧССд	76,69 ± 1,11	77,17 ± 1,17	+0,6	71,94 ± 2,55	72,53 ± 3,13	+0,8
ЧССн	71,01 ± 1,36	70,99 ± 1,55	-0,03	64,91 ± 2,53	63,29 ± 1,95	-2,5
ВарСАДсут	17,49 ± 0,56	15,60 ± 0,67*	-10,8	15,47 ± 0,51	14,44 ± 0,44	-6,7
ВарСАДд	16,79 ± 0,68	15,15 ± 0,58*	-9,8	15,51 ± 0,42	14,66 ± 0,55	-5,5
ВарСАДн	16,63 ± 0,55	14,59 ± 0,74*	-12,3	14,47 ± 0,62	13,61 ± 0,75	-5,9
ВарДАДсут	14,15 ± 0,62	13,72 ± 0,49	-3,0	13,85 ± 0,52	12,96 ± 0,46	-6,4
ВарДАДд	13,77 ± 0,64	13,14 ± 0,79	-4,6	13,62 ± 0,55	12,74 ± 0,54	-6,5
ВарДАДн	13,38 ± 0,49	12,23 ± 0,72*	-8,6	11,69 ± 0,62	10,98 ± 0,73	-6,1

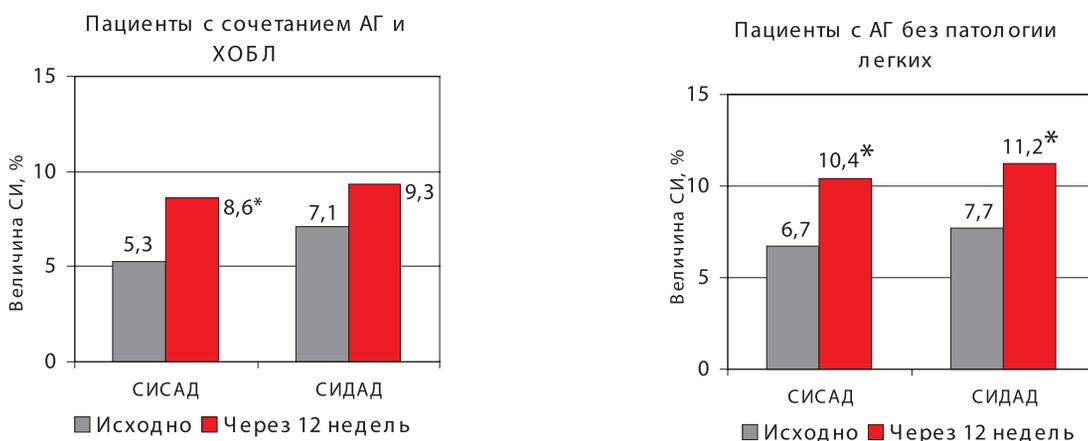
Примечание: * - p<0,05; ** - p<0,001; Δ% - динамика показателей, выраженная в процентах.

Индивидуальный анализ суточного ритма САД у пациентов 1 группы в результате применения амлодипина обнаружил достоверное уменьшение количества «night-peaker» на 21,9% (p=0,009), исходно составлявших значительную часть больных (46,9%), за счет перехода их в группу «non-dipper», которая увеличилась с 28,1% до 43,8% (p=0,064), а также рост числа «dipper» с 25% до 31,2% (p=0,408) (рисунок 2).

При изучении динамики СИ ДАД у этой категории пациентов на фоне применения

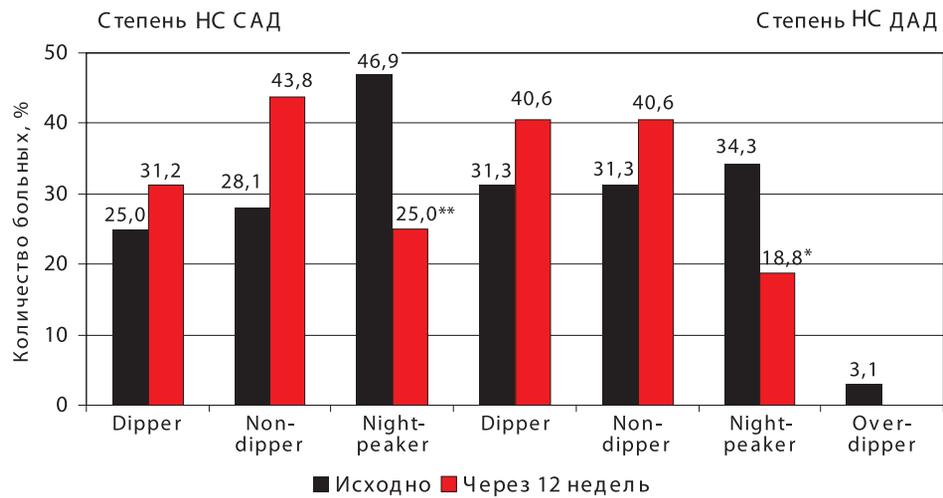
амлодипина наблюдалось значимое уменьшение количества «night-peaker» (p=0,033) за счет перемещения их в группу «non-dipper», увеличившуюся на 9,3% (p=0,273), а также рост числа «dipper» на 9,3% (p=0,273).

При оценке СП АД у больных с АГ без патологии легких также была установлена положительная динамика суточного ритма САД – увеличение количества «dipper» на 33,4% (p=0,000), уменьшение числа «non-dipper» на 14,9% (p=0,143), перемещение «night-peaker» в



Примечание: * - p<0,05.

Рис. 1 Сравнительный анализ динамики СИ АД на фоне лечения амлодипином.



Примечание. *- p<0,05; ** - p<0,01.

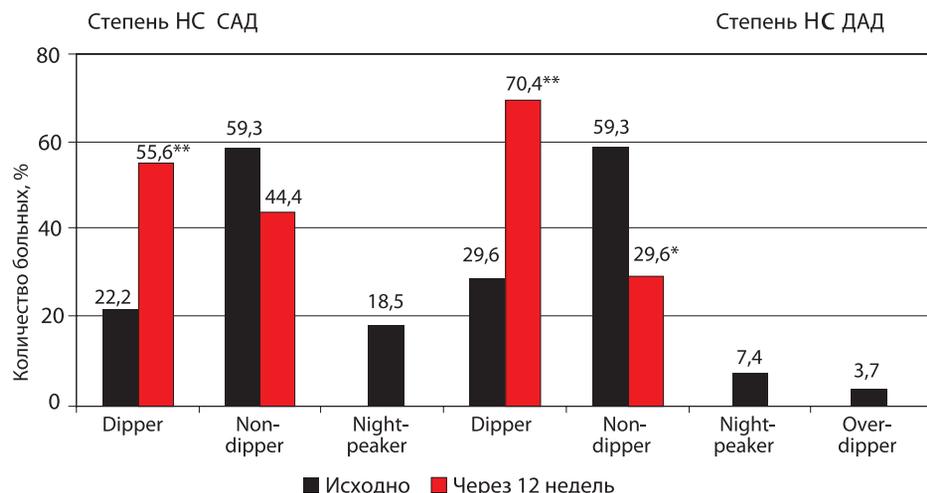
Рис. 2 Динамика суточного ритма АД у больных с сочетанной патологией на фоне терапии амлодипином.

группу «non-dipper», и ДАД – увеличение количества «dipper» на 40,8% (p=0,000), сокращение числа «non-dipper» на 29,7% (p=0,002), а также перемещение «night-peaker» и «over-dipper» в группы «non-dipper» и «dipper» соответственно (рисунок 3).

На фоне лечения амлодипином при выраженной положительной динамике СНС АД в обеих группах, нормализация суточного ритма АД у больных I группы отмечалась достоверно реже, чем у больных АГ без патологии легких – 31,2% и 55,6% соответственно по СНС САД (p=0,009); 40,6% и 70,4% соответственно по СНС ДАД (p=0,005), что, возможно, было связано с более выраженными исходными нарушениями циркадного ритма АД у лиц с соче-

танной патологией и трудностью коррекции СП АД при сохраняющемся негативном действии факторов, лежащих в основе этих нарушений – ночные приступы удушья, гипоксемия, системное действие β₂-агонистов и т.д.

Таким образом, в ходе исследования были установлены выраженная антигипертензивная эффективность амлодипина при отсутствии рефлекторной нейрогуморальной активации, нормализующее влияние препарата на суточный ритм и Вар АД у больных обеих групп. Особенно важными являются результаты, полученные у пациентов с сочетанной патологией, т.к. взаимное отягощение и прогрессирование заболеваний повышает риск органических поражений, ухудшает прогноз и диктует необ-



Примечание: *- p<0,01; ** - p<0,001.

Рис. 3 Динамика суточного ритма АД у больных АГ без патологии легких на фоне терапии амлодипином.

ходимость оптимизации путей медикаментозной коррекции АД.

Учитывая трудности коррекции нарушенных параметров внутрисердечного и легочного кровотока у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ, обусловленные их тесным структурно-функциональным единством, негативным влиянием гипоксии, гипоксемии, хронического воспаления, взаимным отягощением и прогрессированием гемодинамических нарушений, несомненный интерес представляет изучение влияния амлодипина на показатели внутрисердечной и легочной гемодинамики. С этой целью был проведен сравнительный анализ результатов доплер ЭхоКГ, полученных исходно и по окончании 12-недельного периода лечения у больных обеих групп.

У пациентов обеих групп на фоне терапии амлодипином отмечалось некоторое уменьшение КДР и КДО, КСР и КСО, толщины стенок ЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ, что, по-видимому, свидетельствует об улучшении структурно-функционального состояния мио-

карда в условиях снижения гемодинамической нагрузки (таблица 2).

В ходе исследования установлено также некоторое повышение ФВ ЛЖ у пациентов обеих групп – на 2,3% ($p=0,589$) и 2,9% ($p=0,502$) соответственно. Следует подчеркнуть отсутствие исходной систолической дисфункции у всех больных, с чем связано, вероятно, статистически незначимое изменение данных показателей.

Кардилопин® влияет на структурно-функциональное состояние ПЖ и легочного кровотока. Анализ материала продемонстрировал достоверное уменьшение САД в ЛА на 18,4% ($p=0,005$) на фоне терапии амлодипином у пациентов 1 группы, что обусловлено, по-видимому, уменьшением степени выраженности гипоксемической вазоконстрикции артериоларногорусламалогокруга кровообращения (МКК), являющейся кальций-зависимым процессом, и, следовательно, уменьшением легочного сосудистого сопротивления [1].

Обнаружен достоверный регресс толщины передней стенки (ПС) ПЖ у лиц 1 группы (-19,7%, $p=0,003$), связанный, вероятно, с

Таблица 2

Динамика показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики под влиянием терапии амлодипином у обследованных больных

Параметры	1 группа (n=32)			2 группа (n=27)		
	Исходно	Через 12 недель	Δ%	Исходно	Через 12 недель	Δ%
КДР ЛЖ, см	4,87 ± 1,24	4,81 ± 1,1	-1,2	5,08 ± 0,95	4,93 ± 1,24	-3,0
КСР ЛЖ, см	3,26 ± 0,89	3,23 ± 1,22	-1,5	3,26 ± 0,76	3,19 ± 0,78	-2,2
ТМЖП, см	1,31 ± 0,44	1,27 ± 0,49	-2,8	1,33 ± 0,32	1,25 ± 0,38	-6,0
ТЗСЛЖ, см	1,28 ± 0,35	1,23 ± 0,43	-3,9	1,38 ± 0,43	1,29 ± 0,39	-6,5
ММЛЖ, г	308,63 ± 1,87	290,82 ± 1,92	-5,8	355,28 ± 2,14	329,89 ± 1,56	-7,1
ИММЛЖ, г/м ²	163,29 ± 0,79	155,06 ± 0,75	-5,0	177,64 ± 0,85	165,46 ± 0,78	-6,9
КДО ЛЖ, мл	100,78 ± 5,03	97,6 ± 3,89	-3,2	124,03 ± 5,53	118,02 ± 4,16	-4,8
КСО ЛЖ, мл	39,4 ± 1,03	38,1 ± 0,84	-3,3	43,41 ± 1,33	41,6 ± 1,04	-4,2
ФВ ЛЖ, %	58,65 ± 1,22	60,02 ± 2,01	+2,3	62,1 ± 1,13	63,91 ± 1,91	+2,9
САД в ЛА, мм рт.ст.	35,84 ± 0,93	29,24 ± 0,51**	-18,4	29,6 ± 0,43	27,9 ± 0,59	-5,7
ПС ПЖ, см	0,76 ± 0,33	0,61 ± 0,47**	-19,7	0,51 ± 0,39	0,47 ± 0,47	-5,9
КДР ПЖ, см	2,65 ± 0,63	2,52 ± 1,0	-4,9	2,41 ± 0,63	2,38 ± 1,08	-1,2
КСР ПЖ, см	2,08 ± 0,98	1,92 ± 0,77	-7,7	1,62 ± 0,98	1,58 ± 0,75	-2,5
КДО ПЖ, мл	27,11 ± 1,25	25,72 ± 1,52	-5,2	23,11 ± 1,25	22,62 ± 1,73	-2,2
КСО ПЖ, мл	19,5 ± 1,59	17,6 ± 1,12*	-9,7	14,21 ± 1,59	13,78 ± 1,22	-3,0
ФВ ПЖ, %	46,01 ± 3,44	50,48 ± 4,04*	+9,4	48,18 ± 3,44	50,22 ± 3,94	+4,2

Примечание: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; Δ% – динамика показателей, выраженная в процентах; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер.

уменьшением его гемодинамической перегрузки.

Отмечена тенденция к снижению КСР и достоверное уменьшение КСО ПЖ под влиянием терапии амлодипином у больных 1 группы. Вероятно, эти изменения связаны с улучшением систолического опорожнения ПЖ вследствие более выраженного снижения САД в ЛА, а также со способностью амлодипина улучшать функцию миокарда в условиях кислородного дефицита путем уменьшения потока кальция в клетки и потерь нуклеотидов, а также поддержания функций митохондрий [1].

Важно подчеркнуть достоверное увеличение УО на 5,0% ($p=0,023$) и ФВ ПЖ на 9,4% ($p=0,024$) у больных с сочетанной патологией, что свидетельствовало об улучшении сократительной функции миокарда ПЖ в условиях снижения системной гипертензии и ЛГ, регресса его патологического ремоделирования, улучшения параметров ФВД под влиянием антигипертензивной терапии Кардилопином®.

У больных АГ без патологии легких достоверной динамики показателей структурно-функционального состояния ПЖ и легочного кровотока не наблюдалось, вероятно, ввиду значительно менее выраженных исходных изменений.

Таким образом, установлено достоверное улучшение структурно-функциональных показателей ПЖ и МКК под влиянием терапии амлодипином у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ.

Отмечено незначимое улучшение ДФ ЛЖ у больных обеих групп, при этом несколько более выраженные изменения установлены у больных 2 группы.

Оценка параметров ТК продемонстрировала достоверное повышение VE/VA ТК у больных 1 группы на 10,4% ($p=0,026$), свидетельствовавшее об улучшении диастолических свойств миокарда ПЖ под влиянием терапии амлодипином, и незначительную динамику этих показателей у больных 2 группы, обусловленную, вероятно, их исходно менее выраженными нарушениями.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности амлодипина в плане коррекции нарушений центральной и легочной гемодинамики у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. Следует особо отметить положительное влияние препарата

на структурно-функциональные параметры ПЖ и гемодинамику МКК, что представляется чрезвычайно важным с учетом их выраженных нарушений у больных 1 группы.

Неоднозначные эффекты на состояние легочной вентиляции и перфузии при назначении БКК побудили к изучению изменений параметров ФВД на фоне применения амлодипина. Важна достоверная положительная динамика показателей пикфлоуметрии и спирометрии у больных 1 группы, обусловленная, вероятно, улучшением легочной функции за счет уменьшения гиперреактивности бронхов, потенцирования действия β_2 -агонистов, а также повышением вентиляционно-перфузионных отношений при использовании амлодипина. У больных АГ без патологии легких достоверные изменения показателей ФВД на фоне лечения отсутствовали, однако отмечена тенденция к их повышению.

Отмечена хорошая переносимость Кардилопина® и отсутствие ухудшения течения ХОБЛ на фоне терапии препаратом у лиц с сочетанной патологией. Лишь у одной больной 1 группы (3,1%) были зарегистрированы отеки на лодыжках, купировавшиеся самостоятельно и у одной пациентки 2 группы (3,7%) в первые дни приема препарата наблюдалась головная боль, не потребовавшая отмены амлодипина.

Отсутствие отрицательной динамики биохимических показателей в обеих группах свидетельствовало о метаболической нейтральности препарата.

Выводы

Применение амлодипина (Кардилопина®) у больных с сочетанием АГ и ХОБЛ эффективно снижает АД, нормализует его суточный ритм и Вар при отсутствии рефлекторной нейрогуморальной активации и негативного влияния на легочную функцию.

На фоне антигипертензивной терапии амлодипином у больных АГ в сочетании с ХОБЛ отмечается положительная динамика показателей доплер-ЭхоКГ: снижение ЛГ, улучшение систоло-диастолической функции обоих желудочков, уменьшение патологического ремоделирования миокарда.

Высокая эффективность и безопасность амлодипина позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для лечения АГ у больных ХОБЛ.

Литература

1. Ишина Т.И., Маринин В.Ф., Фомина И.Г. Место амлодипина в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Клин мед* 2003; 4: 54-8.
2. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Сравнительный анализ влияния различных классов гипотензивных препаратов на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка у пожилых больных. *РКЖ* 2001; 3(29): 29-33.
3. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Вариабельность артериального давления при артериальной гипертензии и влияние антигипертензивной терапии. *Клин мед* 2002; 6: 4-7.
4. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б., Белов А.А. Эффективность и безопасность антигипертензивной терапии Диротеном у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. *РМЖ* 2002; 10(10): 472-4.
5. Рогоза А.Н. Суточное мониторирование артериального давления. *Сердце* 2002; 1(5): 240-3.
6. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни: сердечно-сосудистая система. Москва «Медицина» 2003; 312 с.
7. Рыбакова М.К. Возможности эхокардиографии в дифференциальной диагностике дилатации правых отделов сердца и оценке степени легочной гипертензии. *Ультразвук диагн* 2000; 1: 110-20.
8. Смоленская О.Г., Клейнер С.Л., Ставрова Н.Ю. и др. Терапия гипертонической болезни блокаторами кальциевых каналов пролонгированного действия. *Кардиология* 2004; 5: 59-62.
9. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.
10. Mancia G, Parati G. The role of ambulatory blood pressure monitoring in elderly hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 12-6.
11. O'Brien E, Coats A, Owens P, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ* 2000; 320: 1128-34.
12. Staessen JA, O'Brien E, Amery A, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive subjects: results from international database. *J Hypertens* 2000; 12(7): 1-2.

Поступила 07/06-2005

Связь семейного анамнеза и ишемической болезни сердца в популяции города Новосибирска (программа ВОЗ MONICA)

Ю.П. НИКИТИН, М.И. ВОЕВОДА, В.Н. МАКСИМОВ, О.В. ЛИСИЧЕНКО, С.К. МАЛЮТИНА, В.В. ГАФАРОВ

Государственное учреждение Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН.
Новосибирск, Россия

Family history and coronary heart disease in Novosibirsk City population (Program WHO-MONICA)

Yu.P. Nikitin, M.I. Voevoda, V.N. Maksimov, O.V. Lisichenko, S.K. Malyutina, V.V. Gafarov

State Research Institute of Internal Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science.
Novosibirsk, Russia

Цель. Изучить связь семейного анамнеза с определенной ишемической болезнью сердца (ОИБС) в популяции 25-64-летних жителей г. Новосибирска по данным одномоментных эпидемиологических исследований.

Материал и методы. В рамках программы ВОЗ MONICA обследованы 7111 мужчин и 5523 женщины из неорганизованной популяции г.Новосибирска. Для выявления факторов, независимо влияющих на риск развития ОИБС, проведен множественный пошаговый логистический регрессионный анализ.

Результаты. Распространенность наследственной отягощенности (НО) по ИБС у мужчин – 26,8%, у женщин – 37,7%. Независимые факторы, статистически значимо повышающие риск иметь ОИБС у мужчин: увеличение возраста (OR=1,10), индекса атерогенности (ИА) (OR=1,10), индекса массы тела (OR=1,04), артериальная гипертензия (АГ) (OR=1,63), НО по ИБС (OR=1,71), АГ у сестер (OR=1,63), АГ у родителей (OR=1,41). У женщин: увеличение возраста (OR=1,06), ИА (OR=1,13), АГ (OR=2,0), смерть матери от сердечного приступа (OR=2,28), перемежающаяся хромота у отца (OR=4,13), сахарный диабет у родителей (OR=1,59).

Заключение. НО по ИБС в популяции является независимым фактором риска развития ИБС и, благодаря значительной распространенности и простоте определения, может использоваться как один из критериев для формирования групп повышенного риска с целью проведения первичной профилактики.

Ключевые слова: эпидемиология, ишемическая болезнь сердца, семейный анамнез, популяционные исследования.

Aim. To study the association between family history and verified coronary heart disease (vCHD) in 25-64-year-old population of Novosibirsk City (data from cross-sectional epidemiological studies).

Material and methods. As a part of the program WHO-MONICA, 7111 males and 5523 females from the non-organized population of Novosibirsk City were examined. To identify independent risk factors for CHD, stepwise multiple logistic regression analysis was performed.

Results. Prevalence of CHD in FH was 26.8% in males, and 37.7% in females. Independent factors, significantly increasing vCHD risk in males, were: advanced age (OR=1.10), atherogenicity index (AI) (OR=1.10), body mass index (OR=1.04), arterial hypertension (AH) (OR=1.63), CHD in FH (OR=1.71), AH in sisters (OR=1.63), AH in parents (OR=1.41); and in females: advanced age (OR=1.06), AI (OR=1.13), AH (OR=2.0), mother's death from myocardial infarction (OR=2.28), father's intermittent claudication (OR=4.13), diabetes mellitus in parents (OR=1.59).

Conclusion. CHD in FH is an independent population risk factor for CHD. Due to its high prevalence and simple assessment, it can be used for identifying high-risk groups in need for primary prevention.

Key words: Epidemiology, coronary heart disease, family history, population studies.

© Коллектив авторов, 2005
e-mail: medik@mezon.nsk.su

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается одной из основных причин инвалидности и смертности среди трудоспособной части населения России [1]. В г. Новосибирске распространенность ИБС высока [2]; проблема совершенствования программ первичной профилактики ИБС до сих пор актуальна [1, 3]. Продолжается поиск адекватных критериев отбора групп повышенного риска для раннего и интенсивного вмешательства, без чего стоимость предложенных программ остается весьма значительной [4]. Использование семейного анамнеза (СА) в качестве одного из основных критериев при формировании групп риска ИБС для проведения первичной профилактики сделало бы эти программы экономически более эффективными [5, 6]. Однако связь СА с ИБС существенно отличается в разных популяциях [7-11].

Цель настоящей работы — изучение связи СА с определенной ИБС (ОИБС) в популяции 25-64-летних жителей Сибири по результатам эпидемиологических исследований.

Материал и методы

Клинико-эпидемиологический материал для исследования набран в несколько этапов. В 1983-1984 гг по Всесоюзной кооперативной программе «Эпидемиология ИБС и атеросклероза в различных регионах страны» был обследован 1581 мужчина в возрасте 25-64 лет. В 1985-1995 гг проведено три скрининга по международной программе ВОЗ MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease) — изучение тенденций заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и определяющих их факторов, в рамках которой были обследованы 5530 мужчин и 5523 женщины в возрасте 25-64 лет. Поскольку принципиальные подходы по формированию репрезентативных выборок и методы исследований по обеим программам были практически идентичными, а данные предварительных расчетов совпадали — стало возможным объединить полученный материал для анализа. Общая численность всех обследованных выборок приведена в таблице 1.

Для проведения скринингов на основе избирательных списков районных Советов с помощью таблиц случайных чисел были сформированы репрезентативные выборки для каждого района города, включенного в исследование.

При обследовании использовались стандартные методы, принятые в эпидемиологии ССЗ: опрос по анкете Rose GA. на выявление стенокардии напряжения, сбор СА, анкетирование о курении, двукратное измерение артериального давления (АД), антропометрия, исследование липидного профиля крови, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях с последующей оценкой двумя независимыми специалистами по кодированию согласно Миннесотскому коду.

Критериями для классификации форм ИБС служили следующие:

Таблица 1

Сроки обследования и размеры репрезентативных выборок неорганизованного населения г. Новосибирска

Периоды обследования	Мужчины	Женщины
1983-1984 гг.	1581	-
1985-1986 гг.	2204	2240
1988-1989 гг.	1721	1666
1994-1995 гг.	1605	1667
1983-1995 гг.	7111	5573
Всего	12684 человека	

ОИБС

- определенный инфаркт миокарда (ОИМ) (М.К. 1-1 - 1-2-7);
- стенокардия напряжения по стандартному опроснику ВОЗ;
- безболевая форма ИБС, отличная от ОИМ и стенокардии напряжения (М.К. 4-1, 4-2, 5-1, 5-2 при отсутствии 3-1, 3-3).

возможная ИБС (ВИБС)

- возможный ИМ (ВИМ) (М.К. 1-2-8 - 1-3);
- возможная ишемия (М.К. 4-3, 5-3);
- аритмическая форма ИБС (М.К. 6-1, 6-2, 7-1, 8-3 при отсутствии порока сердца и тиреотоксикоза для кода 8-3);
- ишемия в сочетании с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) (М.К. 4-1, 4-2, 5-1, 5-2 в присутствии 3-1, 3-3).

Наследственность обследуемого считали отягощенной по ИБС, если имели место указания хотя бы на один признак из перечисленных выше — ИМ у одного из родителей (ИМРОД); смерть от сердечного приступа (СП) отца или матери; СП (стенокардия) у одного из следующих родственников — отца, матери, родных брата, сестры или детей.

Статистическая обработка данных проведена на персональном компьютере в программе «SPSS». Выполнялись, как унивариантный логистический регрессионный анализ связи между наличием ИБС в момент исследования и следующими факторами: СА, отягощенный по ССЗ, систолическое и диастолическое АД (САД и ДАД), общий холестерин (ОХС) плазмы, уровень триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), индекс атерогенности (ИА), индекс массы тела (ИМТ), факт курения, количество сигарет в день, образование, так и пошаговый логистический регрессионный анализ для выделения факторов, независимо связанных с наличием ИБС в момент исследования.

Результаты и обсуждение

Распространенность наследственной отягощенности (НО) по ИБС у мужчин — 26,8%, у женщин — 37,7%. На первом этапе был проведен унивариантный анализ. Перечень пока-

зателей НО по ССЗ, статистически значимо повышающих риск наличия ИБС, по данным одномоментного обследования меняется от одной возрастной группы мужчин к другой. Если в 25-34 года это были артериальная гипертензия (АГ) у родителей (АГРОД), ИМРОД, смерть отца от инсульта (МИ), МИ отца, СП у братьев, то в 35-44 года ими стали СП у матери и СП у детей, а в следующей декаде – смерть отца от СП, АГ у братьев. В последней возрастной группе этот список расширяется до 12 факторов. В числе возможных объяснений такого распределения показателей по возрастным группам может быть названа патогенетическая разнородность симптоматики, удовлетворяющей эпидемиологическим критериям ИБС, в частности проявляющаяся неравномерным распределением по возрастным группам доли лиц, попадающих в категории ВИБС и ОИБС. Если среди молодых больше доля ВИБС (55,9%), то в возрасте 35-44 лет в группе больных уже преобладают лица с ОИБС (58,9%), а в возрастной группе 45-54 лет имеется более чем двукратное преобладание больных ОИБС (68,9%), по сравнению с ВИБС (31,1%); безусловно, свои коррективы вносит то, что в 1 возрастной группе родственники первой степени родства еще слишком молоды для массовых клинических проявлений ИБС.

У женщин факторы НО, статистически значимо связанные с наличием ИБС на момент исследования, явно отличаются от таковых у мужчин, по крайней мере, в первых трех возрастных группах: сахарный диабет у родителей (СДРОД) и АГ у отца – в 1 группе, АГ у братьев – во 2; ИМРОД, СП у матери, смерть матери от СП, перемежающаяся хромота (ПХ) у отца, МИ у сестер, СД у сестер – в 3 группе. В 55-64 года, как и следовало ожидать, картина становится сходной с мужчинами.

Относительная значимость отдельных показателей НО по ССЗ в риске наличия ИБС по данным одномоментного обследования была также рассмотрена в рамках моделей, включающих другие, контролируемые в данном исследовании, эндогенные и экзогенные факторы риска (ФР). Учитывая определенную зависимость спектра значимых показателей НО от доли разных эпидемиологических вариантов ИБС, анализ был ограничен группой ОИБС. В этой связи для получения наиболее общих оценок группы не разделялись по возрасту. Перечень независимых факторов, статистически значимо повышающих риск иметь ОИБС, у мужчин представлен в таблице 2. ФР в ней расположены в соответствии с их удельным вкладом в модель. НО по ИБС в целом стоит в модели на втором месте по вкладу после возраста.

Аналогичный анализ был выполнен для женской популяции (таблица 3). Наиболее весомый вклад в модель из показателей СА принадлежит смерти матери от СП. Последняя повышает риск для женщин иметь ОИБС почти в 2,3 раза, независимо от наличия или отсутствия любых других факторов, включенных в процесс построения модели. Заметно повышает риск наличие ПХ у отца или СД у одного из родителей. И если первый фактор встречается не так часто – у 0,4% обследованных женщин, то второй – у 6,5%. А это значит, что примерно у каждой пятнадцатой женщины из популяции 25-64-летних относительный риск повышен в 1,58 раза по сравнению с теми, у кого нет таких родственников.

По данным одномоментных исследований целый ряд факторов СА независимо повышают риск наличия ИБС. Учитывая значительную распространенность и простоту выявления НО, она может быть использована как один из критериев для формирования групп риска с

Таблица 2

Параметры регрессионной модели для ОИБС (мужчины 25-64 лет)

ФР	β-коэффициент	χ ² Вальда	p	OR	95% ДИ
Возраст	0,0903	127,444	0,0000	1,095	1,077-1,112
НО по ИБС	0,5349	13,3093	0,0003	1,707	1,281-2,276
АГ	0,4867	10,9277	0,0009	1,627	1,219-2,171
ИА	0,0945	5,8660	0,0154	1,099	1,018-1,186
ИМТ	0,0415	5,4763	0,0193	1,042	1,007-1,079
АГ у сестер	0,4903	5,2488	0,0220	1,633	1,073-2,484
АГ РОД	0,3243	4,9965	0,0254	1,413	1,063-1,873

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Параметры регрессионной модели для ОИБС (женщины 25-64 лет)

ФР	β -коэффициент	χ^2 Вальда	p	OR	95% ДИ
Возраст	0,0553	48,0823	0,0000	1,057	1,041-1,074
АГ	0,6950	18,7347	0,0000	2,004	1,463-2,745
Смерть матери от СП	0,8235	12,1026	0,0005	2,278	1,433-3,623
ИА	0,1234	6,5508	0,0105	1,131	1,029-1,244
ПХ у отца	1,4173	5,7217	0,0168	4,126	1,292-13,180
СД РОД	0,4621	3,8763	0,0490	1,587	1,002-2,514

Примечание: OR – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

целью проведения первичной профилактики. Это можно делать, например, путем анкетирования школьников. Williams RR, et al. 1988 [5] в период 1980-1986 гг составили 24332 родословных в Техасе и Утахе, считая, что это удобный и экономически эффективный инструмент для поиска семей высокого риска. Несмотря на достижения современной генетики, в т. ч. расшифровку генома человека, СА остается важным фактором, который необходимо учитывать при оценке индивидуального риска развития ИБС [12]. СА представляет собой некий итог взаимодействия уникальных геномных и экологических факторов. Учитывая эту особенность мультифакториальных заболеваний, СА может быть лучшим индикатором индивидуального риска. Выбор семьи как объекта для вмешательства в профилактических программах дает особые преимущества по сравнению

со стратегиями, основанными на индивидуальном риске. Значительные успехи достигнуты в последние 20 лет в первичной профилактике ССЗ, но еще больших достижений можно добиться, если сосредоточить все усилия по профилактике на семье.

Выводы

- НО по ИБС в популяции имеется в среднем у каждого четвертого мужчины и у каждой третьей женщины.
- НО по ИБС в популяции является независимым ФР развития ИБС.
- НО по ИБС может использоваться как один из критериев для формирования групп повышенного риска с целью проведения первичной профилактики.

Литература

1. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ИБС. Москва «Медицина» 1990;158с.
2. Никитин Ю.П., Малютин С.К., Симонова Г.И. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в Сибири: 10-летние тренды и определяющие факторы (Сибирская МОНИКА). В кн. Диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Новосибирск 1996; 103-4.
3. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. Под ред. Вихерта А.М., Чаплина А.В. АМН СССР. Москва «Медицина» 1990; 272с.
4. Field K, Thorogood M, Silagy C, et al. Strategies for reducing coronary risk factors in primary care: which is most cost effective? BMJ 1995; 310: 6987-1109-12.
5. Williams RR, Hunt SC, Barlow GK, et al. Health family trees: a tool for finding and helping young family members of coronary and cancer prone pedigrees in Texas and Utah. Am J Public Health 1988; 78(10): 1283-6.
6. Allen JK, Young DR, Blumenthal RS, et al. Prevalence of hypercholesterolemia among siblings of persons with premature coronary heart disease. Application of the Second Adult Treatment Panel guidelines. Arch Intern Med 1996; 156:15 1654-60.
7. Conroy RM, Mulcahy R, Hickey N, Daly L. Is a family history of coronary heart disease an independent coronary risk factor? Br Heart J 1985; 53(4): 378-81.
8. Roncaglioni MC, Santoro L, D'Avanzo B, et al. Role of family history in patients with myocardial infarction. An Italian case-control study. GISSI-EFRIM Investigators. Circulation 1992; 85(6): 2065-72.
9. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysoshoou C, et al. Risk Stratification of Coronary Heart Disease in Greece: Final Results from the CARDIO2000 Epidemiological Study. Prev Med 2002; 35(6): 548-56.
10. Taira K, Bujo H, Kobayashi J, et al. Positive family history for coronary heart disease and 'midband lipoproteins' are potential risk factors of carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2002; 160(2): 391-7.
11. Ranjith N, Verho NK, Verho M, Winkelmann BR. Acute myocardial infarction in a young South African Indian-based population: patient characteristics on admission and gender-specific risk factor prevalence. Curr Med Res Opin 2002; 18(4): 242-8.
12. Kardias SL, Modell SM, Peyser PA. Family-centered approaches to understanding and preventing coronary heart disease. Am J Prev Med 2003; 24(2): 143-51.

Поступила 20/07-2004

Оптимизация назначения антиангинальных препаратов: рандомизированное, сравнительное изучение изосорбида-5-моонитрата продленного действия в сравнении с изосорбида динитратом у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения

Ю.Э. Семенова, Е.В. Алимova, Н.А. Дмитриева, М.П. Козырева, И.П. Коняхина, Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Optimized antianginal therapy: a randomized, comparative study of long-acting isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate in patients with coronary heart disease and stable effort angina.

Yu.E. Semenova, E.V. Alimova, N.A. Dmitrieva, M.P. Kozyreva, I.P. Konyakhina, Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia.

Цель. Сравнить эффективность и переносимость регулярной терапии двумя нитратами – препаратом изосорбида динитрата умеренно пролонгированного действия и препаратом изосорбида-5-моонитрата значительно пролонгированного действия, у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), страдающих стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы. В исследование были включены 30 больных с доказанной ИБС: 4 женщины, 26 мужчин; средний возраст 50,5 лет. У 21 больного в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ), из них у 3 – повторный ИМ. У 6 больных на коронароангиографии – стеноз $\geq 75\%$, по крайней мере в одной коронарной артерии. Средняя длительность заболевания стабильной стенокардией – 8,2 лет; 21 больной – II функциональный класс (ФК), 9 больных – III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Фармакодинамические исследования проводились больным на фоне приема плацебо, изосорбида-5-моонитрата, изосорбида динитрата (на фоне регулярного приема). Оценка антиангинального и антиишемического эффектов препаратов по увеличению продолжительности физической нагрузки (ФН) до появления приступа стенокардии средней интенсивности на 120 с и более по сравнению с плацебо. Лечение каждым препаратом проводилось в течение 4 недель, контрольный период между курсами – 7 дней.

Результаты. Все больные получали лечение в индивидуально подобранных эффективных дозах. Регулярный прием исследуемых препаратов в подобранных дозах вызывал статистически значимое увеличение всех показателей переносимости ФН через 1 час после приема препаратов по сравнению с плацебо. На фоне приема изосорбида-5-моонитрата зарегистрировано 14 побочных эффектов, изосорбида динитрата – 18.

Заключение. Назначение изосорбид-5-моонитрата 1 раз в день больным ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в индивидуально подобранной дозе давало отчетливый антиангинальный эффект в течение дня, хорошо переносилось больными и не вызывало клинических признаков привыкания.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, нитраты, изосорбида динитрат, изосорбида-5-моонитрат.

© Коллектив авторов, 2005
e-mail: oganov@online.ru

Aim. To compare effectiveness and tolerability of a regular treatment with two nitrates – moderately long-acting isosorbide dinitrate and very long-acting isosorbide-5-mononitrate – in patients with coronary heart disease (CHD) and stable effort angina.

Material and methods. The study included 30 patients with verified CHD: 4 females, 26 males; mean age 50.5 years. In total, 21 participants had myocardial infarction (MI) in anamnesis, including 3 with recurrent MI. At coronarography, 6 individuals had coronary stenosis of $\geq 75\%$, in at least one artery. Mean duration of stable angina was 8.2 years; 21 patients had functional class (FC) II angina, and 9 – FC III angina, by Canadian Cardiology Association's classification. Pharmacodynamics was studied in placebo, isosorbide-5-mononitrate, and isosorbide dinitrate treatment regimens. Antianginal and antiischemic effects were assessed by increased physical stress (PS) tolerance – increased time before moderately intensive angina episode, by at least 120 s, comparing to placebo. Each drug was administered for 4 weeks, control period between the courses lasted for 7 days.

Results. All patients regularly received individually selected doses of antianginal medications. The therapy was associated with statistically significant increase in all PS tolerance parameters, measured one hour after medication's intake, comparing to placebo. Isosorbide-5-mononitrate and isosorbide dinitrate treatment was associated with 14 and 18 adverse events, respectively.

Conclusion. In CHD patients with FC II-III stable effort angina, isosorbide-5-mononitrate therapy (in an individual dose, once per day) demonstrated a clear, sustained antianginal effect, was well-tolerated, and did not cause clinically manifested tolerance.

Key words: Coronary heart disease, effort angina, nitrates, isosorbide dinitrate, isosorbide-5-mononitrate.

Терапия антиангинальными препаратами является важной составляющей частью комплексной терапии ишемической болезни сердца (ИБС). В настоящее время различают три основные группы антиангинальных препаратов: β -адреноблокаторы (ББ), антагонисты кальция (АК) и нитраты.

ББ как средства, способные улучшать прогноз ИБС, являются обязательным компонентом лечения таких больных. Однако их антиангинальное действие нередко оказывается недостаточным [4]. В ряде случаев прием ББ может быть противопоказан. Поэтому назначение нитратов и/или АК либо в дополнение к ББ, либо в качестве монотерапии является необходимым для эффективного лечения больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения [3]. Нитраты обладают отчетливым антиангинальным действием, в среднем не уступающим таковому у ББ и АК. Однако их характерные нежелательные и побочные эффекты, в первую очередь появление головной боли и развитие привыкания, несколько ограничивают их применение [5].

В настоящее время существует большое количество различных лекарственных форм нитратов. Это значительно усложняет задачу практического врача при назначении эффективного и безопасного лечения пациенту. Какой препарат должен выбрать практический врач, чтобы уменьшить количество побочных эффектов и повысить приверженность пациента лечению?

Цель настоящего исследования – сравнить эффективность и переносимость регулярной терапии двумя нитратами – препаратом изосорбида динитрата умеренно пролонгированного действия (Нитросорбид) и препаратом изосорбида-5-мононитрата значительно пролонгированного действия (Эфокс® Лонг, Шварц Фарма АГ, Германия) у больных ИБС, страдающих стабильной стенокардией напряжения.

Материал и методы

Дизайн исследования. Открытое, рандомизированное, сравнительное, перекрестное, плацебо-контролируемое исследование.

Протокол одобрен локальным этическим комитетом ГНИЦ ПМ.

В исследование были включены 30 больных с доказанной ИБС, из них 4 женщины и 26 мужчин в возрасте 63-78 лет, средний возраст составил 50 лет. ИБС была подтверждена перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или данными коронароангиографии (КАГ). 21 больной в прошлом перенес ИМ, из них 3 – повторный ИМ. У 6 больных при КАГ во всех случаях было выявлено наличие стеноза $\geq 75\%$, по крайней мере в одной коронарной артерии.

Средняя длительность заболевания составила 8,2 года. Больные страдали стабильной стенокардией напряжения II (n=21) и III (n=9) функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов.

Части больным выполнены пробы с физической нагрузкой (ФН) на тредмиле для оценки эффекта препаратов. У этих больных дополнительным критерием включения явилось наличие положительного результата пробы с ФН на тредмиле – развитие типичного приступа стенокардии, сопровождающегося появлением горизонтальной или косонисходящей депрессии сегмента ST глубиной > 1 мм на расстоянии 80 мс от точки j, и хорошая

воспроизводимость ФН. Нагрузочные пробы на тредмиле проводились по ступенчатому протоколу; продолжительность каждой ступени – 3 минуты. После проведения стандартной пробы каждому больному подбирали такую индивидуальную ступень ФН, при которой продолжительность ее была не < 3 минут, но не > 7 минут [1].

В исследование не включены больные: с нестабильной стенокардией, перенесшие ИМ < 3 месяцев, со сложными нарушениями ритма и проводимости, с сердечной недостаточностью (СН) III-IV ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), артериальной гипертензией (АГ), требующей регулярного приема антигипертензивных препаратов, с почечной и печеночной недостаточностью в стадии декомпенсации, с плохими воспроизводимостью проб с ФН и переносимостью нитратов (по данным анамнеза).

Использовались препараты – изосорбида мононитрат (Эфокс® Лонг) в ретард-капсулах по 50 мг, в качестве препарата сравнения – изосорбида динитрат (Нитросорбид) в таблетках по 10 мг, выпускаемый фирмой «Нижфарм», Россия, назначался по 1 таблетке 3 раза в день.

При первом посещении пациентом клиники собирался анамнез, измерялось артериальное давление (АД), регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ) покоя. Если пациент соответствовал всем критериям включения, то он подписывал форму информированного согласия. Больному отменяли все антиангинальные препараты кроме нитроглицерина, принимаемого под язык для купирования приступов стенокардии, на 7 дней (контрольный период). Пациенту выдавали дневник, где он должен был фиксировать количество приступов стенокардии и использованных таблеток нитроглицерина в неделю, а также число приступов головной боли в неделю и их интенсивность по 10-балльной шкале.

Все больные были рандомизированы в две группы по 15 человек. Первой группе больных в начале и в конце каждого курса терапии выполнялись фармакодинамические исследования (ФДИ), включающие пробы с ФН на тредмиле через 1 ч и 6 ч после приема плацебо или исследуемого препарата. Перед нагрузочными тестами пациентам измерялось АД и частота сердечных сокращений (ЧСС), а также регистрировалась ЭКГ в покое. У второй группы больных оценка эффекта препаратов осуществлялась только исходя из клинических данных – по количеству приступов стенокардии и количеству принятых таблеток нитроглицерина в неделю.

ФДИ проводились больным на фоне приема плацебо (в начале курса терапии), изосорбида-5-мононитрата, изосорбида динитрата (на фоне регулярного приема). Последовательность назначения препаратов определялась методом рандомизации. Воспроизводимость проб с ФН у каждого пациента оценивалась сравнением 2 проб, проведенных на фоне плацебо. Пробы считались воспроизводимыми, если разница продолжительности ФН, выполненных на тредмиле, не превышала 1 мин или составляла 20%.

Антиангинальный и антиишемический эффекты препаратов оценивались по увеличению продолжительности ФН до появления приступа стенокардии средней интенсивности ≥ 120 с по сравнению с плацебо.

Лечение каждым препаратом продолжалось в течение 4 недель, контрольный период между курсами – 7 дней.

Каждый препарат назначался в начальной дозе, через неделю больной приходил на визит к врачу. Если препарат

не оказывал ожидаемого эффекта (отсутствие существенного уменьшения количества приступов стенокардии), то его доза повышалась. Нитросорбид назначался по 10 мг 3 раза в сутки (7.00, 12.00 и 19.00 часов), при отсутствии эффекта – по 20 мг 3 раза в день; Эфокс® Лонг – по 50 мг в 8.00 один раз в сутки, при отсутствии эффекта – 100 мг.

Результаты оценивали с помощью стандартных методов вариационной статистики, используя пакет анализа данных программы STATISTICA 6.0. Применяли как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок), так и известные критерии значимости (t-критерий Стьюдента и др.).

Результаты исследования

Исследование завершили 29 больных, 1 больной выбыл из-за нарушения протокола исследования.

Нитросорбид принимали в суточной дозе 30 мг – 19 больных (65,5%), в дозе 60 мг – 10 (34,5%), Эфокс® Лонг в дозе 50 мг/сут. назначался 21 больному (72,4%), в дозе 100 мг/сут. – 8 больным (27,6%).

По усредненным данным, регулярный прием исследуемых препаратов в подобранных дозах вызывал статистически значимое увеличение всех показателей переносимости ФН через 1 час после приема препаратов по сравнению с плацебо. Через 6 часов после приема очередной дозы Нитросорбида были получены статистически достоверные различия с плацебо только по одному показателю переносимости ФН – продолжительности пробы до возникновения депрессии сегмента ST глубиной >1 мм. Эфокс® Лонг через 6 часов после приема статистически значимо увеличивал все показатели: продолжительность ФН до появления приступа стенокардии, общую продолжительность пробы с ФН и продолжительность пробы до возникновения депрессии сегмента ST глубиной >1 мм (рисунок 1).

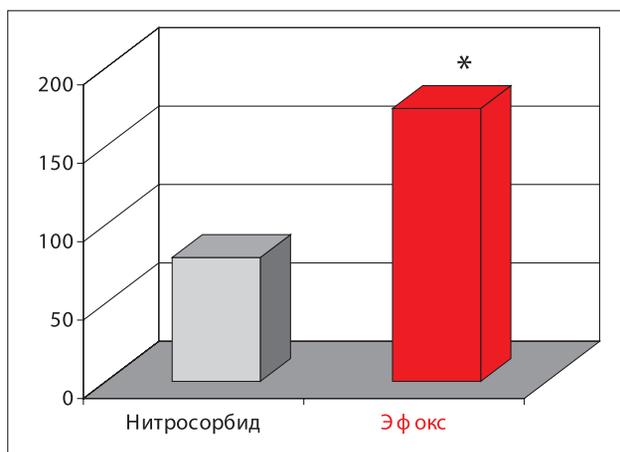
Эти данные свидетельствуют о более продолжительном действии Эфокса® Лонг по сравнению с Нитросорбидом.

Влияние исследуемых препаратов на гемодинамические показатели было типичным для этого класса. Они вызывали снижение АД. Оба препарата несколько увеличивали ЧСС, измеренную в состоянии покоя перед проведением пробы с ФН, но эти различия не были статистически достоверными (таблица 1).

Количества приступов стенокардии и потребляемых таблеток нитроглицерина достоверно снизились на фоне лечения каждым из препаратов по сравнению с плацебо. Достоверно

ные различия между исследуемыми препаратами по этим показателям отсутствовали.

Переносимость препаратов и побочные действия В процессе исследования у 19 пациентов были зарегистрированы неблагоприятные и побочные явления, при этом у 6 они появились на фоне приема обоих препаратов. На фоне приема Эфокса® Лонг было зафиксировано 14 побочных эффектов, нитросорбида – 18. Зарегистрированные во время исследования побочные реакции и их частота представлены в таблице 2.



Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверность различий между Нитросорбидом и Эфоксом® Лонг.

Рис. 1 Прирост продолжительности ФН (с) через 6 часов после приема исследуемых препаратов по сравнению с плацебо.

Наиболее часто отмечаемое побочное действие – головная боль, явно связанная с приемом препарата. При детальном анализе этого побочного явления по данным дневников пациентов, было показано более редкое его возникновение и низкая интенсивность на фоне приема Эфокса® Лонг по сравнению с таковыми при назначении Нитросорбида. Через неделю после начала лечения исследуемыми препаратами количество приступов головной боли нарастало примерно одинаково, а раз-

личия появились при длительном приеме. На фоне Нитросорбида их количество продолжало расти, а при приеме Эфокса® Лонг снижалось.

Развившиеся побочные эффекты не были серьезными, не требовали коррекции или отмены терапии ни в одном случае.

В ходе исследования больным предлагали оценить эффективность и переносимость препаратов как «хорошие», «средние» и «плохие» (таблица 3). Следует отметить, что большинство больных оценили переносимость и эффективность Эфокса® Лонг как «хорошие».

Обсуждение

Результаты исследования показали, что изосорбида-мононитрат (Эфокс® Лонг), назначаемый в эффективной дозе 50-100 мг/сут. при однократном приеме у больных со стенокардией напряжения, вызывал достоверное увеличение продолжительности пробы с ФН на тредмиле и уменьшение признаков ишемии миокарда, т.е. обладал отчетливым антиангинальным и антиишемическим действием. Это действие Эфокса® Лонг сопоставимо по выраженности с эффектом стандартных таблеток изосорбида динитрата (Нитросорбида), наиболее часто использующихся для кратковременной профилактики приступов стенокардии у больных ИБС [2].

При этом Эфокс® Лонг обладал значительно более длительным эффектом по сравнению с Нитросорбидом, что дало возможность назначать его 1 раз в сутки (утром). Для достижения такого же эффекта Нитросорбида его необходимо было назначать 3 раза в сутки. Различия в длительности действия Эфокса® Лонг и Нитросорбида были продемонстрированы не только с помощью субъективного метода – подсчета приступов стенокардии, но и с помощью проб с дозированной ФН на тредмиле, показавших существенно более выраженный эффект Эфокса® Лонг через 6 часов после его приема.

Важно, что терапия Эфоксом® Лонг была не только более удобной для пациента – воз-

Таблица 1

Динамика изменения ЧСС по сравнению с плацебо

	Плацебо		Нитросорбид		Плацебо		Эфокс® Лонг	
	1ч	6ч	1ч	6ч	1ч	6ч	1ч	6ч
ЧСС исх.	73 ± 2	76 ± 2	75 ± 3	76 ± 3	75 ± 2	76 ± 2	74 ± 2	76 ± 2
ЧСС макс.	108 ± 2	106 ± 2	115 ± 4	109 ± 3	108 ± 2	106 ± 2	114 ± 3	114 ± 3

Таблица 2

Частота побочных эффектов

Побочный эффект	Эфокс®Лонг	Нитросорбид
Головная боль	9	15
Боль в глазных яблоках	1	-
Тяжесть в голове	1	-
Тошнота, рвота	1	-
Боль в правом подреберье	1	-
Слабость	1	1
Дискомфорт в эпигастрии	-	1
Чувство нехватки воздуха	-	1
Всего:	14	18

Примечание: цифры в таблице обозначают количество случаев возникновения побочного эффекта.

Таблица 3

Оценка эффективности и переносимости препаратов больными

Оценка препарата	Эффективность		Переносимость	
	Эфокс®Лонг	Нитросорбид	Эфокс®Лонг	Нитросорбид
хорошая	22	17	20	20
средняя	6	11	5	6
плохая	1	1	4	3

Примечание: цифры в таблице обозначают количество больных, давших оценку препарату.

возможность однократного приема, но и лучше переносилась больными. Это можно оценить по более редкому возникновению наиболее типичного побочного эффекта нитратов — головной боли, которая реже возникала при назначении Эфокса®Лонг.

Регулярное применение Эфокса®Лонг согласно клиническим данным не вызывало развития привыкания.

Таким образом, назначение изосорбида-5-мононитрата (Эфокса®Лонг) 1 раз в сутки больным ИБС со стабильной стенокардией напряжения II-III ФК в индивидуально подобранной дозе (50-100 мг) давало отчетливый антиангинальный эффект в течение суток, в целом хорошо переносилось больными и не способствовало появлению клинических признаков привыкания.

Литература

1. Марцевич С.Ю. Рефрактерность к антиангинальным препаратам и развитие толерантности к ним у больных ишемической болезнью сердца. Способы выявления. Клиническая значимость. Возможность предупреждения. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1994.
2. Марцевич С.Ю., Колтунов И.Е., Кутишенко Н.П.. Преходящая ишемия миокарда при хронической ишемической болезни сердца: способы выявления и стратегия лечения. Тер архив 2003; 1: 69-71.
3. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 1999; 33: 2092-198.
4. Parmley WW. Optimal treatment of stable angina. Cardiology 1997; Suppl. 88: 27- 31.
5. Thadani U. Nitrate tolerance, rebound, and their clinical relevance in stable angina pectoris, unstable angina, and heart failure. Cardiovasc Drugs Ther 1996; 10: 735-42.

Поступила 10/06—2005

Влияние клинических и ангиографических факторов на отдаленные результаты стентирования коронарных артерий.

С.О. Соколова, В.П. Мазаев, И.Г. Шиман, Ю.М. Попов, С.В. Рязанова, Г.В. Кузнецова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава.
Москва, Россия

Clinical and angiography factors influencing long-term coronary stenting results.

S.O. Sokolova, V.P. Mazaev, I.G. Shiman, Yu.M. Popov, S.V. Ryazanova, G.V. Kuznetsova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Цель. Изучить отдаленные результаты стентирования коронарных артерий (КА) в зависимости от исходных клинических и коронароангиографических (КАГ) данных.

Материал и методы. В исследование были включены 66 мужчин, которым была выполнена процедура коронарного стентирования. В период 1-3 лет после вмешательства все пациенты были ретроспективно разделены на группы. Пациенты с отсутствием коронарных событий (КС) вошли в группу КС⁻ (n=44), с их наличием – в группу КС⁺ (n=22). Повторная КАГ выполнена 49 больным с 56 стентированными КА. КАГ признаки рестеноза не были обнаружены (группа Рестеноз⁻) в 35 случаях стентирования и имели место (группа Рестеноз⁺) в 21 случае стентирования. Для оценки полученных результатов использовался многомерный пошаговый регрессионный анализ.

Результаты. На риск возникновения КС после стентирования влияют курение, количество гемодинамически значимых стенозов, малый диаметр стентируемой КА, время раздувания баллонного катетера, величина минимального эффективного воздействия (МЭВ). На риск развития рестенозов после коронарного стентирования – наличие при вмешательстве нестабильной стенокардии, уровень триглицеридов сыворотки крови, тип стеноза, величина МЭВ, недостаточный прирост диаметра КА после стентирования.

Заключение. При выборе тактики лечения больного коронарной болезнью сердца и оценке риска развития неблагоприятных исходов после стентирования КА необходимо учитывать совокупность факторов, наиболее достоверно повлиявших на возникновение КС и развитие рестенозов после стентирования, а также применять для достижения оптимального результата по возможности наиболее «бережную» тактику выполнения процедуры.

Ключевые слова: коронарное стентирование, отдаленные результаты, коронарное событие, рестеноз.

Aim. To study long-term results of coronary artery (CA) stenting, according to baseline clinical and coronaroangiography (CAG) data.

Material and methods. The study included 66 males who underwent coronary stent implantation. One to three years later, all participants were retrospectively divided into several groups. Patients without coronary events (CE) comprised CE- Group (n=44), patients with CE – CE+ Group (n=22). Second CAG was performed in 49 patients with 56 stent-implanted CA. CAG signs of restenosis were not found in 35 stenting cases (Restenosis- Group), being registered in 21 stenting cases (Restenosis+ Group). Stepwise multiple regression was used for analyzing the results obtained.

Results. After stent implantation, CE risk was affected by smoking status, number of hemodynamically significant stenoses, low diameter of stented CA, balloon inflation time, and minimal effective intervention (MEI) level. Res-

tenosis risk was linked to unstable angina presence, serum triglycerides level, stenosis type, MEI, and low increase in CA diameter after stenting.

Conclusion. In selecting treatment tactics for coronary heart disease patients, and assessing the risk of adverse outcomes after CA stenting, a complex of factors affecting CE and restenosis rates should be taken into account, as well as minimally traumatic technique of coronary stenting should be used.

Key words : Coronary stenting, long-term results, coronary event, restenosis.

Введение

Внедрение в широкую практику стентирования коронарных артерий (КА) существенно улучшило отдаленные результаты по сравнению с традиционной баллонной ангиопластикой (БАП). Однако, все еще сохраняющийся высокий процент рестенозов после восстановления просвета КА с помощью стентов, является фактором, ограничивающим возможности метода [1]. В последнее время широко используются стенты с лекарственным покрытием, которые значительно снизили частоту возникновения рестенозов. Однако при изучении первых отдаленных результатов, покрытые стенты (ПС) также имеют недостатки, в частности развитие поздних тромбозов, нередко приводящих к смертельным исходам [2]. Поэтому традиционно используемые непокрытые стенты (НПС) по-прежнему сохраняют свою актуальность.

Целью настоящего исследования было изучить отдаленные результаты стентирования КА НПС в зависимости от исходных клинических и ангиографических данных пациента.

Материал и методы

В исследование были включены 66 мужчин в возрасте 35-71 года (средний возраст – 51), которым была выполнена процедура БАП с постановкой стента в связи с наличием у них стенокардии напряжения II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, нестабильной стенокардии или безболевой ишемии миокарда (таблица 1, рисунок 1).

Клиническое исследование включало в себя: сбор анамнеза с определением факторов риска (ФР), физикальное обследование с оценкой клинического состояния пациента, клинический и биохимический анализы крови, определение липидного профиля, электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ) и велоэргометрию.

Средний срок наблюдения составил 26,5 месяцев, 1/3 пациентам процедура была выполнена на фоне нестабильной стенокардии (НС); более половины включенных в исследование пациентов страдали артериальной гипертонией (АГ) и перенесли острый инфаркт миокарда (ИМ); ~80% пациентов курили; 8 больных имели сахарный диабет (СД); у большинства пациентов была отмечена избыточная масса тела (МТ); у 76% больных была диагностирована гиперлипидемия (ГЛП). По данным ЭхоКГ

фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) составила в среднем ~60%.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование	
Количество пациентов (n)	66
Возраст (лет)	51,4 ± 8,1
Длительность наблюдения (мес.)	26,5 ± 10,5
НС	33,3 %
АГ в анамнезе	60,6 %
ИМ в анамнезе	56,1 %
Курильщик	78,8 %
СД в анамнезе	12,1 %
Индекс Кетле (кг/м ²)	27,6 ± 4,6
ФВ ЛЖ (%)	60,3 ± 11,4
ОХС (мг/дл)	221,8 ± 43,5
ХС ЛНП (мг/дл)	147,7 ± 43,1
ХС ЛВП (мг/дл)	40,1 ± 8,04
ТГ (мг/дл)	172,7 ± 87,0
Коэффициент атерогенности	4,72 ± 1,84
Количество стентов	80
Средний процент стеноза	90,1 ± 8,6
Тип стеноза (А, В1, В2, С - 1-4 балла)	2,23 ± 0,98
Средний Ø реваскуляризируемого сосуда (мм)	3,22 ± 0,27
Средний минимальный Ø просвета сосуда в месте стеноза (мм)	0,33 ± 0,28
Средняя длина стента (мм)	20,7 ± 5,8
Среднее давление раздувания баллона (атм)	12,1 ± 2,7
Средняя величина минимального эффективного воздействия	253,4 ± 93,6
Среднее время раздувания баллона (сек.)	39,7 ± 16,1

При коронароангиографии (КАГ) учитывались: распространенность поражения КА – количество пораженных крупных сосудов; общее количество пораженных сосудов и их отношение; количество крупных стенозов, т.е. гемодинамически значимых; общее количество стенозов и их отношение. В среднем целевой стеноз составил 90%. В зависимости от сложности стенозов, подвергшихся вмешательству: 20 относились к типу А –

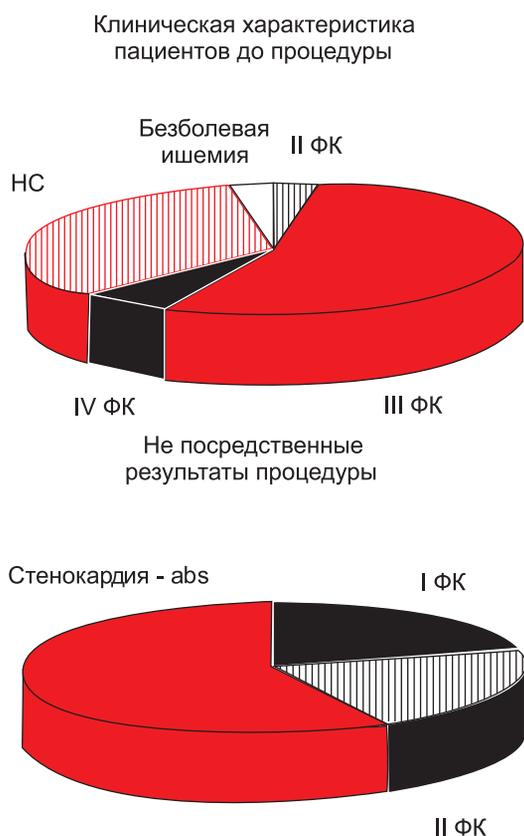


Рис. 1 Клиническое состояние больных до и после коронарного стентирования

локальные стенозы в хорошо доступных местах коронарного русла, наиболее удобные для выполнения процедуры; 33 стеноза – к типу В1, для которых характерно наличие одного из следующих условий: протяженность 10–20 мм, эксцентричная форма, угол изгиба 45°–90°, извитость проксимального сегмента, признаки кальциноза, свежая тотальная окклюзия (до 3 месяцев), локализация в устье или бифуркации, признаки тромбоза; 16 – к типу В2, к которым относятся стенозы с наличием двух и более условий, характерных для стенозов В1; и 11 стенозов к типу С, в т.ч. окклюзии, являющиеся наиболее технически сложными для проведения процедуры. В дальнейшем, для удобства статистической обработки стенозы оценивались в баллах, соответственно от 1 до 4. Средний диаметр восстанавливаемого сосуда составил $3,2 \pm 0,3$ мм. Средний минимальный диаметр просвета сосуда в месте стеноза – $0,33 \pm 0,28$ мм.

66 пациентам были установлены 80 стентов: 54 больным по 1 стенту, 10 – по 2 и 2 пациентам – по 3 стента. Были использованы металлические стенты, средняя длина которых составила $20,7 \pm 5,8$ мм; среднее давление при раздувании баллона во время выполнения процедуры – $12,1 \pm 2,7$ атм, среднее время раздувания – $39,7 \pm 16,1$ сек. Был введен коэффициент минимального эффективного воздействия (МЭВ), равный произведению длины стента на давление раздувания баллонного катетера; среднее его значение составило $253,4 \pm 93,6$. Величина остаточного стеноза после установки каждого стента не превышала 10%.

Процедура БАП и стентирования КА была успешно выполнена у всех больных. Непосредственные результаты

в течение месяца после стентирования следующие: у 58% пациентов стенокардия напряжения отсутствовала; и по 21% приходилось на I и II ФК (рисунок 1).

Многомерный пошаговый регрессионный анализ. Для оценки совместного влияния изучаемых факторов на течение коронарной болезни сердца (КБС) после стентирования и определения вклада каждого отдельно взятого показателя на клинические и ангиографические результаты вмешательства на втором этапе работы использовался многомерный пошаговый регрессионный анализ. Были сформированы два типа моделей, описывающих влияние этих факторов на течение КБС после коронарного стентирования:

- прогностическая модель влияния изучаемых показателей на возникновение коронарных событий (модель КС), в которую были включены все 66 пациентов (установлено 80 стентов);
- прогностическая модель влияния изучаемых показателей на возникновение ангиографически подтвержденных рестенозов (модель Рестеноз), в которую были включены 49 пациентов (56 случаев стентирования) после повторной КАГ.

Сила (степень) влияния отдельно взятого показателя оценивалась по величине критерия Фишера, а направление влияния по коэффициенту k : $k < 0$ – обратное влияние, $k > 0$ – прямое. Все показатели, использованные в модели, считались достоверными при $p < 0,1$ [3]. Прогностическое значение эффекта всей модели на возникновение КС или рестеноза оценивалось по величине R^2 , где R^2 от 0 до 0,0624 считалось слабым, от 0,0625 до 0,25 – средним, от 0,25 до 0,5624 – сильным и $R^2 \geq 0,5625$ – очень сильным влиянием. Это соответствует следующим принятым интервалам (отрезным точкам) для значений R : 0,25–0,5–0,75.

В период от 1–3 лет после процедуры все пациенты при повторном обследовании были ретроспективно разделены на группы (рисунок 2).

Формирование изучаемых групп по клиническим признакам. 44 больных с отсутствием КС вошли в группу КС⁻, а 22 пациента с их наличием – в группу КС⁺. Согласно международным рекомендациям за наличие КС принимались: острая коронарная смерть, возникновение острого ИМ и ухудшение клинического состояния пациента, потребовавшее проведение повторной реваскуляризации миокарда [1].

Формирование изучаемых групп по ангиографическим критериям рестеноза. Повторная КАГ была выполнена 49 больным с 56 стентированными сосудами. В зависимости от наличия или отсутствия КАГ признаков рестеноза, который определяется как сужение просвета сосуда в месте стентирования $> 50\%$, были сформированы 2 группы: с отсутствием рестенозов (группа Рестеноз⁻) – 35 случаев стентирования, и с наличием рестенозов (группа Рестеноз⁺) – 21 случай стентирования. Всего КАГ подтвержденные рестенозы были обнаружены в 37,5% случаев, причем в первый год наблюдения они составили 25%, а в последующие 2 года – 12,5%.

Результаты исследования

В группе КС⁺ было выполнено достоверно больше повторных КАГ, чем в группе КС⁻ – 90,9% и 63,6% соответственно ($p < 0,02$). Из тех,

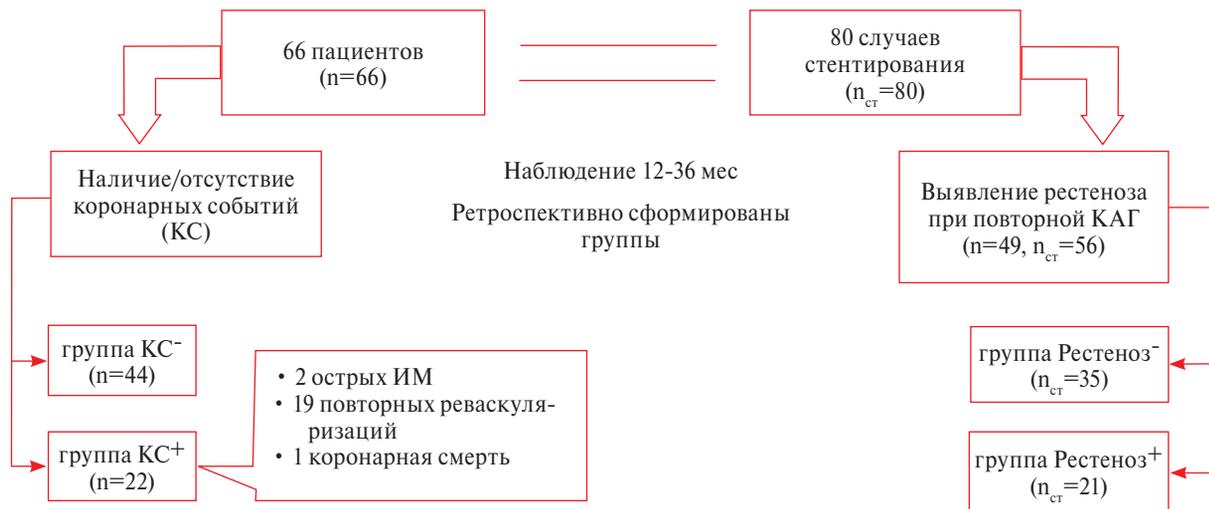


Рис. 2 Схема формирования групп пациентов для исследования.

кому была проведена КАГ в группе KC^+ рестенозы были диагностированы в 61,9%, а в группе KC^- – в 17,9% ($p < 0,01$).

При оценке интенсивности курения в баллах (0 – не курит, 1 – курит < 5 сигарет в день и непостоянно, 2 – курит постоянно) в группе KC^+ этот показатель был достоверно выше, чем в группе KC^- ($1,6 \pm 0,8$ vs $1,0 \pm 0,8$ соответственно ($p < 0,02$) (рисунок 3).

Отсутствовали достоверные различия в возрасте, продолжительности течения КБС, наличии в анамнезе АГ, ИМ, СД и лабораторных данных. Имело место достоверное различие в значении отношения реваскуляризированных участков КА к общему количеству стенозов (РУ/ОКСт) в группе KC^+ по сравнению с группой KC^- – $0,39 \pm 0,20$ и $0,52 \pm 0,30$ соответственно ($p < 0,05$).

При сравнении технических условий про-

ведения процедуры в группе KC^+ , по сравнению с KC^- были выявлены достоверно большие значения: средней длины установленного стента – ($23,2 \pm 6,04$ vs $19,4 \pm 5,4$ мм соответственно ($p < 0,005$); минимального эффективного воздействия (МЭВ) – $300,0 \pm 96,9$ vs $229,7 \pm 83,1$ соответственно ($p < 0,001$); времени раздувания баллонного катетера – $46,6 \pm 17,7$ vs $36,3 \pm 14,2$ сек. соответственно ($p < 0,01$). Средняя величина диаметра КА после стентирования в месте бывшего стеноза в группе KC^+ была достоверно меньше, чем в группе KC^- – $3,24 \pm 0,33$ vs $3,40 \pm 0,31$ мм соответственно ($p < 0,05$). Не обнаружено достоверных различий в величии и типе целевого стеноза, диаметре реваскуляризируемой КА и минимальном диаметре просвета КА.

При сравнении групп больных, сформированных по принципу развития рестенозов

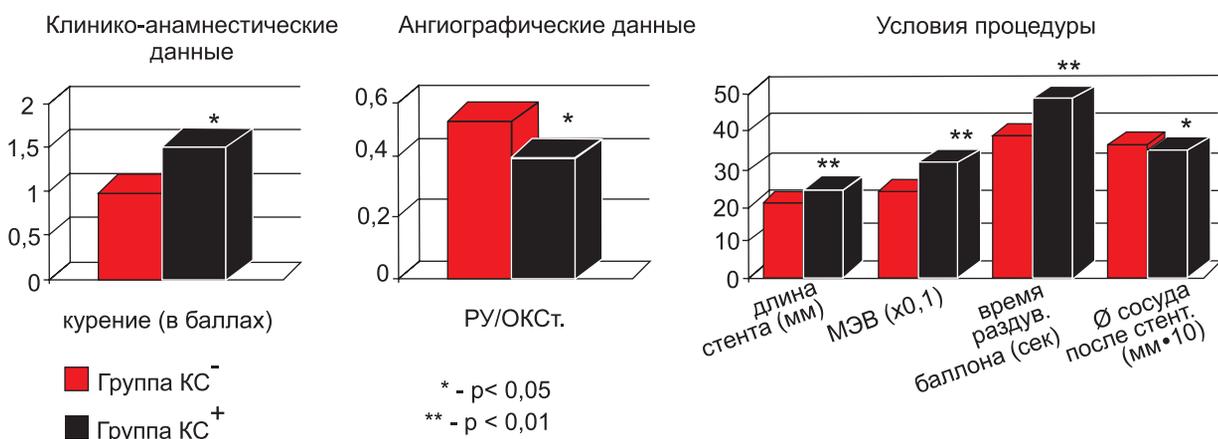


Рис. 3 Ретроспективное сравнение пациентов из групп KC^- и KC^+

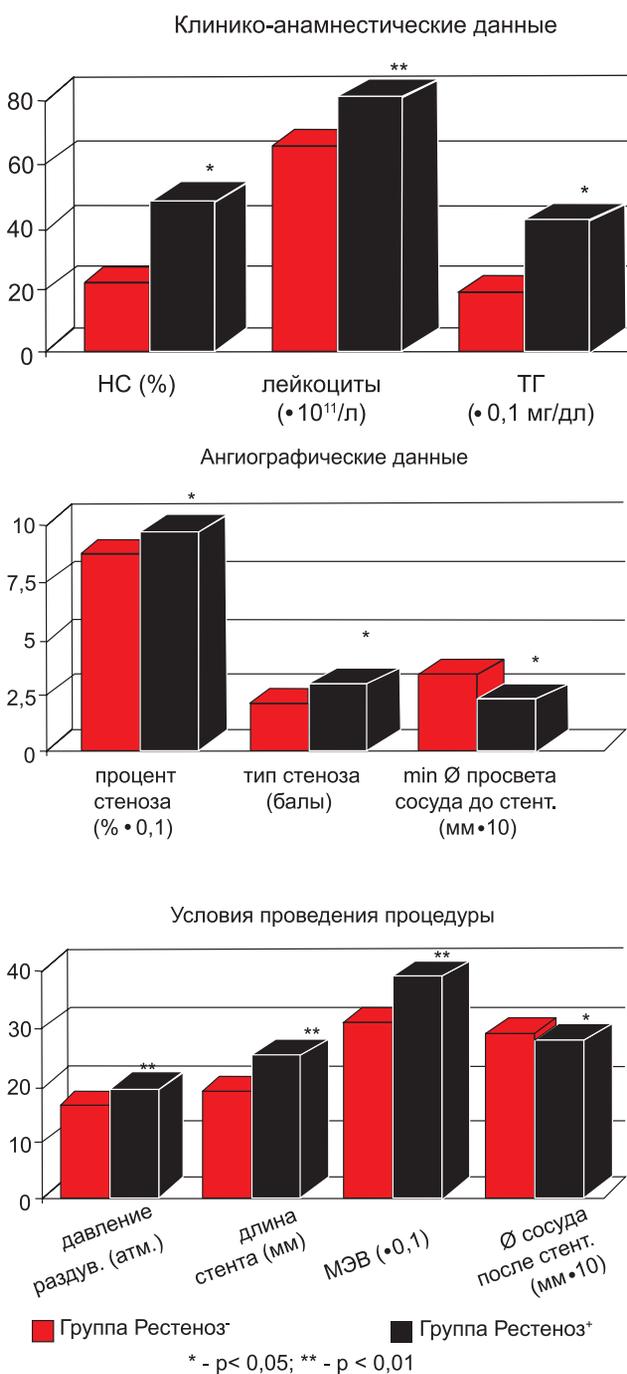


Рис. 4 Ретроспективное сравнение пациентов из групп Рестеноз⁻ и Рестеноз⁺

после коронарного стентирования, в группе с Рестеноз⁺ было выявлено достоверно большее число случаев возникновения КС, чем в группе Рестеноз⁻ – 71,4% vs 25,7% соответственно (p < 0,002). Этим больным стентирование КА достоверно чаще проводилось на фоне НС – 47,6% vs 20,0% соответственно (p < 0,05) (рисунок 4).

У пациентов группы Рестеноз⁺ перед проведением процедуры в лабораторных анали-

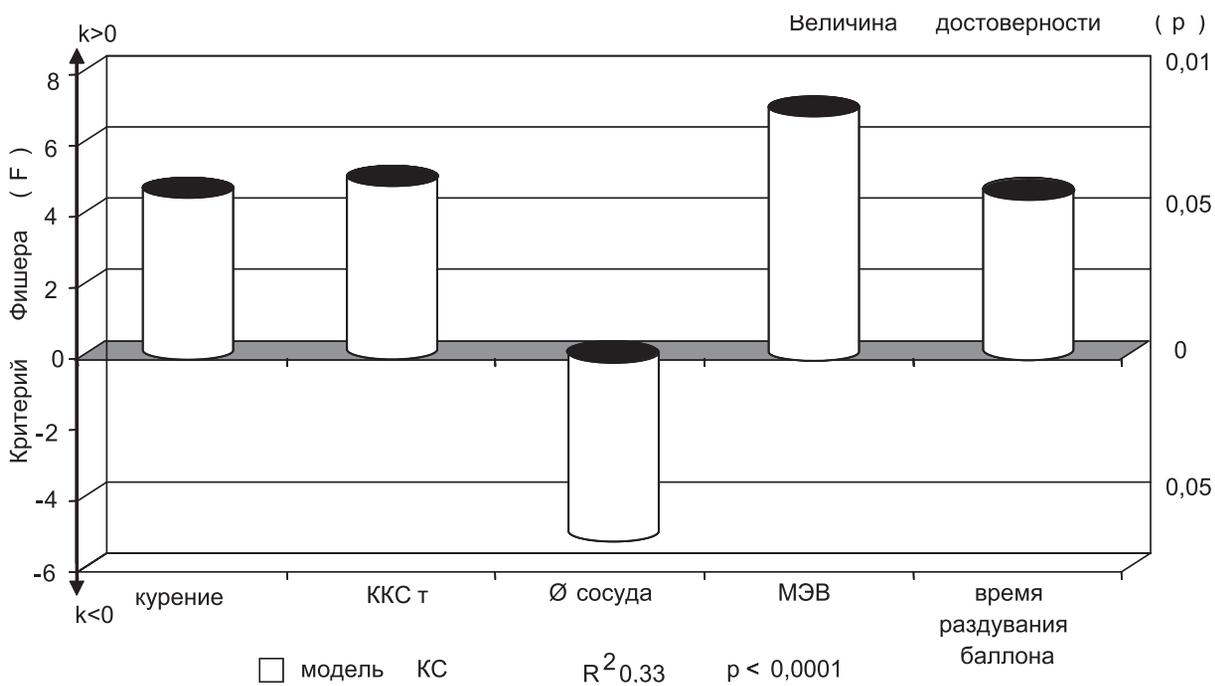
зах крови определялось большее количество лейкоцитов, чем в группе Рестеноз⁻ – $7,8 \pm 1,3$ vs $6,5 \pm 1,3 \cdot 10^{12}/л$ соответственно (p < 0,001), а уровень триглицеридов (ТГ) был выше – $205,6 \pm 97,7$ vs $150,1 \pm 76,9$ мг/дл соответственно (p < 0,03). Достоверные различия в содержании общего холестерина (ОХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП), коэффициента атерогенности, а также в наличии других ФР КБС – пожилой возраст, курение, избыточная МТ, АГ, СД отсутствовали.

В группе Рестеноз⁺ в среднем стеноз перед процедурой составил 93,7%, в то время как в группе Рестеноз⁻ – 89,5% (p < 0,05). Минимальный диаметр просвета КА в месте стеноза перед вмешательством был меньше в группе Рестеноз⁺ и составил $0,19 \pm 0,13$ и $0,33 \pm 0,3$ мм соответственно (p < 0,03). Типы стенозов также отличались, в группе Рестеноз⁺ они были сложнее для проведения процедуры – $2,7 \pm 0,8$ баллов и $2,2 \pm 0,95$ баллов соответственно (p < 0,05). Помимо этого, в группе Рестеноз⁺ по сравнению с группой Рестеноз⁻ имели место большие значения: среднего давления раздувания баллонного катетера – $13,6 \pm 1,5$ и $10,9 \pm 2,3$ атм соответственно (p < 0,0001); средней длины установленного стента – $24,8 \pm 4,9$ и $18,3 \pm 4,4$ соответственно (p < 0,0001); величины МЭВ – $335,9 \pm 67,2$ и $200,6 \pm 69,1$ соответственно (p < 0,0001). Диаметр КА в месте стентирования после процедуры в группе Рестеноз⁺ был меньше и составил $3,16 \pm 0,27$ мм по сравнению с $3,33 \pm 0,3$ мм в группе Рестеноз⁻ (p < 0,03).

На рисунках 5 и 6 схематически представлены результаты многомерного пошагового регрессионного анализа.

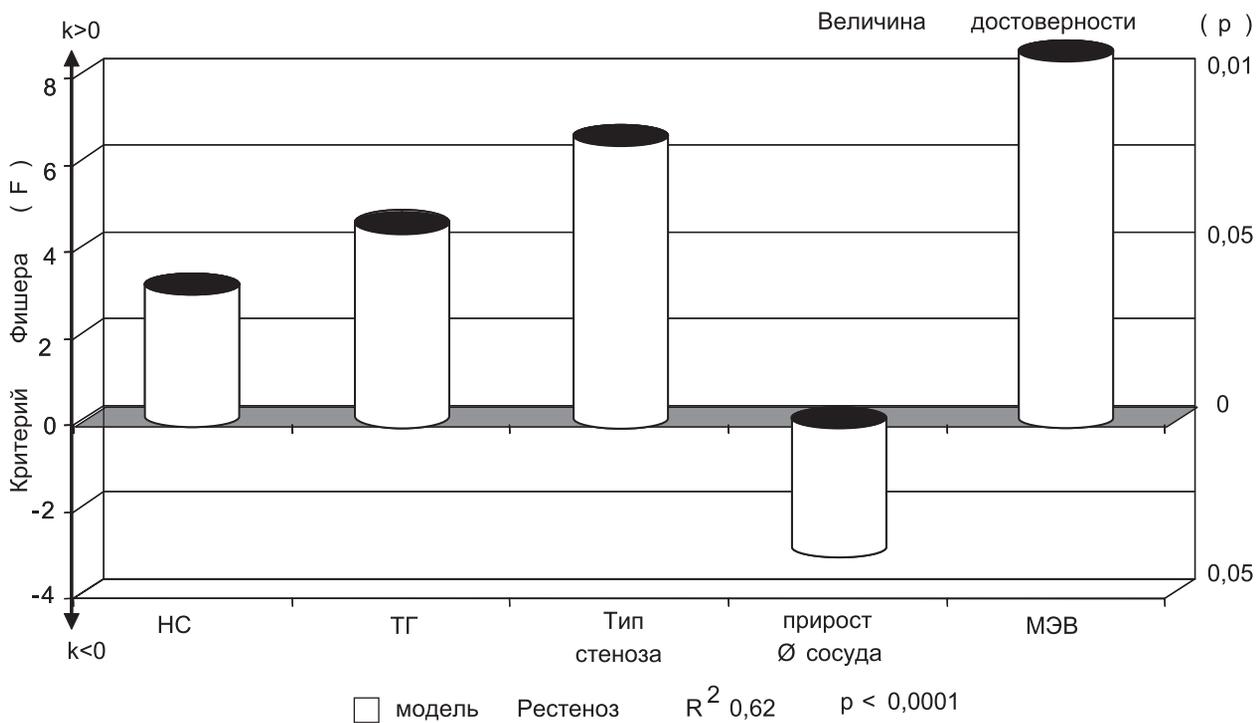
Было выявлено сильное ($R^2=0,33$; p < 0,0001) прогностическое влияние на возникновение КС после стентирования модели, включающей в себя следующие показатели: интенсивность курения (p < 0,03), количество крупных стенозов (ККСт) (p < 0,03), малый диаметр стентуемого сосуда (p < 0,02), время раздувания баллонного катетера (p < 0,03) и величину МЭВ (p < 0,02).

На риск развития рестенозов у пациентов после стентирования КА оказывало очень сильное ($R^2=0,62$; p < 0,0001) прогностическое влияние модели, включающей в себя: вмешательство на фоне НС (p < 0,07), уровень ТГ сыворотки крови на момент выполнения про-



Примечание: влияние показателя: k>0 – прямое влияние, k<0 – обратное; сила (степень) влияния показателя соответствует величине F; в модели включались все показатели с $p < 0,1$; ККС т – количество крупных стенозов.

Рис. 5 Результаты многомерного пошагового регрессионного анализа для модели КС



Примечание: влияние показателя: k>0 – прямое влияние, k<0 – обратное; сила (степень) влияния показателя соответствует величине F; в модели включались все показатели с $p < 0,1$.

Рис. 6 Результаты многомерного пошагового регрессионного анализа для модели Рестеноз

цедуры ($p < 0,04$), тип стеноза ($p < 0,02$), величину МЭВ ($p < 0,0001$), а также недостаточный прирост диаметра КА после стентирования ($p < 0,07$).

Обсуждение

Рестенозы в стенте по-прежнему остаются проблемой интервенционных вмешательств, т.к. частота их возникновения варьирует от 10% до 40% в зависимости от данных анамнеза, особенностей стеноза и условий проведения процедуры [1,4]. В настоящем исследовании частота развития рестенозов у пациентов, которым была проведена повторная КАГ, составила 37,5% в течение 3 лет наблюдения. Однако необходимо учитывать, что большинство больных, согласившихся на повторное исследование (70% случаев), имели какие-либо жалобы, а пациенты с хорошим самочувствием от повторной КАГ отказались, что не могло не повлиять на полученные результаты в сторону их ухудшения. По литературным данным частота развития КС (MACE – Major Adverse Coronary Events) в отдаленные сроки после стентирования (6 месяцев) составляет 31-50% [1], в настоящей работе – 33,75%. В исследовании RAVEL (Randomized Study With the Sirolimus-Eluting Vx Velocity Balloon-Expandable Stent) при сравнении отдаленных результатов применения сиролимус-ПС с обычными, частота MACE через 3 года наблюдения составила 15,8% в группе пациентов с ПС и 33,1% в группе с обычными стентами [5]. Применение ПС снизило частоту развития рестенозов почти в 10 раз, однако сегодня отсутствует достаточная информация об отдаленных результатах их использования. Традиционно, тромбоз стента считался осложнением коронарной интервенции раннего периода (первые 30 дней). Однако, более длительная эндотелизация, связанная с имплантацией ПС, способствует развитию поздних тромбозов [2]. Полученные в последнее время данные о развитии тромбозов (при отмене антиагрегантной терапии) в отдаленные сроки после применения стентов с лекарственным покрытием, часто приводящих к фатальному ИМ, серьезно ограничивают их рутинное использование в широкой практике и требуют проведения дальнейших исследований. Таким образом, при выборе тактики лечения пациента необходимо четко дифференцировать показания для постановки ПС, а также по воз-

можности оценивать риск развития рестеноза у конкретного больного в зависимости от исходных показателей в случае постановки обычного металлического стента.

На развитие рестенозов влияет ряд анамнестических и КАГ факторов, а также условия выполнения стентирования [6]. В настоящее время предпочтителен инвазивный подход в лечении больных НС, несмотря на то, что НС продолжает оставаться одним из основных предикторов развития рестенозов после коронарного стентирования [7]. В этом исследовании показано, что стентирование на фоне НС является фактором, увеличивающим риск развития рестенозов в отдаленные сроки.

Общепризнанным ФР КБС, а также факторами, способствующими развитию неблагоприятных исходов после коронарного стентирования являются курение и дислипидемия [8,9]. При многомерном регрессионном анализе было выявлено достоверное влияние интенсивности курения на риск развития КС после коронарного стентирования. Обращает на себя внимание, что у больных в группе Рестеноз⁺ было обнаружено достоверно большее содержание ТГ, а в результате многомерного регрессионного анализа было подтверждено их влияние на развитие рестенозов после стентирования КА.

Предполагают, что важная роль в развитии рестенозов принадлежит воспалению. Результаты различных исследований показывают, что имплантация стента вызывает локальное механическое повреждение сосудистой стенки и интенсивную воспалительную реакцию [10]. Циркуляция активированных лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов) является маркером повышенного риска развития рестенозов, т.к. инфильтрация лейкоцитов коррелирует с неоинтимальной гиперплазией [11]. Отмечено большее содержание лейкоцитов в периферической крови перед процедурой стентирования в группе больных Рестеноз⁺.

Известно, что морфология стенозов (тип стеноза) по классификации АСС/АНА [12] влияет на результаты стентирования КА, что нашло подтверждение в работе при сравнительном и многомерном регрессионном анализе. Существует мнение, что пациенты с меньшим диаметром реваскуляризованного сосуда имеют больший риск развития неблагоприятного исхода после коронарного стентирования.

тирования [13,14]. В настоящем исследовании на основании многомерного регрессионного анализа также показано, что меньший диаметр реваскуляризируемой КА увеличивает риск возникновения КС. Влияние размера сосуда на неблагоприятные клинические исходы может быть связано с тем, что даже небольшое (< 50%) сужение КА малого диаметра, происходящее после имплантации стента и связанное с пролиферацией неоинтимы в результате повреждения сосудистой стенки, может вызывать гемодинамически значимые нарушения, сопровождающиеся клинической симптоматикой.

В этом исследовании при многомерном регрессионном анализе показана отрицательная роль раздувания баллонного катетера при стентировании на длительное время, а также диаметра просвета КА после постановки стента и недостаточного прироста диаметра сосуда в результате вмешательства, что соответствует литературным данным [9]. Во многих исследованиях показано, что длина поражения и установленного стента являются независимыми ФР развития рестенозов и КС, в т.ч. необходимости повторной реваскуляризации [15,16]. В работе также установлено, что в группах с возникновением КС и развитием рестенозов были имплантированы стенты достоверно большей длины. Оптимальное давление раздувания при стентировании до сих пор остается спорным вопросом. Во многих исследованиях утверждается, что высокое давление раздувания во время или после постановки стента приводит к уменьшению неблагоприятных исходов в отдаленном периоде после вмешательства [17,18]. Исследователи, придерживающиеся такого мнения, объясняют преимущества высокого давления раздувания более полным расправлением стента и вследствие этого большим приростом диаметра КА во время процедуры. По их мнению, это приводит к более длительному сохранению результата и меньшей потере со стороны диаметра просвета сосуда со временем. Однако существует и другое мнение. С увеличением давления раздувания баллона усиливаются повреждения стенки сосуда, в т.ч. возрастает

риск развития диссекции по краям стента, и воспалительная реакция — пролиферация неоинтимы, что увеличивает частоту рестенозов [19]. В настоящем исследовании при сравнительном анализе в группе Рестеноз⁺ было применено большее давление раздувания при постановке стента, чем в группе Рестеноз⁻. Благоприятный прогноз в отдаленные сроки после коронарного стентирования связан с меньшей длиной стента и меньшим давлением раздувания. Был введен коэффициент МЭВ, который равен произведению этих двух величин. При статистическом сравнительном анализе его значение было достоверно больше во всех изучаемых группах с неблагоприятными исходами, а многомерный регрессионный анализ с большой достоверностью доказал его влияние на развитие КС и рестенозов. Такое выраженное влияние МЭВ на развитие неблагоприятных исходов можно объяснить тем, что у всех пациентов при имплантации стента был достигнут оптимальный результат (остаточный стеноз < 10%). Следовательно, если морфология стеноза позволяет достигнуть оптимального результата при небольшом давлении раздувания стента незначительной длины, то и вероятность развития клинически и ангиографически выраженного рестеноза в отдаленный период снижается.

Заключение

При выборе тактики лечения больных КБС и оценке риска развития неблагоприятных исходов коронарного стентирования необходимо учитывать совокупность факторов, достоверно влияющих на возникновение КС — интенсивность курения, количество крупных стенозов, малый диаметр стентируемого сосуда, время раздувания баллонного катетера, и развитие рестенозов после вмешательства — проведение процедуры на фоне НС, уровень ТГ сыворотки крови, тип стеноза и недостаточный прирост диаметра КА после стентирования, а также, по возможности, применять для достижения оптимального результата интервенции принцип минимального, но эффективного воздействия.

Литература

1. Finci L, Kobayashi N, Ferraro M, et al. Results of coronary stenting with different indications. *CVI* 2000; 5: 8-12.
2. Lakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
3. Allen DM, Candy FB. *Analyzing Experimented Data by Regression*. Belmont CA, Lifetime Learning Publication. 1982.
4. Degertekin M, Regar E, Tanabe K, et al. Sirolimus eluting stent in the treatment of atherosclerosis coronary artery disease. *Minerva Cardioangiolog* 2002; 50(5): 405-18.
5. Fajadet J, Morice MC, Bode C, et al. Maintenance of long-term clinical benefit with sirolimus-eluting coronary stents: three-year results of the RAVEL trial. *Circulation* 2005; 111(8): 1040-4.
6. Ruygrok PN, Webster MWI, Valk V, et al. Clinical and angiographic factors associated with asymptomatic restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 2289-94.
7. Heper G. The comparison of different clinical, laboratory, and angiographical parameters in diabetic stent restenosis. *Heart Dis* 2002; 4(3): 139-40.
8. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. Москва 2000.
9. Бабунашвили А.М., Иванов В.А., Бирюков С.А. Эндопротезирование (стентирование) венечных артерий сердца. Монография-М «АСВ» 2000; 704 с.
10. Tanguay JF, Hammoud T, Geoffroy P, et al. Chronic platelet and neutrophil adhesion: a causal role for neointimal hyperplasia in in-stent restenosis. *J Endovasc Ther* 2003; 10(5): 968-77.
11. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, et al. Circulation monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *JACC* 2004; 43(1):18-23.
12. Kastrati A, Shomig A, Elezi S, et al. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographic and clinical outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1999; 100: 1285-90.
13. Briguori C, Nishida T, Adamian M, et al. Coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary artery with complex lesions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 50(4): 390-7.
14. Figal DA, Chavarri M, Candel J, et al. Intracoronary stents in small vessels: short- and long-term clinical results. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(88): 1040-6.
15. Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting; perspectives from multicenter clinical trials. *JACC* 2002; 40(12): 2082-9.
16. Foley DP, Pieper M, Wijns W, et al. The influence of stent length on clinical and angiographic outcome in patients undergoing elective stenting for native coronary artery lesions. *Eur Heart J* 2001; 22: 1585-93.
17. Hoffman R, Haager P, Mintz GS, et al. The impact of high pressure vs low pressure stent implantation on intimal hyperplasia and follow-up lumen dimensions; results of a randomized trial. *Eur Heart J* 2001; 22(21): 2015-24.
18. Manolis AS. Reduced incidence of clinical restenosis with newer generation stents, stent oversizing, and high-pressure deployment: single-operator experience. *Clin Cardiol* 2001; 24(2): 119-26.
- Wen S, Mao J, Guo L. Multivariate analysis of clinical factors in restenosis after coronary interventional treatment. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1999; 79(3): 197-9.

Поступила 23/06-2005

Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента у больных острым инфарктом миокарда

С.Н. Терещенко, Н.А. Джаиани

Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава. Москва Россия

ACE inhibitors in patients with acute myocardial infarction

S.N. Tereshchenko, N.A. Dzhaiani

Moscow State Medico-Stomatological University, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Работа посвящена современным возможностям применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ). Эффективность ИАПФ анализируется в соответствии с результатами крупных, рандомизированных исследований. Эти исследования продемонстрировали позитивное влияние препаратов в отношении сердечно-сосудистых событий, в частности ИАПФ снижали летальность, число случаев развития недостаточности кровообращения, потребность в реваскуляризации, уменьшали частоту ишемических событий, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и ИМ. Особое внимание уделяется эффективности ИАПФ в зависимости от недифференцированного и избирательного подхода при отборе пациентов для включения в клинические испытания, а также в зависимости от сроков начала терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сердечно-сосудистые события.

The article is devoted to modern perspectives of ACE inhibitor therapy in patients with acute myocardial infarction (AMI). ACE inhibitor efficacy is analyzed, according to the results of large randomized studies. These trials have demonstrated ACE inhibitors' positive effects on cardiovascular event rates. In particular, ACE inhibitors reduced lethality, incidence of heart failure, ischemic events, revascularization, hospitalization due to unstable angina and MI. Varying ACE inhibitors' effectiveness in general vs individual approach to recruiting subjects into clinical trials, and in various therapy start regimens, is emphasized.

Key words: Myocardial infarction, ACE inhibitors, cardiovascular events.

В настоящее время целесообразность назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) больным острым инфарктом миокарда (ОИМ) не вызывает сомнений. Общеизвестен факт, что у пациентов с ОИМ риск летального исхода, развития повторного ИМ и сердечной недостаточности (СН) достаточно высок. Прогноз ОИМ прежде всего определяется размерами некроза и осложнениями. Особое место в терапии ОИМ в плане влияния на ближайший и отдаленный прогнозы занимают ИАПФ.

ИАПФ тормозят процессы ремоделирования миокарда (РМ), запущенные в результате ишемического повреждения сердечной мышцы. Ремоделирование левого желудочка (РЛЖ) подразумевает истончение стенки в зоне некроза, гипертрофию непораженного миокарда, дилатацию камер сердца. В развитии этого процесса важную роль играет местная тканевая ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) сердца, активизирующаяся в первые дни ОИМ. Следует отметить, что активация РААС и симпатoadреналовой системы имеет большое значение в приспособлении миокарда к

новым условиям функционирования, стимулируя раннюю гипертрофию кардиомиоцитов и замещение зоны ИМ рубцовой тканью. Изменение структуры и формы ЛЖ, нейрогормональная активность способствуют нормализации сердечного выброса в первые недели [1]. Однако конечным результатом постинфарктного РМ является прогрессирующая дилатация ЛЖ. Активация РААС вызывает не только гипертрофию кардиомиоцитов, но вазоконстрикцию и задержку жидкости, что играет важную роль в развитии хронической СН (ХСН).

Применение ИАПФ снижает общее периферическое сосудистое сопротивление за счет уменьшения влияния ангиотензина II (АП II) на рецепторы сосудов и увеличения содержания брадикинина, обладающего сосудорасширяющим эффектом. ИАПФ, воздействуя на локальные РААС, препятствуют прогрессированию дилатации ЛЖ и вызывают регресс гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ). Результатом этого является уменьшение РМ. Влияя на тканевые РААС в миокарде, ИАПФ оказывают антиаритмическое действие.

ИАПФ, наряду со способностью улучшать эндотелиальную функцию, тормозить рост и пролиферацию гладкомышечных клеток, обладают свойством замедлять миграцию и функцию макрофагов, снижать тромботическую активность посредством предотвращения агрегации тромбоцитов и усиления эндогенного фибринолиза [2].

Сокращая синтез АП II и регулируя артериальное давление (АД), которое является важным компонентом, влияющим на потребление миокардом кислорода, а также обладая антиадренергическим действием и стимулируя синтез брадикинина — одного из мощных вазодилататоров, ИАПФ оказывают антиишемический эффект на миокард [3]. Стимуляция брадикинина также способствует уменьшению зоны некроза.

Таким образом, эффект ИАПФ у больных ОИМ проявляется:

- Действием на процессы РМ;
- Влиянием на ремоделирование сосудов (антиангинальный, антиишемический эффект);
- Снижением тромбообразования;
- Профилактикой развития ХСН;
- Антиаритмическим действием.

По данным ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction — Executive Summary, эффективность терапии ИАПФ высока у пациентов с большим риском, т.е. у больных повторным ИМ, с признаками СН, дисфункцией ЛЖ и тахикардией [4].

Целесообразность применения ИАПФ у больных, перенесших ИМ, с показана в целом ряде рандомизированных, многоцентровых, клинических исследований (таблица 1) [5]. Они могут быть разделены на две группы: первая включает пациентов

с ОИМ, имеющих маркеры высокой летальности, такие как снижение фракции выброса (ФВ) < 40% — SAVE [6], симптомы ХСН — AIRE [7]; дискинезия миокарда — SMILE [8,9]. В этих исследованиях терапия ИАПФ начиналась на 3-16 день с момента развития ИМ и длилась от 1 года до 4 лет.

В исследовании SAVE был включен 2231 больной, наблюдавшийся >42 месяцев; при применении каптоприла по сравнению с плацебо отмечалось значительное снижение смертности с 24,6% до 20,4% [10].

В AIRE принимали участие 2008 пациентов с периодом наблюдения 15 месяцев; зафиксировано достоверное снижение летальности с 23% до 17% [7]; исследование TRACE с участием 1749 больных, лечившихся трандолаприлом и плацебо, в результате 40-месячной терапии продемонстрировало снижение летальности на 22% при использовании трандолаприла [11]. Ссылаясь на вышеуказанные работы, из 1000 леченых пациентов при применении ИАПФ были спасены от 42 до 76 жизней.

Во второй группе исследований (CONSENSUS II, ISIS-4, GISSI-3 и CCS-1), были рандомизированы все пациенты с ОИМ с минимальным систолическим АД (САД) ~ 100 мм рт.ст. и не принимались во внимание факторы риска (ФР) высокой летальности этих больных, в частности, ФВ ЛЖ [12-15]; терапия ИАПФ, начиналась в первые 24-36 часов от момента развития ОИМ, длилась 4-6 недель.

В результате 35-дневного лечения каптоприл по сравнению с плацебо обеспечил 7% пропорциональное снижение летальности (ISIS-4) [13], а при лечении лизиноприлом (GISSI-3) этот показатель составил 12% [14].

В исследовании CONSENSUS II при внутривенном введении ИАПФ в раннем постинфарктном периоде был получен отрицательный результат [12]. В данных работах эффект применения ИАПФ в плане влияния на смертность проявлялся в первые 2 дня.

Следует отметить, что во всех вышеперечисленных исследованиях отмечено снижение числа случаев развития СН и потребности больных в дальнейшей реваскуляризации.

Оценка результатов, полученных в исследованиях AIRE, SAVE, TRACE и SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) [16], показала значительное, на 6-8%, снижение случаев повторного ИМ. В результате терапии ИАПФ в течение ~40 месяцев исследования SOLVD и SAVE, независимо друг от друга, продемонстрировали снижение частоты ОИМ у пациентов с документально подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС) и низкой ФВ. На фоне применения эналаприла в SOLVD имело место статистически достоверное снижение частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии.

Таблица 1
Применение ИАПФ у больных ИМ: результаты рандомизированных исследований [5]

Исследования	Критерии включения	Препарат	Период наблюдения	Плацебо		Препарат		Относительный риск смерти (95%ДИ)	P
				N	(%) умерших	N	(%) умерших		
Недифференцированный подход									
CONSENSUS II	Все пациенты с адекватным контролем АД	Эналаприлат	6 мес.	3 046	286 (9,4)	3 044	312 (10,2)	1,11 (0,93 - 0,29)	0,26
GISSI-3	Все пациенты с адекватным контролем АД	Лизиноприл	6 мес.	9 460	673 (7,1)	9 435	597 (6,3)	0,88 (0,79 - 0,99)	0,03
ISIS-4	Все пациенты с адекватным контролем АД	Каптоприл	5 недель	29 022	2231 (7,7)	29 028	2 088 (7,2)	0,93 (0,87 - 0,99)	0,02
CCS-1	Все пациенты с адекватным контролем АД	Каптоприл	1 мес.	6 820	654 (9,6)	6 814	617 (9,05)	?	0,3
Избирательный подход									
SAVE	ФВ<40%	Каптоприл	42 мес.	1 116	275 (24,6)	1 115	228 (20,4)	0,21 (0,05 - 0,25)	0,014
AIRE	XCH	Рамирал	15 мес.	992	222 (22,3)	1 014	170 (16,8)	0,27 (0,11 - 0,40)	0,002
TRACE	ФВ<35%	Трандолаприл	24-50 мес.	873	369 (42,3)	876	304 (34,7)	0,78 (0,67 - 0,91)	0,001
SMILE	Передний ИМ без ТЛТ	Зофеноприл	6 недель	784	83 (10,6)	772	55 (7,1)	0,34 (0,08 - 0,54)	0,018

Примечание: ДИ – доверительный интервал; ТЛТ – тромболитическая терапия; CONSENSUS II – Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II; GISSI-3 – Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’ Infarcto; ISIS-4 – Fourth International Study of Infarct Survival; CCS-1 – Chinese Cardiac Study-1; SAVE – The Survival and Ventricular Enlargement study; AIRE – Acute Infarction Ramipil Efficacy study; TRACE – The Trandolapril Cardiac Evaluation study; SMILE – Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation.

Целесообразность раннего начала терапии ИАПФ доказана вышеуказанными крупными исследованиями. Однако вопрос, в какие именно сроки нужно назначать ИАПФ после ОИМ, остается открытым. В исследованиях SAVE, AIRE, TRACE, в которых препараты назначались на 3-16 день ОИМ, наблюдали благоприятный эффект длительной терапии ИАПФ у больных с явной или скрытой постинфарктной дисфункцией ЛЖ. Без дифференцированного подхода раннее назначение ИАПФ после ОИМ может быть рискованным, а иногда опасным [17]. В частности, исследование CONSENSUS II было досрочно прекращено из-за превышения летальности в группе эналаприла над плацебо; в GISSI-3 и CCS-1 отмечено достоверное увеличение риска развития устойчивой гипотонии на фоне лечения ИАПФ; в CCS-1 и ISIS-4 наблюдалось увеличение числа случаев развития кардиогенного шока. Что касается достижения основной цели, анализ больных в исследованиях GISSI-3 и ISIS-4 продемонстрировал лучший эффект препаратов у больных с более выраженной дисфункцией ЛЖ и передним ИМ; при этом большее количество таких больных было спасено в первые сутки заболевания. По-видимому, наиболее целесообразным является назначение ИАПФ в ранние сроки, но после первой стабилизации состояния, которое, как правило, наступает через 24-48 часов.

С точки зрения развития случаев гипотонии при раннем назначении ИАПФ привлекает внимание отечественная работа по оценке развития гипотонии на терапии первой дозой периндоприла 2 мг и эналаприла 2,5 мг у 20 больных ОИМ с ФВ 40%, ранее не получавших указанные препараты [18]. В исследовании оценивался суточный профиль АД на 2-5 день ОИМ на фоне приема первой дозы периндоприла или эналаприла. При мониторинговании АД после назначения первой дозы периндоприла и эналаприла пик антигипертензивного эффекта регистрировался через 3-5 часов после назначения препарата; эффект первой дозы наблюдался у 1 больного в группе периндоприла и у 3 человек в группе эналаприла. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии клинически выраженного нежелательного эффекта гипотонии первой дозы и были подтверждены в отношении периндоприла в многочисленных исследованиях. Отсутствие гипотонии первой дозы периндоприла в отличие от других ИАПФ нельзя объяснить различиями в их способности ингибировать активность АПФ плазмы. Для объяснения таких различий начального снижения АД между различными ИАПФ можно предположить, что присутствует взаимодействие между пролекарственной формой периндоприла и диацидным метаболитом периндоприлата, либо имеет место медленное связывание периндоприлата с АПФ плазмы, либо различное ингибирование брадикинина и метаболизма простагландина.

Необходимо отметить большой научный и практический интерес другой отечественной работы по оценке эффективности ИАПФ в обычной клинической практике у больных ОИМ с СН – «ПРЕСТИЖ» («Оценка эффективности Периндоприла по сравнению с Каптоприлом у больных истртым Инфарктом миокарда с левожелудочковой дисфункцией») [19]. Основной целью исследования была оценка эффективности периндоприла по сравнению с каптоприлом у больных ОИМ с левожелудочковой дисфункцией, с ФВ < 40%, в условиях повседневной клинической практики. В исследование были включены 125 больных ОИМ с зубцом Q, в течение 24 часов. Исключались пациенты с тяжелой СН со стойкой (> 1 часа) артериальной гипотензией – САД < 100 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) < 60 мм рт.ст.

Целевая доза периндоприла у больных ОИМ достигалась достоверно быстрее по сравнению с каптоприлом. Существуют убедительные данные, что исходный уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) имеет большое прогностическое значение: чем выше содержание МНП, тем хуже прогноз и ниже выживаемость [20,21]. В группе периндоприла наблюдали более выраженное снижение концентрации МНП по сравнению с группой каптоприла на 13,5% (p=0,035), т.е. отмечали более выраженный терапевтический эффект. На фоне терапии периндоприлом к 6 месяцу нормализовалось содержание МНП (норма – 250 fmol/ml). В группе каптоприла МНП к концу исследования оставался высоким >300 fmol/ml. Таким образом, можно заключить, что у больных, лечившихся каптоприлом, оставался высокий риск смерти, несмотря на то, что они принимали ИАПФ.

Нельзя обойти вниманием одно из крупных исследований PREAMI (Perindopril and Remodelling in elderly with Acute Myocardial Infarction), которое изучало эффективность периндоприла у больных ОИМ в возрасте ≥ 65 лет с сохраненной или незначительно сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ ≥ 40%) [22]. Исследование представляет интерес в связи с тем, что до этого в крупных работах речь шла в основном о пациентах < 65 лет с систолической дисфункцией. Результаты данной работы должны оценить эффективность применения периндоприла в отношении его влияния на годовую смертность, госпитализации по поводу СН, РМ ЛЖ по величине конечного диастолического объема. Результаты исследования PREAMI будут представлены на Европейском конгрессе кардиологов в Стокгольме (сентябрь 2005г).

Выводы

- ИАПФ показаны всем больным с явной или скрытой постинфарктной дисфункцией ЛЖ.
- ИАПФ улучшают выживаемость больных с высоким риском развития прогрессирующей дилатации

ции ЛЖ после ИМ: с трансмуральным ИМ передней стенки; не получавшие тромболитических препаратов; больные с повторным ИМ, сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

- Терапию ИАПФ следует начинать с малых доз препаратов под контролем АД; дозы ИАПФ в течение нескольких дней повышают до поддерживающих, не допуская снижения АД < 100 ммрт.ст.
- ИАПФ предупреждают развитие и прогрессирование СН, снижают смертность больных

ИМ. Основным показанием к их назначению являются уменьшение ФВ < 35-40% или наличие клинических признаков СН.

- Наиболее эффективная и безопасная терапия ИАПФ, начатая с 3 дня ОИМ после оценки сократительной способности ЛЖ. Однако не исключена польза от более раннего назначения препаратов больным с высоким риском развития прогрессирующей дилатации ЛЖ при стабильной гемодинамике.

Литература

1. Кириченко А.А. Хроническая застойная сердечная недостаточность у больных после инфаркта миокарда: механизм развития и возможные методы коррекции. ПМЖ. 1998; 6(14): 15-8.
2. Yusuf S, Lonn E. Anti- ischaemic effects of ACE inhibitors: review of current clinical evidence and ongoing clinical trials. Eur Heart J 1998; 19(Suppl J): J36-44.
3. Bertrand ME, Van Belle E. ACE inhibition and coronary artery disease. Medicographia 2001; 23: 27-32.
4. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction - Executive Summary. JACC 2004; 44: 671-719.
5. Mehta RH, Eagle KA. Secondary prevention in acute myocardial infarction. BMJ 1998; 316: 838-42.
6. Pfeffer MA. The Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study: rationale and perspective. Herz 1993; 18 (Suppl 1): 430-5.
7. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators: effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet 1993; 342: 821-8.
8. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The SMILE study: the rationale, design, organization and definition of the objectives. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation. Ann Ital Med Int 1993; 8: 230-4.
9. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, SMILE Study Investigators. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after acute anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
10. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial the SAVE Investigators. N Engl J Med 1992; 327: 669-77.
11. TRACE Study Group. A clinical trial of angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study. N Engl J Med 1995; 333: 1670-6.
12. Swedberg K, Held P, Kjeksus J, et al. Effects of early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). N Engl J Med 1992; 327: 678-84.
13. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: ISIS-4. A randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995; 346: 669-85.
14. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico: GISSI-3. Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Lancet 1994; 343: 1115-22.
15. Chinese Cardiac Study Collaborative Group. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). Lancet 1995; 345: 686-7.
16. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 293-302.
17. Мареев В.Ю., Скворцов А.А. Ингибиторы АПФ у больных, перенесших инфаркт миокарда. Сердце 2002; 1(1): 38-40.
18. Александрия Л.Г. Гемодинамический эффект ингибиторов АПФ у больных инфарктом миокарда и его зависимость от генотипических особенностей. Автореф канд мед наук. Москва 2000.
19. Беленков Ю.Н., Арутюнов Г.П., Глезер М.Г. и др. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование ПРЕСТИЖ (оценка эффективности периндоприла по сравнению с каптоприлом у больных острым инфарктом миокарда с левожелудочковой дисфункцией). Кардиология 2005; 5: 22-9.
20. Anand I, Fisher L, Chiang Y-T, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the valsartan heart failure trial (Val-Heft). Circulation 2003; 107: 1276-81.
21. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. JACC 2001; 38: 1934-41.
22. The PREAMI Investigators. Perindopril and remodelling in elderly with acute myocardial infarction. Cardiovascular Drugs and Therapy 2000; 14: 671-9.

Поступила 03/06-2005

Профилактика и лечение инфекционного эндокардита с позиций доказательной медицины в свете рекомендаций Европейского общества кардиологов

А.А. Дёмин

Новосибирская государственная медицинская академия Росздрава. Новосибирск, Россия

Prevention and treatment of infectious endocarditis – evidence-based medicine approach in the European Society of Cardiology’s Guidelines.

A.A. Demin

Novosibirsk State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation. Novosibirsk, Russia

Представлены рекомендации по профилактике и лечению инфекционного эндокардита (ИЭ) с учетом имеющихся доказательств преимуществ и риска каждого вмешательства. Предшествующий ИЭ, искусственные клапаны сердца или другие инородные материалы, хирургически созданные протоки, сложные цианотичные врожденные пороки рассматриваются как ситуации высокого риска. Профилактика ИЭ, нацеленная на зеленящие стрептококки и микроорганизмы НАСЕК, перед стоматологическими процедурами, манипуляциями на дыхательных путях и пищеводе, и на энтерококки и *Streptococcus bovis*, перед гастроинтестинальными и урогенитальными вмешательствами проводится амоксициллином или клиндамицином. Этиотропная антимикробная терапия ИЭ включает пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и ванкомицин. Показаниями для хирургического лечения ИЭ служат: сердечная недостаточность, развившаяся вследствие острой аортальной или митральной регургитации, устойчивые лихорадка и бактериемия в течение 8 дней, несмотря на адекватную антимикробную терапию, появление абсцессов, фистул, разрывов одного или нескольких клапанов, нарушения проводимости, миокардит, свидетельствующие о распространении процесса, вовлечении микроорганизмов, часто не поддающихся антимикробной терапии (грибы, *Brucella*, *Coxiella*).

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, профилактика, лечение, доказательная медицина.

The article presents recommendations on infectious endocarditis (IE) prevention and treatment, according to the latest evidence on risk-benefit ratio for each intervention. IE in anamnesis, prosthetic valves or other artificial implants, surgery-created ducts, complicated congenital heart disease with cyanosis, are regarded as high-risk situations. IE prevention, focused on *Streptococcus viridans* and NACEK microorganisms before dental, respiratory or esophageal interventions, and on Enterococci and *Streptococcus bovis* before gastro-intestinal and urogenital interventions, is performed with amoxicillin and clindamycin. Ethiotropic antimicrobial therapy includes penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, and vancomycin. Indications for surgery are: heart failure due to acute aortic or mitral regurgitation; resistant fever and bacteremia for 8 days and longer, despite adequate antimicrobial therapy; abscesses, fistulas, ruptures of one or more valves; heart blocks; myocarditis – the signs of process dissemination, and antibiotic-resistant flora involvement (fungi, *Brucella*, *Coxiella*).

Key words: Infectious endocarditis, prevention, treatment, evidence-based medicine.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) меняется вместе с проходящей хронобиологической эволюцией микробно-макроорганизменного континуума – изменения: микроорганизмов, иммунитета человека, окружающей среды и общества, методов лечения, и является в этом смысле постоянно развивающейся болезнью.

Специальной рабочей группой Европейского общества кардиологов по изучению инфекционного эндокардита созданы рекомендации с предоставлением имеющихся доказательств преимуществ и риска каждой диагностической или терапевтической процедуры (таблица 1) [1].

Профилактика инфекционного эндокардита

Для профилактики антибиотики следует назначать до развития предполагаемой бактериемии. Если этого не происходило, то их следует применить внутривенно (в/в) в течение 2-3 часов. Предшествующий ИЭ, наличие искусственных клапанов сердца (ИК) или других инородных мате-

риалов, протоков, созданных хирургическим способом, сложные врожденные пороки, сопровождающиеся цианозом, расцениваются как ситуации высокого риска. У больных с высоким уровнем риска (таблица 2) следует использовать профилактику. Это класс I рекомендаций, основанных на уровне доказательств С.

Несердечными факторами риска (ФР) считают преклонный возраст и условия, способствующие развитию небактериальных тромботических вегетаций, нарушение иммунной и неиммунной защиты, частые бактериемии.

Процедуры, которые могут вызвать бактериемии и при которых рекомендуется антимикробная профилактика, представлены в таблице 3. Профилактику не следует проводить при катетеризации сердца.

Профилактика нацелена, главным образом, на зеленящие стрептококки и микроорганизмы НАСЕК (группа бактерий, состоящих из *Haemophilus spp*, *Actinobacillus actinomicetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella*

Таблица 1

Уровень рекомендаций и доказательств [1]

Значение доказательств	Определение
Класс I	Доказательства и/или общее соглашение о том, что проведенное лечение или диагностический подход являются благоприятными, полезными и эффективными
Класс II	Противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или диагностических мероприятий
IIa	Значимость доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности
IIb	Полезность/эффективность менее определенно установлена доказательством/мнением
Класс III	Доказательства и/или общее соглашение о том, что лечебное или диагностическое мероприятия неэффективны и, в некоторых случаях, могут быть вредны
Уровень доказательности	Имеющиеся доказательства
A	По крайней мере, два рандомизированных исследования, поддерживающих рекомендацию
B	Единственное рандомизированное исследование и/или мета-анализ нерандомизированных исследований, поддерживающих рекомендацию
C	Согласованное мнение экспертов основано на исследованиях и клиническом опыте

Таблица 2

Антимикробная профилактика при заболеваниях сердца

ИК сердца*
Сложные врожденные пороки сердца с цианозом*
Предшествующий ИЭ*
Хирургически созданные системные или легочные протоки*
Приобретенные заболевания клапанов сердца
Пролапс митрального клапана с клапанной регургитацией или серьезное утолщение клапана
Врожденные пороки сердца, кроме дефекта межпредсердной перегородки (ДМПП), включая двустворчатые аортальные клапаны
Гипертрофическая кардиомиопатия

Примечание: * - группа высокого риска (см. в тексте).

kingae) перед стоматологическими процедурами, манипуляциями на дыхательных путях и пищеводе; на энтерококки и *Streptococcus bovis* перед гастроинтестинальными и урогенитальными инструментальными исследованиями. Несмотря на недостаток убедительных доказательств, профилактика антибиотиками (таблица 4) является классом I рекомендаций, основанных на уровне доказательств C.

Таблица 3

Диагностические и терапевтические вмешательства, вызывающие бактериемию

- Бронхоскопия (жесткий инструмент)
- Цистоскопия во время инфекции мочевых путей
- Биопсия мочевыводящих путей/предстательной железы
- Стоматологические процедуры с риском травмы десен/слизистой
- Тонзиллэктомия и аденоидэктомия
- Расширение пищевода/склеротерапия
- Инструментальные манипуляции при обструкции билиарного тракта
- Трансуретральная резекция предстательной железы
- Уретральные инструментальные манипуляции/дилатация
- Литотрипсия
- Гинекологические процедуры при наличии инфекции

Таблица 4

Профилактические режимы антибиотиков

- Стоматологические, оральные, респираторные и пищеводные процедуры (П)
 - нет аллергии на пенициллин: амоксициллин, 2,0 г (детям 50 мг/кг), внутрь, за 1 час до П; при невозможности принимать лекарства внутрь: амоксициллин или ампициллин, 2,0 г (детям 50 мг/кг), в/в, за 1/2-1 час до П;
 - при аллергии на пенициллин: клиндамицин, 600 мг (детям 20 мг/кг) или азитромицин/кларитромицин, 500 мг (детям 15 мг/кг) за 1 час до П.
- Урогенитальные и гастроинтестинальные П.
 - нет аллергии на пенициллин: группа высокого риска: ампициллин или амоксициллин, 2,0 г, в/в + гентамицин, 1,5 мг/кг, в/в, за 1/2-1 час до П; 6 ч после П ампициллин или амоксициллин 1,0 г, внутрь; группа среднего риска: ампициллин или амоксициллин, 2,0 г, в/в (детям 50 мг/кг) за 1/2-1 час до П или амоксициллин, 2,0 г (детям 50 мг/кг), внутрь, за 1 час до П;
 - при аллергии на пенициллин: группа высокого риска: ванкомицин, 1,0 г (детям 20 мг/кг) более 1-2 часов до П + гентамицин, 1,5 мг/кг, в/в, или в/м; группа среднего риска: ванкомицин (см. выше) без гентамицина.

Антимикробная терапия инфекционного эндокардита

Всех больных со стрептококковым ИЭ следует лечить не менее 2 недель в стационаре и наблюдать

по поводу возможных сердечных и несердечных осложнений. Затем больные могут быть направлены на амбулаторное лечение и парентеральную терапию антибиотиками. Рекомендации по лечению стрептококкового ИЭ основаны на последовательных результатах большого количества исследований – класс I рекомендаций, основанный на уровне доказательств B (таблица 5).

Энтерококки обычно устойчивы к большому числу антимикробных агентов, включая аминогликозиды – МІС для гентамицина 4-64 мг/л (таблица 6). Продолжительность лечения должна быть не менее 4 недель для комбинированной терапии и, по крайней мере 6 недель в осложненных случаях, у больных при наличии симптомов >3 месяцев и у больных эндокардитом ИК (ЭИК). Это класс IIa рекомендаций основан на уровне доказательств B.

Уровень гентамицина должен быть < 0,1 мг/л, чтобы избежать нефро- и ототоксического действия. Оптимальное действие ванкомицина достигается, если сывороточные концентрации постоянно сохраняются превышающими, по крайней мере в 2-4 раза МІС возбудителя (10-15 мг/л). У больных с нормальной почечной функцией уровни лекарств достаточно проконтролировать однажды, но если они комбинируются с аминогликозидами, то это следует делать 2-3 раза в неделю.

ИЭ, вызванный устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA), труден для лечения, т.к. большинство штаммов также устойчивы к большинству аминогликозидов. Если клиническое течение осложнено, лечение должно быть таким же, как при ЭИК. Коагулазо-негативные виды, вызывающие ЭИК в течение первого года после замены клапана, обычно устойчивы к метициллину. Терапия выбора состоит в комбинации ванкомицина и рифампицина, по крайней мере на 6 недель с дополнением гентамицина в течение первых 2 недель. Несмотря на недостаток рандомизированных исследований и, тем самым, уровню доказательств A, доступный научный материал убедителен и соответствует классу I рекомендаций (таблица 7).

Антимикробная терапия при инфицировании постоянно имплантированных головок пейсмекеров основывается на результатах гемокультуры и микробной чувствительности. Продолжительность терапии в большинстве случаев должна быть 4-6 недель. Обычно рекомендуется удаление всей имплантированной системы.

У внутривенных наркоманов метициллин-чувствительный *S. aureus* (MSSA) является возбудителем в 60-70% случаев ИЭ. Трехстворчатый клапан поражается более, чем в 70%. Наиболее частый возбудитель (*S. aureus*) должен всегда прикрыт антибиотическим режимом. Лечение включает

Таблица 5

Антибиотикотерапия стрептококкового ИЭ естественных (ЕК) и ИК

Режим А: ИЭ ЕК; полная чувствительность к пенициллину (MIC ≤ 0,1 мг/л)	
• больные ≤ 65 лет, нормальный уровень креатинина	пенициллин G 12-20 млн. Ед./24ч в/в, разделенный на 4-6 доз, в течение 4 недель + гентамицин 3 мг/кг/24ч в/в (максимально 240 мг/сут), разделенный на 2-3 дозы в течение 2 недель
• больные с неосложненным течением и быстрым клиническим ответом лечения в стационаре	пенициллин G 12-20 млн.Ед./24ч IV, разделенный на 4-6 доз, в течение 2-4 недель с амбулаторным лечением после 7-дневного на терапию ^а
• больные ≥ 65 лет и/или, повышенным уровнем креатинина, или аллергией к пенициллину	пенициллин G, адаптированный к почечной функции в течение 4 недель или цефтриаксон 2г/24ч в/в ^б одной дозы в течение 4 недель
• больные с аллергией к пенициллину или цефалоспорином	ванкомицин, 30мг/кг/24ч в/в, разделенный на 2 дозы в течение 4 недель
Режим В: чувствительность к пенициллину (MIC >0,1-0,5 мг\л) или ИЭ ИК	
	пенициллин G 12-20 млн.Ед./24ч в/в, разделенный на 4-6 доз, или ^б цефтриаксон 2г/24ч в/в одной дозой, оба препарата в течение 4 недель + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в, разделенный на 2-3 дозы в течение 2 недель ^с с последующим цефтриаксоном 2г/24ч в/в в течение дополнительных 2 недель ванкомицин в течение 4 недель (дозы см. выше)

Режим С: устойчивость к пенициллину (MIC>0,5 мг\л)^д

Примечание: MIC – minimum inhibitory concentration (минимальная подавляющая концентрация; ^а – для 2 недель амбулаторно: цефтриаксон, 2г/24ч в/в одной дозой; ^б – особенно для больных с аллергией к пенициллину; ^с – 2-3 мг/кг нетилмицина один раз в сутки может быть альтернативой (пиковый сывороточный уровень <16 мг/л; ^д – высокий уровень устойчивости к пенициллину или цефтриаксону (MIC >8 мг/л) и высокий уровень устойчивости к гентамицину (MIC >500 мг/л) или устойчивости к ванкомицину или тейкопланину (MIC 4мг/л) редко встречается среди штаммов стрептококков. В подобных ситуациях показано расширенное тестирование чувствительности и тесное сотрудничество с клиническим микробиологом.

либо пенициллиназоустойчивые пенициллины или ванкомицин, в зависимости от местного преобладания MRSA. Если больной наркозависим, химиотерапия должна включать антисинегнойный препарат. Если внутривенный наркоман использует коричневый героин, растворенный в лимонном соке, среди возбудителей следует подозревать Candida и добавить антигрибковое лечение. У наркоманов с подлежащими поражениями клапана и/или с левосторонним вовлечением сердца химиотерапия должна быть направлена против стрептококков и энтерококков.

В случаях, осложненных сепсисом, тяжелой дисфункцией клапанов, нарушениями проводимости или эмболиями, эмпирическую антимикробную терапию следует начинать после трех взятых гемокультур. Рекомендации при эмпирической антибиотикотерапии (до получения микробиологических результатов) и культуронегативном эндокардите (КНЭ) представлены в таблице 8.

Развитие региональной антибиотикорезистентности делает необходимым внесение изменений в рекомендуемые антибиотические режимы.

Таблица 6

Антибиотикотерапия ИЭ, вызванного энтерококками и стрептококками, устойчивыми к пенициллину

Пенициллин MIC ≤ 0,8 мг/л и для гентамицина MIC < 500 мг/л	Пенициллин G 16-20 млн.Ед. в 4-6 дозах + гентамицин 3мг/кг/сут в/в (макс. 240 мг/сут), разделенный на 2 дозы в течение 4 недель
Больные с аллергией к пенициллину со штаммами, чувствительными к пенициллин/гентамицину	Ванкомицин, 30мг/кг/день, в/в, разделенный на 2 дозы + гентамицин (дозировка выше) в течение 6 недель
Пенициллин-устойчивые штаммы, MIC>8мг/л ^а	Ванкомицин + гентамицин (дозировка выше) в течение 6 недель
Ванкомицин-устойчивые штаммы, включая штаммы с низкой устойчивостью к ванкомицину (MIC>4-16 мг/л) или высокой устойчивостью к гентамицину ^а	Показана помощь опытного микробиолога. Если антимикробная терапия неэффективна, то следует провести раннюю замену клапана

Примечание: ^а – при устойчивых энтерококках может быть применен оксазолидинон, только после консультации.

Антибиотикотерапия стафилококкового ИЭ

Режим А: ИЭ ИК	
MSSA ^a без аллергии к пенициллину	оксациллин ^b 8-12г/24ч в/в, разделенный на 3-4 дозы в течение 4 недель ^c , + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в, (максимально 240мг/сут), разделенный на 2-3 дозы в первые 3-5 суток лечения
MSSA ^a с «аллергией» к пенициллину ^d	ванкомицин 30мг/кг/сут в/в, разделенный на 2 дозы ^e в течение 4-6 недель ^f плюс + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в (максимально 240мг/сут), разделенный на 2-3 дозы в первые 3-5 суток лечения
MRSA ^g	ванкомицин 30мг/кг/сут.в/в, разделенный на 2 дозы ^e в течение 6 недель
Режим В: эндокардит, вовлекающий искусственные материалы/протезы клапанов сердца	
MSSA ^a	оксациллин ^b 8-12г/24ч в/в, разделенный на 3-4 дозы + рифампицин 900мг/24ч в/в, разделенный на 3 дозы, оба в течение 6-8 недель, + гентамицин 3мг/кг/24ч в/в (максимально 240мг/день), разделенный на 2-3 дозы в первые 2 недели лечения
MRSA ^g , CONS ^{h,1}	ванкомицин 30мг/кг/сут в/в, разделенный на 2 дозы ^e в течение 6 недель плюс рифампицин, 900мг/24ч в/в, разделенный на 3 дозы, + гентамицин ⁱ (максимально 240мг/сут) разделенный на 2-3 дозы, все в течение 6-8 недель

Примечание: ^a – чувствительный к метициллину *S. Aureus*; ^b – или аналоги; ^c – исключая наркозависимых, для которых 2-недельное лечение может быть достаточным; ^d – для обоих немедленная (IgE) реакция и реакция гиперчувствительности во время лечения; ^e – инфузия в течение 60 мин; ^f – полное лечение для больных сначала принимавших оксациллин должно быть, по крайней мере, 4 недели, эти больные не должны получать второй курс гентамицина; ^g – метициллин-устойчивый *S. Aureus*; ^h – коагулазо-негативные стафилококки, при оксациллин-чувствительных CONS, ванкомицин должен быть заменен оксациллином; ¹ – при устойчивых стафилококках может быть применен оксазолидинон; ^j – если была показана чувствительность к гентамицину in vitro, гентамицин добавляется при MRSA для полного курса, но при CONS только в первые 2 недели лечения. Если организм устойчив ко всем аминогликозидам, гентамицин может быть заменен фторхинолоном.

Например, в России и СНГ целесообразно использовать не гентамицин, к которому сейчас устойчивы 30-40% штаммов микробов, а другие аминогликозиды, амикацин или нетилмицин.

Быстрая и эффективная антимикробная терапия может помочь предупредить эмболии. Если больной длительно применяет антикоагулянты внутрь, терапия кумарином должна быть прекращена и немедленно заменена гепарином после установления диагноза ИЭ.

После эмболического осложнения риск рецидива высок, поэтому при мозговой эмболии сердечная хирургия для предупреждения рецидива не противопоказана, если проводится в ранние сроки – в течение 72 часов, и церебральное кровоизлияние исключено компьютерной томографией

головы перед операцией. Если операцию выполнить в ранние сроки невозможно, то рекомендуется отложить ее на 3-4 недели.

Хирургия активного ИЭ ЕК сердца

Показаниями для срочного хирургического вмешательства служат: сердечная недостаточность вследствие острой аортальной или митральной регургитации; устойчивая лихорадка и бактериемия в течение 8 дней, несмотря на адекватную антимикробную терапию; появление абсцессов, фистул, разрывов одного или нескольких клапанов, нарушения проводимости или миокардита, указывающие на распространение процесса, вовлечение микроорганизмов, часто не поддающихся антимикробной терапии (грибы, *Brucella*, *Coxiella*).

Таблица 8

Антимикробное лечение при КНЭ или, если терапия является неотложной, а причинный организм не выявлен

ИЭ ЕК	
Ванкомицин, 15мг/кг, в/в, каждые 12 часов ^{a,b}	4-6 недель
+ Гентамицин, 1,0 мг/кг, в/в, каждые 8 часов	2 недели
ИЭ ИК	
Ванкомицин, 15мг/кг, в/в, каждые 12 часов	4-6 недель
+ Рифампицин, 300-400 мг, внутрь, каждые 8 часов	4-6 недель
+ Гентамицин, 1,0 мг/кг, в/в, каждые 8 часов	2 недели

Примечание: а – максимум 2 г/день; б – может быть добавлен аминопенициллин.

Если вегетации на митральном клапане >10 мм, или они увеличиваются в размере, несмотря на антибиотикотерапию, раннее оперативное вмешательство также показано. Хирургическое вмешательство после рецидивирующей легочной эмболии необходимо, если вегетация на трехстворчатом клапане >20 мм.

Хирургия активного ИЭ ИК

Показаниями для операции являются ранний ИЭ ИК (< 12 месяцев после операции), поздний ИЭ ИК, осложненный дисфункцией

протеза, включая значительные околоклапанные фистулы или закупорки, устойчивую положительную гемокультуру, образование абсцессов, нарушения проводимости и большие вегетации, особенно если инфицирующими агентами являются стафилококки.

Послеоперационный полный курс антимикробной терапии должен быть проведен, несмотря на длительность лечения перед операцией, по крайней мере в течение 7-15 дней после вмешательства. Приведенные рекомендации будут полезными в процессе принятия клинических решений.

Литература

1. ESC Guidelines on prevention, diagnosis and treatment on infective endocarditis. Eur Heart J 2004; 25: 267-76.

Поступила 22/04-2005

Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации

И.Г. Фомина, А.И. Тарзиманова, А.В. Ветлужский, А.А. Абрамова с участием*

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Propafenone in restoring sinus rhythm among patients with persistent atrial fibrillation. PROMETEY – an open, multicenter, pilot study performed in the Russian Federation

I.G. Fomina, A.I. Tarzimanova, A.V. Vetluzhsky, A.A. Abramova and*

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow, Russia

Цель. Изучить эффективность и безопасность пропафенона для купирования пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) при однократном приеме нагрузочной дозы 600 мг перорально.

Материал и методы. В исследование включены 233 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте 31-62 лет (средний возраст $57,6 \pm 2,8$) из 10 различных регионов России. Для купирования пароксизма ФП всем больным назначался пропафенон в дозе 600 мг per os.

Результаты. При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропафенона синусовый ритм был восстановлен у 196 (84%) пациентов. Время восстановления синусового ритма составило в среднем 220 ± 60 минут. Купирующий эффект пропафенона в первые 4 часа от приема препарата наступил у 150 (64%) больных. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы были обнаружены у 15 (6%) пациентов: нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 7 (3%) больных, атриовентрикулярная блокада II степени – у 6 (3%), диспепсические явления – у 2 (0,9%) больных. Снижение артериального давления до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 24 (10%) случаях. Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно.

Заключение. Назначение пропафенона в нагрузочной дозе 600 мг перорально эффективно и безопасно для восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП. Восстановление синусового ритма после однократного приема пропафенона в нагрузочной дозе наступило в среднем в течение 220 ± 60 минут; в первые 4 часа у 64% больных.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пропафенон, фармакологическая кардиоверсия, эффективность и безопасность антиаритмической терапии.

Aim. To study efficacy and safety of propafenone (loading single dose of 600 mg per os) in treating atrial fibrillation (AF) paroxysms.

Material and methods. The study included 233 patients with persistent AF, aged 31-62 (mean age 57.6 ± 2.8 years), from 10 Russian regions. For AF paroxysm treatment, all patients received propafenone (600 mg per os).

Results. Propafenone restored sinus rhythm in 196 patients (84%). Mean time to restoring sinus rhythm was 220 ± 60 minutes. In the first 4 hours, anti-AF effect of propafenone was observed in 150 participants (64%). Adverse events were registered in 15 patients (6%): intraventricular block - in 7 individuals (3%), Stage II atrio-ventricular block – in 6 (3%), dyspepsia – in 2 patients (0.9%). Blood pressure drop to 100/70 mm Hg was observed in 24 cases (10%). Adverse effects disappeared without any additional therapy.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 245 45 32

e-mail: andrey.vetluzhskiy@gmail.com

Conclusion. Propafenone therapy (600 mg per os) effectively and safely restored sinus rhythm in 84% of the patients with persistent AF. The mean time of sinus rhythm conversion was 220 ± 60 minutes; in the first 4 hours, sinus rhythm was restored in 64% of the patients.

Key words: Atrial fibrillation, propafenone, pharmaceutical cardioversion, efficacy and safety of antiarrhythmic therapy.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца. Частота ФП в популяции составляет 0,4% и увеличивается с возрастом пациентов [11]. Появление ФП ведет к ухудшению качества жизни, увеличению заболеваемости и росту госпитализаций. Смертность среди пациентов с ФП в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом, что связано с увеличением числа тромбоэмболических осложнений и прогрессированием хронической сердечной недостаточности (ХСН) [12].

Купирование пароксизма ФП в первые сутки значительно уменьшает риск тромбоэмболических осложнений, электрофизиологическое и структурное ремоделирование предсердий [11]. Восстановление синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП является актуальной и до конца не изученной проблемой. Для лечения пациентов с персистирующей формой ФП в арсенале врача имеются различные препараты — хинидин, амиодарон, пропафенон, соталол и др. [6]. В этом ряду пропафенон является уникальным препаратом, т.к. сочетает в себе, помимо свойств препаратов IC класса, еще и качества антиаритмических средств II, III, IV классов [4]. Фармакокинетика пропафенона позволяет назначать препарат per os в виде нагрузочной дозы [5], однако существует небольшой клинический опыт его применения для лечения ФП. Проведено открытое, мультицентровое, пилотное исследование «ПРОМЕТЕЙ» (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий), целью которого было изучить эффективность и безопасность пропафенона для купирования пароксизмов ФП при однократном пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг.

Материал и методы.

В исследование были включены 233 пациента с персистирующей формой ФП в возрасте 31–62 года (средний

возраст $57,6 \pm 2,8$) из 10 различных регионов РФ [1–3,5]. Для купирования пароксизма ФП всем больным назначался пропафенон (Пропанорм[®], ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская республика) в дозе 600 мг.

Критериями включения пациентов в исследование служили: наличие документированного пароксизма ФП продолжительностью не >48 часов, подтвержденного при электрокардиографии (ЭКГ) или мониторинге ЭКГ по Холтеру, и добровольное согласие пациента на участие в исследовании.

Длительность существования персистирующей формы ФП составила от 1 до 8 лет (в среднем $5,55 \pm 3,5$), частота возникновения ФП — 1–8 эпизодов аритмии в течение месяца, продолжительность последнего пароксизма не >48 часов (в среднем 22 ± 12) (таблица 1).

Основной причиной ФП была ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая диагностирована у 131 (56%) пациента, артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у 73 (31%) больных, идиопатическая форма ФП — у 24 (11%) пациентов, включенных в исследование.

Критериями исключения служили: синдром слабости синусового узла; атриовентрикулярная (АВ) блокада I–III степеней; врожденный или приобретенный синдромы удлиненного интервала QT, Вольфа-Паркинсона-Уайта, Бругады; наличие декомпенсированной ХСН II–III стадии по классификации Н.Д.Стражеско, В.Х.Василенко 1935, IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); инфекционный эндокардит, перикардиты или миокардиты; ревматические и врожденные пороки сердца, острый инфаркт миокарда, хронические обструктивные заболевания легких, любые нарушения функции щитовидной железы, выраженная патология почек, печени; заболевания крови и онкологическая патология.

Всем больным проводились клиническое и лабораторно-инструментальное обследования. Они предусматривали оценку жалоб, анамнеза, выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, определение объективного статуса больного, лабораторные методы исследования. Среди инструментальных методов использовали стандартную ЭКГ в 12 отведениях, суточное мониторирование (СМ) ЭКГ по Холтеру, эхокардиографию (ЭхоКГ).

При статистической обработке полученных результатов на РС использовалась программа Statistica 6.0 с применением стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической M и ее средне-квадратического отклонения $\pm \sigma$; использовался критерий Стьюдента. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки $p < 0,05$, что соответствует значениям, принятым в медико-биологических исследованиях.

Клиническая характеристика больных

Клиническая характеристика больных	
Средний возраст, лет	57,6 ± 2,8
Мужчины	120 (52%)
Женщины	113 (48%)
Длительность существования ФП, годы	5,55 ± 3,5
Частота возникновения пароксизмов, приступы/месяц	2,7 ± 2,0
Продолжительность последнего пароксизма, часы	22 ± 12
ИБС	131 (56%)
АГ	73 (31%)
Идиопатическая форма ФП	24 (11%)
Дилатационная кардиомиопатия	5 (2%)

Результаты и обсуждение

При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона синусовый ритм был восстановлен у 196 (84%) больных. Сохранялась ФП без восстановления синусового ритма у 37 (16%) больных, но при этом наблюдалось урежение частоты желудочковых сокращений. Среди них ФП при ИБС была у 32 (14%) и при дилатационной кардиомиопатии у 5 (2%) больных, а величина передне-заднего размера левого предсердия по данным ЭхоКГ, у всех 37 пациентов превышала 45 мм.

Время восстановления синусового ритма составило в среднем 220 ± 60 минут. Купирующий эффект пропafenона в первые 4 часа от приема препарата наступил у 150 (64%) пациентов. Эффективность пропafenона для купирования пароксизма ФП зависит от давности возникшего эпизода аритмии. При продолжительности пароксизма ФП > 48 часов, значительно снижается эффективность назначенной антиаритмической терапии [10].

Высокая эффективность препарата в первые часы соответствует его фармакокинетике при приеме per os. Пропafenон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте в течение двух часов, и его концентрация в плазме крови достигает максимума [7].

Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований по антиаритмической активности пропafenона (рисунок 1). Эффективность перорального приема пропafenона для купирования пароксизма ФП составила 76% [8]; пропafenон в дозе 600 мг per os восстановил синусо-

вый ритм у 72% больных с рецидивирующей формой ФП [9].

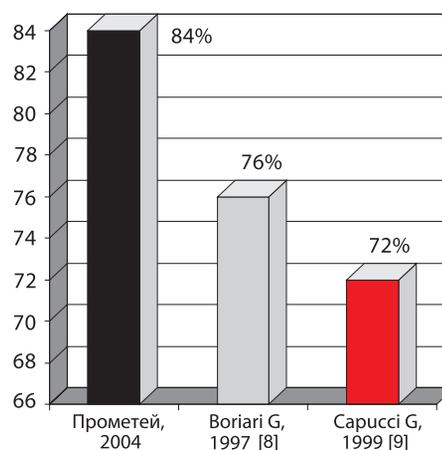


Рис. 1 Восстановление синусового ритма при пероральном приеме 600 мг пропafenона по данным различных многоцентровых исследований.

Таким образом, назначение пропafenона в нагрузочной дозе 600 мг per os эффективно для восстановления синусового ритма у больных с персистирующей формой ФП.

Одним из важных аспектов антиаритмической терапии является ее безопасность. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы пропafenона были обнаружены у 15 (6%) пациентов. Нарушение внутрижелудочковой проводимости зарегистрировано у 7 (3%) больных, АВ блокада II степени у 6 (3%) пациентов, диспепсические расстройства возникли у 2 (0,9%) больных. Снижение артериального давления (АД) до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 24 (10%) случаях (таблица 2). Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно.

Побочные эффекты при пероральном приеме 600 мг пропафенона

Побочные эффекты	Количество пациентов
АВ блокада II степени	6 (3%)
Нарушения внутрижелудочковой проводимости	7 (3%)
Диспепсические явления	2 (0,9%)
Снижение АД до 100/70 мм рт.ст.	24 (10%)

В настоящем исследовании назначение однократно 600 мг пропафенона *per os* не приводило к серьезным побочным эффектам с развитием синусовой брадикардии, желудочковых аритмий, а также выраженной гипотонии. По данным литературы, частота развития побочных эффектов при приеме аналогичной дозы пропафенона, составляет от 2% до 19% и зависит от органической патологии сердца [8,9].

Выводы

- Назначение пропафенона в нагрузочной дозе 600 мг перорально эффективно и безопасно для восстановления синусового ритма у 84% больных с персистирующей формой ФП.
- Восстановление синусового ритма после однократного приема внутрь пропафенона в нагрузочной дозе 600 мг наблюдалось в среднем в течение 220 ± 60 минут; в первые 4 часа у 64% больных.

* И.В. Антонченко, Е.В. Борисова, А. Захар, И.О. Курлов, С.В. Попов (НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН, Томск); О.Л. Барбараш, С.А. Бернс, Е.В. Горбунова, И.А. Кудрявцева, О.М. Поликутина (Кемеровский кардиологический диспансер, Кемерово); В.А. Шульман, М.В. Маринина, Г.В. Матюшин, Л.Е. Пичковская (Красноярская медицинская академия, Красноярск); Н.Н. Боровков, О.Е. Вилкова, А.А. Востокова, Т.В. Королева, К.В. Мазалов, Е.Б. Малышева, Е.В. Советская (Нижегородская медицинская академия, Нижний Новгород); В.В. Скибицкий, А.М. Крамская, Е.А. Кудряшов, З.Т. Сокаева, Н.А. Спиropулос (Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар); М.В. Архипов, Н.А. Лепехина (Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург); В.П. Терентьев, М.М. Батюшин, В.А. Нешин, А.Н. Соколова (Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону); О.Н. Миллер, З.Г. Бондарева, Л.А. Пирогова (Новосибирская государственная медицинская академия, Новосибирск); Х.Х. Шугушев (Кабардино-Балкарский государственный университет, Нальчик)

Литературы

1. Боровков Н.Н., Мазалков К.В., Советская Е.В. и др. Эффективность пропафенона в купировании пароксизмов фибрилляции предсердий. РКЖ 2003; 5: 65-7.
2. Захар А., Антонченко И.В., Борисова Е.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность купирования пароксизмов фибрилляции предсердий пропафеноном. РКЖ 2003; 4: 59-62.
3. Миллер О.Н., Бондарева З.Г., Пирогова Л.А. Пропафенон в профилактике пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с некоронарогенными заболеваниями миокарда. РКЖ 2002; 3: 41-5.
4. Татарский Б.А. Протекторный эффект пропафенона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РКЖ 2004; 1: 45-53.
5. Скибицкий В.В., Кудряшов Е.А., Спиropулос Н.А. Изучение эффективности пропафенона при пароксизмальной фибрилляции предсердий. РКЖ 2004; 6: 68-70.
6. Хамицаева Е.О., Джанашия П.Х., Богданова Е.А. Прием внутрь нагрузочных доз антиаритмических препаратов для восстановления синусового ритма при мерцании предсердий. РКЖ 2003; 3: 65-8.
7. Boriani G, Capucci A, Lenzi T, et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. Chest 1995; 108: 355-8.
8. Boriani G, Biffi M, Capucci A. Oral propafenone to convert recent onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease: a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1997; 126: 621-5.
9. Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo - controlled multicentred study. Int J Cardiol 1999; 68: 187-96.
10. Ergene V, Ergene O, Fowler J. Predictors of success in the conversion of recent-onset atrial fibrillation using oral propafenone. Eur J Emerg Med 1998; 5: 425-8.
11. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2001; 22: 1852-923.
12. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983-8.

Поступила 02/06-2005

Современные принципы диагностики и лечения пароксизмальных наджелудочковых тахикардий

А.В. Ветлужский, И.Г. Фомина

Московская медицинская академия им.И.М.Сеченова на базе ГКБ № 61. Москва, Россия

Paroxysmal supraventricular tachycardias: modern principles of diagnostics and treatment.

A.V. Vetluzhsky, I.G. Fomina

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, City Clinical Hospital No. 61. Moscow, Russia

Статья посвящена одной из наиболее актуальных проблем современной аритмологии – лечению пароксизмальных наджелудочковых тахикардий. В статье с современных позиций рассматриваются проблемы диагностики и лечения атрио-вентрикулярной узловой реципрокной тахикардии и атрио-вентрикулярной реципрокной тахикардии с участием дополнительных проводящих путей. Особое внимание уделено возможностям их купирования с использованием рефлекторных способов, приведены алгоритмы по дифференциальной диагностике и подбору антиаритмической терапии с учетом механизмов развития аритмии.

Ключевые слова: пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, АВ-узловая реципрокная тахикардия, АВ реципрокная тахикардия с участием дополнительных проводящих путей, синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта, диагностика, терапия.

The article is devoted to one of the most actual problems in modern arrhythmology - treatment of paroxysmal supraventricular tachycardias. Modern views on diagnostics and treatment of atrio-ventricular (AV) nodal reciprocating tachycardia and AV reciprocating tachycardia with extra nodal accessory pathways' involvement are presented. Vagal maneuvers for paroxysm termination are described in detail. Algorithms for differential diagnostics and antiarrhythmic therapy selection, according to arrhythmic mechanisms, are presented.

Key words: Paroxysmal supraventricular tachycardia, AV nodal reciprocating tachycardia, AV reciprocating tachycardia with extra nodal accessory pathways' involvement, Wolff-Parkinson-White syndrome, diagnostics, treatment

Пароксизмальные наджелудочковые тахикардии (ПНТ) встречаются в клинической практике довольно часто, однако, их распространенность до сих пор изучена недостаточно. Во многом это обусловлено трудностью диагностики и выявления этих нарушений сердечного ритма. В США – исследование MESA Marshfield Epidemiological Study Area) 1998, распространенность ПНТ в общей популяции составляет 0,23%, а заболеваемость – 35 человек на 100 тыс. населения в год [26]. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС), в т.ч. инфарктом миокарда (ИМ), с

хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ПНТ встречается значительно чаще. У лиц с СН заболеваемость ПНТ составляет 11,1% [21]. ПНТ возникают у пациентов всех возрастных групп, однако у молодых без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) чаще тахикардия обусловлена наличием функционирующих дополнительных проводящих путей (ДПП), а в старших возрастных группах – нарушением функционирования атриовентрикулярного узла (АВ-узла) [15]. Риск развития ПНТ в два раза выше у женщин, чем у мужчин [26].

Классификация наджелудочковых тахикардий

ПНТ выделяют из группы наджелудочковых тахикардий. Основным патогенетическим механизмом их развития является циркуляция ре-ентри, а патологическим субстратом – ДПП и/или проводящие волокна АВ-узла. К ПНТ принято относить АВ-узловую реципрокную тахикардию (АВУРТ) и АВ-реципрокную тахикардию (АВРТ) с участием ДПП [23]. В таблице 1 представлена современная классификация наджелудочковых тахикардий, в которой выделена группа НТ.

Таблица 1

Классификация наджелудочковых тахикардий (выделена группа НТ) [23]

АВУРТ Типичная (наиболее частая, медленная-быстрая) Атипичная (более редкая, медленная-быстрая)	Синусовая тахикардия Физиологическая Нефизиологическая (токсическое действие и др.) Ре-ентри синусового узла
АВРТ с участием ДПП Тахикардия с участием скрытых путей проведения Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (ВПУ)	Предсердная тахикардия Однофокусная Многофокусная
АВ эктопическая тахикардия	Фибрилляция предсердий (ФП) Трепетание предсердий (ТП)

Обследование и лечение пациентов с ПНТ

Эпизоды ПНТ крайне редко протекают бессимптомно и в большинстве случаев сопровождаются ощущением сильного ритмичного сердцебиения, дискомфорта или болей в области сердца, слабостью и головокружением, полиурией. На момент обследования у большинства пациентов отсутствует приступ ПНТ, и они чувствуют себя здоровыми. В этом случае ключевую роль играет детальное изучение анамнеза и анализ ранее снятых электрокардиограмм (ЭКГ). Для ПНТ характерны внезапные начало и конец тахикардии, а также быстрое купирование аритмии с помощью рефлексорных способов (вагусные приемы). Для диагностики ПНТ пациентам с частыми приступами (> 1 в неделю) необходимо непрерывное, 24-часовое, а при возможности и более длительное мониторирование ЭКГ. У больных с более редкими пароксизмами проводится мониторирование ЭКГ в течение нескольких дней с помощью регистраторов «по требованию» (event-recorder) [9]. Пробы с физической нагрузкой (ФН) проводятся для выявления ПНТ, провоцируемых ФН. Чреспищеводная ЭКГ со стимуляцией для диагностики ПНТ используется редко. Внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ)

осуществляется в основном с диагностической целью перед проведением катетерной аблации, а также в сложных диагностических случаях.

Эхокардиография (ЭхоКГ) назначается для определения патологии сердца и изучения инотропной функции миокарда.

Любой случай ПНТ принято рассматривать как потенциально опасный для жизни, поэтому наблюдение, обследование и лечение больного необходимо проводить в блоке интенсивной терапии, где возможно мониторирование ЭКГ, артериального давления (АД), выполнение реанимационных мероприятий.

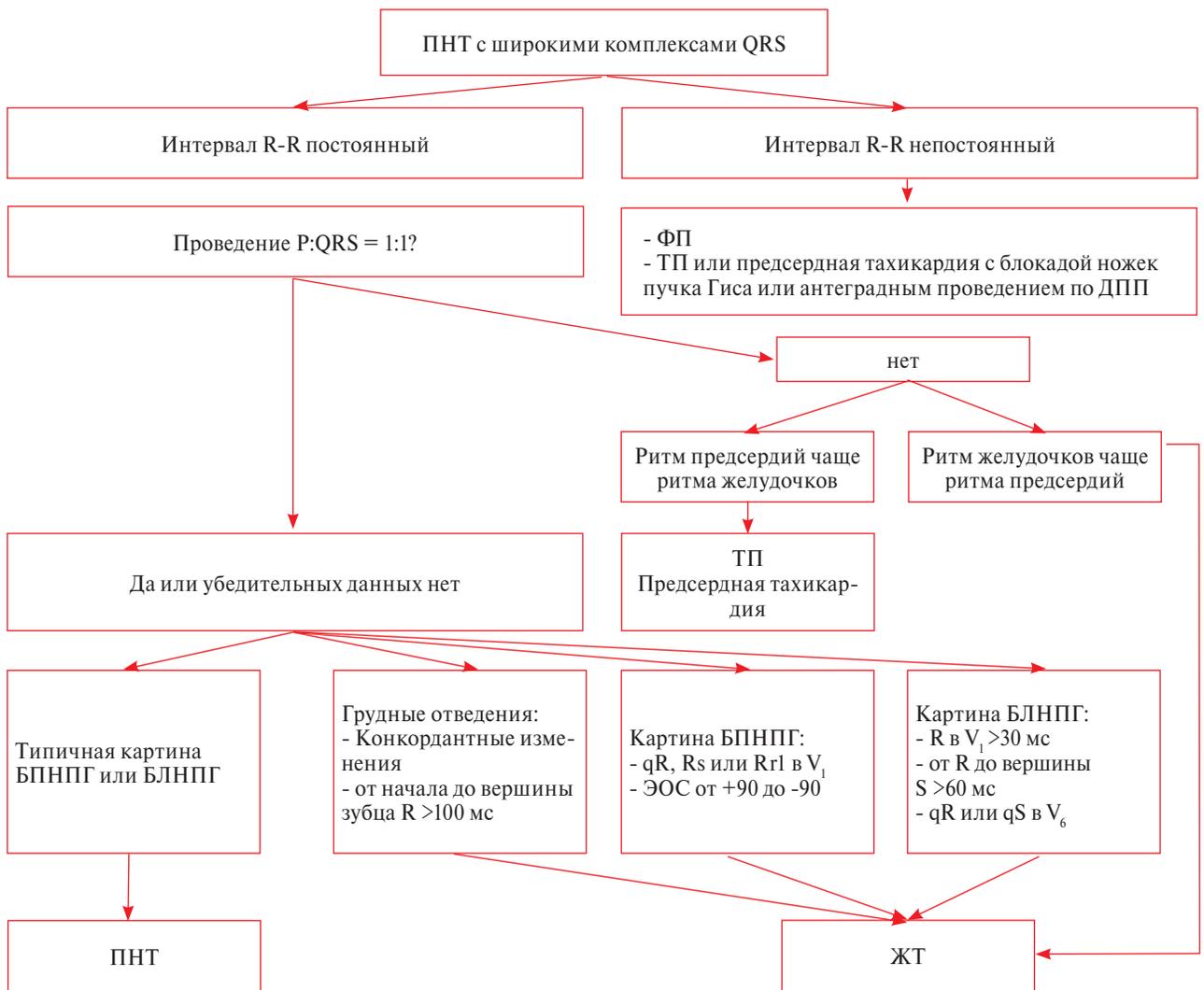
Основным критерием дифференциальной диагностики ПНТ является ширина комплексов QRS. При длительности < 120 мс, диагностируется «узкая» ПНТ [12]. Если длительность комплексов QRS > 120 мс, проводится дифференциальная диагностика между «широкой» ПНТ и желудочковой тахикардией (ЖТ). В любом случае необходима крайняя настороженность в отношении ЖТ, и если диагноз неясен, то лечение следует начинать как при ЖТ, даже при стабильной гемодинамике [30]. ПНТ с широкими комплексами QRS может возникать при блокаде ножек пучка Гиса левой (БЛНПГ) и правой (БПНПГ) или aberrантном проведении по ДПП при синдроме ВПУ. Подробнее дифференциальная диагностика ПНТ отражена на рисунке 1.

После постановки правильного диагноза, основанного не только на ЭКГ, но и жалобах, данных анамнеза и результатах клинического обследования больного, необходимо решить вопрос о купирующей и профилактической терапии на основании механизма аритмии.

Купирующая терапия осуществляется дифференцировано в зависимости от ширины комплексов QRS, а также стабильности гемодинамических показателей. Общая схема купирующей терапии приведена на рисунке 2

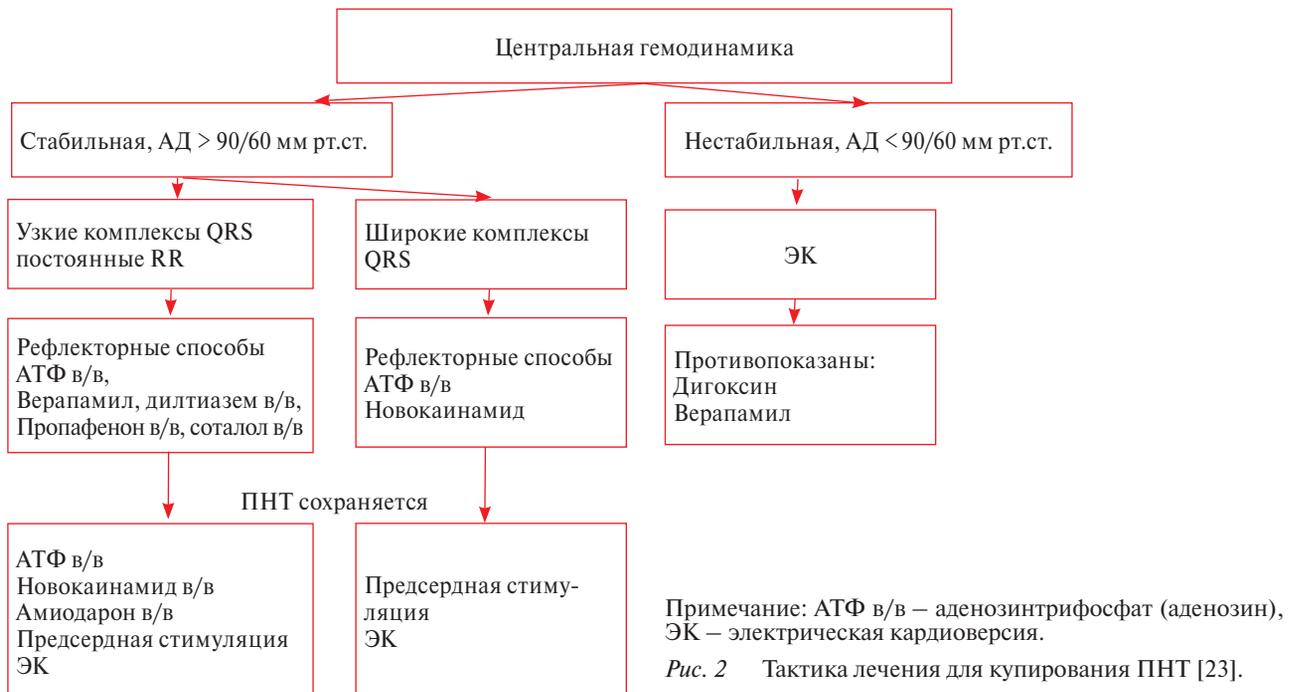
При тахикардии с «узкими» комплексами QRS в первую очередь необходимо использовать вагусные приемы (таблица 2), которые позволяют замедлить проведение по АВ-узлу и в большинстве случаев прекратить аритмию.

Эффективность рефлексорных способов при купировании ПНТ по данным разных авторов достигает 50-70% [1,22], поэтому необходимо обучить пациентов самостоятельному выполнению наиболее эффективных у них вагусных приемов. Эффективность вагусных приемов может уменьшаться по мере развития заболевания и увеличения продолжительности приступов аритмии, что со временем ограничивает возможности их использования. Эффективность купирования ПНТ рефлексорными способами в течение 40 лет наблюдения у больных с синдромом ВПУ уменьшается с 51% до 2% [7].



Примечание: ЭОС – электрическая ось сердца.

Рис. 1 Дифференциальная диагностика при тахикардии с «широкими» комплексами [9].



Примечание: АТФ в/в – аденозинтрифосфат (аденозин), ЭК – электрическая кардиоверсия.

Рис. 2 Тактика лечения для купирования ПНТ [23].

Таблица 2

Вагусные приемы, используемые для купирования ПНТ

Проба Вальсальвы проводится для создания повышенного внутригрудного давления. Больного необходимо посадить на стул, скрестив руки на груди, и попросить во время глубокого вдоха зажать нос и задержать дыхание, немного наклонившись вперед.

Массаж каротидного синуса (проба Чермака-Геринга) вызывает рефлекторное повышение парасимпатического влияния на сердце путем непосредственного раздражения механорецепторов сонных артерий (СА). Давление на область каротидного синуса, расположенного в месте бифуркации общей СА, осуществляется большим пальцем руки, а другие 4 пальца располагаются на остистых отростках шейных позвонков. Проба проводится в положении больного лежа на спине. Надавливают только с одной стороны на СА, расположенную по внутренней поверхности верхней трети грудино-ключично-сосцевидной мышцы на уровне верхнего края щитовидного хряща. Массаж продолжается не более 30 секунд под постоянным наблюдением за пульсом и ЭКГ. Обычно более эффективно надавливание на правый каротидный синус, но при неэффективности можно проводить массаж с другой стороны шеи. Как только приступ купировался, надавливание на СА необходимо немедленно прекратить ввиду опасности возникновения продолжительной асистолии желудочков.

Стимуляция рвоты вызывает рефлекторное повышение парасимпатического влияния на сердце раздражением рецепторов корня языка. Этого можно достичь непосредственной стимуляцией корня языка шпателем или пальцем. Схожий эффект можно вызвать, съев кусочек черствого ржаного хлеба.

Надавливание на глазные яблоки (проба Ашнера-Даньини). Для купирования приступа ПНТ производят умеренное и равномерное надавливание на оба глазных яблока. Эта проба выполняется только в горизонтальном положении больного. Концами больших пальцев надавливают не более 30 секунд на закрытые глаза больного через марлю или мягкую ткань. В настоящее время эта проба не рекомендована при тяжелой патологии глаз в связи с высоким риском повреждения сетчатки глаза, в т.ч. при глаукоме, особенно у пожилых больных.

В случае их неэффективности при стабильной гемодинамике необходимо внутривенное введение (в/в) антиаритмических лекарств. Препаратами выбора являются АТФ (аденозин) и верапамил.

Преимуществом АТФ является быстрое начало действия и короткий период выведения; к недостаткам относят появление побочных эффектов – ощущение нехватки воздуха, покраснение лица, головная боль, которые обычно исчезают в течение 1 минуты. АТФ также может провоцировать развитие переходящих приступов ФП в 1-15% случаев, которых следует особенно опасаться у больных с синдромом ВПУ. Широко используется верапамил (финоптин) в дозе 5-10 мг в/в под контролем АД, который остается одним из высокоэффективных лекарств в купировании ПНТ. Ограничением для его введения является высокая частота желудочковых сокращений (ЧЖС) > 250 ударов в минуту (уд/мин). Такая ЧЖС указывает на наличие синдрома ВПУ с коротким эффективным рефрактерным периодом ДПП, когда существует реальная угроза трансформации в ЖТ или фибрилляцию желудочков (ФЖ). Это встречается редко, и такая угроза в аналогичных ситуациях возникает при введении любых антиаритмических лекарств, поэтому предпочтительно использовать ЭК. β -адреноблокаторы в/в струйно в ургентной терапии ПНТ применяются крайне редко из-за угрозы развития многочасовых коллапсов, поэтому в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют публикации об их эффективности.

При ПНТ с «узкими» и «широкими» комплексами QRS и нестабильной гемодинамике, необходима неотложная ЭК.

При стабильной гемодинамике необходимо начинать в/в введение антиаритмических лекарств также как и при тахикардии с «узкими» комплексами. Следует избегать введения верапамила, т.к. у больных с ЖТ он может вызвать выраженную гипотонию, вплоть до коллапса. [10]. Препаратами выбора в этом случае являются новокаинамид и соталол [14,16]. При наличии признаков дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и СН оправданным будет в/в введение амиодарона [19]. Для прекращения тахикардии с «широкими» комплексами с непостоянным интервалом R-R рекомендуется ЭК. При стабильной гемодинамике альтернативой может стать в/в введение новокаинамида. Дигоксин относится к числу малоизученных препаратов, поскольку отсутствуют публикации о его применении для купирования ПНТ. Кроме того, его опасно применять при ПНТ на фоне синдрома ВПУ с ЧЖС > 250 уд/мин из-за угрозы проаритмического эффекта.

Основные антиаритмические препараты, назначаемые для купирования ПНТ, их дозы, а также наиболее частые побочные эффекты приведены в таблице 3.

После успешного купирования приступа ПНТ в первые дни принято назначать антиаритмические лекарства per os и решать вопрос о целесообразности выполнения чрескожной катетерной абляции, особенно пациентам с син-

дромом преждевременного возбуждения желудочков (СПВЖ) в связи с высоким риском внезапной смерти (ВС). Для этого больным перед процедурой назначается внутрисердечное ЭФИ [3,9].

Таблица 3

Основные антиаритмические препараты, используемые для купирования ПНТ [23]

Группа	Препарат	Дозировка	Основные побочные эффекты
Препараты, замедляющие АВ-проведение	АТФ	6-12 мг болюсно	Кардиалгия, диспноэ, приливы
	Верапамил	0,15 мг/кг в течение 2 минут	Гипотония, брадикардия
	Хинидин	6-10 мг/кг со скоростью 10 мг/мин	Гипотония
Антиаритмические препараты IC класса	Новокаинамид	10-15 мг/кг со скоростью 50 мг/мин	Гипотония
	Дизопирамид	1-2 мг/кг со скоростью 10 мг/мин	Гипотония
	Пропафенон	1-2 мг/кг со скоростью 10 мг/мин	Брадикардия, нарушения ЖКТ
Антиаритмические препараты III класса	Соталол	1-1,5 мг/кг со скоростью 10 мг/мин	Гипотония, проаритмический эффект
	Амиодарон	5 мг/кг в течение 5-10 минут	Гипотония, брадикардия

Особенности лечения больных с АВУРТ

АВУРТ является наиболее распространенной тахиаритмией среди всех ПНТ. Она встречается чаще у женщин, чем у мужчин, и сопровождается ощущениями ритмичного сердцебиения, головокружения, пульсацией сосудов шеи. ЧЖС при АВУРТ обычно находится в пределах 140-250 уд/мин [9].

Основным механизмом развития тахиаритмии рассматривается ре-энтри в АВ-узле, где существует «медленный» и «быстрый» пути проведения. Одна часть проводящих волокон АВ-узла обладает большей скоростью проведения волны возбуждения и длительным периодом рефрактерности (β-волокна), а другая часть – меньшей скоростью проведения и более коротким рефрактерным периодом (α-волокна) [5,31]. В норме импульс от синусового узла проводится к желудочкам по β-волокнам

АВ-узла. Для возникновения АВУРТ необходимо наличие односторонней блокады или замедления проведения, которые могут возникнуть при наличии преждевременного импульса в миокарде предсердий. В этом случае β-волокна еще находятся в состоянии рефрактерности, и импульс проходит по α-волокнам, а затем возвращается по β-волокнам, восстановившим свою активность.

Таким образом, появляется возможность циркуляции волны ре-энтри в пределах АВ-узла и развивается АВУРТ. В зависимости от направления циркуляции возбуждения выделяют «типичную» АВУРТ («медленная – быстрая»), при которой возбуждение циркулирует антеградно по «быстрым» проводящим путям и ретроградно – по «медленным» проводящим путям [5,31].

Основными ЭКГ-признаками «типичной» АВУРТ служат следующие: постоянный интервал R-R с частотой 140-250 в минуту, уменьшение длительности зубца Р до 40 мс, который накладывается на зубец R, часто в виде псевдо-г' в отведении V₁. Если удастся зарегистрировать начало тахикардии, то можно увидеть удлинение интервала P-Q в последнем перед тахикардией комплексе (феномен «скачка») [1].

В 5-10% случаев возбуждение циркулирует в противоположном направлении – антеградно по «быстрым» проводящим путям и ретроградно – по «медленным» проводящим путям. В этом случае говорят об «атипичной» АВУРТ, и на ЭКГ она проявляется отрицательными зубцами Р в III и aVF перед комплексом QRS.

Приступы АВУРТ купируются обычно при возникновении блокады проведения по АВ-узлу. Они достаточно эффективно прерываются с помощью рефлекторных способов, поэтому в большинстве случаев на начальных этапах заболевания прекращение аритмии следует начинать с них. При их неэффективности предпочтение отдают препаратам, замедляющим проводимость по АВ-узлу. Высоко эффективным является в/в болюсное введение верапамила (изоптина) в дозе 10 мг и АТФ в дозе 5-10 мг. Их эффективность составляет 98% (1368 введений) и 96,3% (325 введений) соответственно.

В качестве примера приводим ЭКГ больного с ПНТ, успешно купированной в/в введением АТФ (рисунок 3).

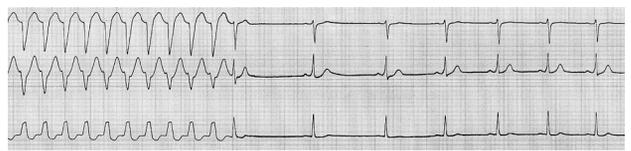


Рис 3. ПНТ (антидромная, «широкая», с абберацией комплекса QRS) в момент купирования АТФ в/в.

Высокой эффективностью также обладает новокаинамид; она составляет 98% (1028 введе-

ний). Одним из способов прекращения АВУРТ служит частая предсердная стимуляция, превышающая частоту тахикардии на 10–20 уд/мин, а также нанесение синхронизированного предсердного экстрасимула, однако их проведение ограничено рамками специализированных электрофизиологических лабораторий [1].

Эффективность медикаментозной терапии для профилактики АВУРТ ниже, чем при ее купировании. У пациентов с частыми устойчивыми пароксизмами АВУРТ в качестве стандартного лечения могут использоваться верапамил, β -адреноблокаторы и дигоксин.

При наблюдении за 11 больными с ПНТ дигоксин в дозе 0,375 мг/сут., пропранолол в дозе 240 мг/сут. и верапамил в дозе 480 мг/сут. оказались одинаково эффективными в профилактике пароксизмов АВУРТ [34].

У пациентов, не реагирующих на стандартную терапию при отсутствии выраженных структурных изменений сердца, средствами выбора могут быть препараты IC класса – пропafenон и флекаинид [25]. Трехразовый прием пропafenона в дозе 300 мг уменьшал частоту развития пароксизмов АВУРТ в 5 раз по сравнению с плацебо [27]. Назначение пропafenона в дозе 450–600 мг/сут. в течение двух месяцев наблюдения оказался эффективным в профилактике пароксизмов АВУРТ у 12 (86%) из 14 пациентов [6]. Флекаинид в дозе 200–300 мг/сут. прекращал рецидивы пароксизмов АВУРТ у 65% больных [25]. Необходимо отметить, что в России практически отсутствует клинический опыт применения флекаинида для профилактики пароксизмов АВУРТ. Препараты IC класса можно сочетать с β -адреноблокаторами для увеличения эффективности, а также уменьшения риска возникновения АВ-проведения 1:1 в случае развития ТП у этой группы больных.

Несмотря на сравнимую эффективность с препаратами IC класса, препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид) обычно не назначаются больным без структурных изменений сердца в связи с высокой частотой развития побочных эффектов, в т.ч. проаритмического с появлением тахикардии «типа пируэт». Тем не менее, при наличии выраженной патологии сердца, в т.ч. при дисфункции ЛЖ возможно применение этих препаратов, например амиодарона в дозе 200–400 мг/сут. [13].

Препараты IA класса при АВУРТ обычно не назначают в связи с их меньшей эффективностью, а также небольшим числом исследований, в которых показана их безопасность у больных с АВУРТ [9].

Чрескожная радиочастотная абляция проводящих путей АВ-узла является наиболее эффективным методом профилактики пароксизмов АВУРТ [28]. По одним литературным данным ее эффективность при АВУРТ достигает 97% [11], а по другим –

98,5% при низкой частоте осложнений и рецидивов, составляющих 0,5% и 1,5% соответственно [1].

Особенности лечения больных с АВРТ с участием ДПП

АВРТ возникает при наличии ДПП, соединяющих миокард или проводящую систему предсердий и желудочков в обход АВ-узла. По ДПП импульсы проходят к желудочкам быстрее, чем в норме, и приводят к СПВЖ. ДПП распространены в общей популяции у 0,15–0,25% людей [29]. Доля АВРТ при наличии ДПП среди всех ПНТ составляет по данным разных авторов ~ 60% [1].

Основным механизмом АВРТ является ре-ентри, которое циркулирует по АВ-узлу и ДПП. В зависимости от направления циркуляции возбуждения, АВРТ разделяют на ортодромную и антидромную. При ортодромной тахикардии импульс проходит к желудочкам через АВ-узел и возвращается через ДПП. При антидромной АВРТ импульс проходит к желудочкам через ДПП и возвращается к предсердиям через АВ-узел или другие ДПП [4]. Антидромная АВРТ встречается гораздо реже – у 5–10% пациентов с СПВЖ.

Среди всех СПВЖ наиболее изучен синдром ВПУ, который включает в себя наличие функционирующих ДПП, проявляющихся на ЭКГ дельта-волной, сочетающихся с частыми пароксизмами ПНТ, обычно АВРТ – в 95% случаев, а в остальных случаях ФП, ТП, другими предсердными тахикардиями. В отличие от АВРТ, ФП у больных с синдромом ВПУ является потенциально более опасным для жизни состоянием. При коротком эффективном рефрактерном периоде ДПП, когда при ПНТ и ФП ЧЖС > 250 уд/мин, быстрое прохождение импульсов к желудочкам с частотой 1:1 может привести к развитию ФЖ, асистолии и ВС. В половине случаев внезапная остановка сердца является первым клиническим проявлением синдрома ВПУ [9]. В связи с более высоким риском ВС, который составляет 0,15–0,39%, пациентов с синдромом ВПУ выделяют в особую группу [24]. В настоящее время достаточно хорошо изучены факторы риска (ФР) ВС у больных с синдромом ВПУ; они обобщены в таблице 4.

Основной целью лечения АВРТ является прерывание круга ре-ентри, что достигается блокированием прохождения импульса по ДПП. Блокирование проводимости по АВ-узлу при ее сохранении по ДПП потенциально опасно, что связано с возможным развитием проведения по ДПП с частотой 1:1 и трансформацией ПНТ в ЖТ, ФЖ. Поэтому этой группе больных не показано назначение АТФ, т.к. препарат может спровоцировать развитие ФП, а наличие функционирующих ДПП привести к частому проведению 1:1 в желудочки.

При пароксизме АВРТ авторы «Сицилианского Гамбита» рекомендуют выбирать антиарит-

Таблица 4

Риск	Стратификация риска ВС при НЖТ		
	Низкий	Средний	Высокий
Клиническая смерть/реанимационный мероприятия в анамнезе	-	-	+++
ЖТ в анамнезе	-	-	+++
Обмороки в анамнезе	-	-	+++
ЧЖС при ПНТ с узкими комплексами QRS	< 200	>200>240	>240
ЧЖС при ПНТ с широкими комплексами QRS	-	-	+++
Приступы ФП с ЧЖС	< 200	>200<250	>250
АД	нормальное	<90/70 без признаков церебральной гипоксии и острой ЛЖ недостаточности	<90/70 с признаками церебральной гипоксии и острой ЛЖ недостаточности
ФВ ЛЖ	нормальная	40 - 45%	<40%, и особенно <30%
Прогрессирующая острая ЛЖ и ПЖ недостаточность	-	+	+++
ВС родственников в возрасте < 50 лет I и II степени родства	-	-	+++
ХСН IV ФК NYHA любого генеза, особенно при врожденных пороках сердца	-	-	+++

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ, ФК – функциональный класс, NYHA – Нью-йоркская ассоциация сердца.

мический препарат в зависимости от механизма аритмии (таблица 5). Наиболее часто применяются антиаритмические средства I класса: новокаинамид, пропafenон, которые снижают проводимость по ДПП.

Для точного определения типа АВРТ, а также всем пациентам с СПВЖ, после перенесенного приступа сердцебиения необходимо выполнить ЭФИ для дифференциальной диагностики и решения вопроса о своевременной радиочастотной абляции ДПП.

Длительная антиаритмическая терапия при АВРТ изучена у малого количества больных. Пропафенон показал высокую профилактическую эффективность у 7 из 11 больных с АВРТ, блокируя у 3 ретроградное и у 4 – антеградное проведение. В течение 9 месяцев наблюдения у всех пациентов отсутствовали рецидивы АВРТ [20]. Пропафенон оказался эффективным у 65% из 41 обследованного ребенка с АВРТ, при этом частота побочных эффектов составила 25% [32]. Соталол в профилактике

Таблица 5

Лечение реципрокных АВ тахикардий при синдроме ВПУ [8]

	I тип	II тип	III тип
Механизм аритмии	Re-entry с длинным возбудимым участком		Re-entry с коротким возбудимым участком
Ранимый параметр	Проводимость снижена		Рефрактерный период удлинен
Терапевтический выбор	Ухудшение медленной АВ узловой проводимости	Замедленное быстрое проведение ДПП сердца	Ухудшение проводимости ДПП сердца
Мишень	Ионные кальциевые каналы	Ионные натриевые каналы	Ионные калиевые каналы
Лекарства	Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, АТФ)	Блокаторы натриевых каналов IA- IC классов (новокаинамид, дизопирамид, аймалин, пропafenон, флекаинид)	Блокаторы калиевых каналов (амиодарон, соталол)

рецидива АВРТ был эффективен у 13 из 16 пациентов, которым он назначался сначала в/в, а затем перорально в течение 36 месяцев [17].

Изучению эффективности амиодарона при АВРТ было посвящено несколько исследований, однако ни в одном из них эффективность амиодарона не превосходила таковую у антиаритмических препаратов I класса и соталола, а с учетом высокой частоты полиорганных побочных эффектов, обусловленных содержанием иода, потребовавших отмены терапии, амиодарон не может быть рекомендован для длительной терапии у пациентов с ПНТ при наличии ДПП [33]. Назначение амиодарона может быть оправдано только у небольшой группы больных с выраженными структурными изменениями в сердце, которым не показана катетерная абляция.

Прием негидроперидиновых антагонистов кальция и сердечных гликозидов может предупреждать рецидивы ПНТ [18]. Однако их не назначают пациентам с ПНТ при ФП с ЧЖС > 250 уд/мин, когда возможна трансформация в ФЖ.

Чрескожная радиочастотная катетерная абляция ДПП является высокоэффективным методом лечения и профилактики АВРТ [1,2]. Она особенно показана пациентам с частыми рецидивами АВРТ, сопровождающимися гемодинамическими расстройствами; ее эффективность может достигать 95% при небольшой общей частоте побочных эффектов, составляющей 1,82%, и минимальной частоте летальных исходов, составляющей 0,08%

[16]. Катетерная абляция в качестве терапии выбора показана пациентам с синдромом ВПУ, у которых приступы ПНТ возникают часто и сопровождаются нарушением гемодинамики [2,9].

Заключение

Таким образом, для правильного выбора тактики лечения больных ПНТ необходимо соблюдение нескольких условий: правильное определение типа тахикардии и механизма ее возникновения, дифференциальная диагностика с другими видами тахиаритмий, оценка стабильности гемодинамических показателей. Наиболее частым способом купирования ПНТ по-прежнему остается лекарственная антиаритмическая терапия. Однако не следует забывать о высокоэффективных способах купирования ПНТ рефлекторными способами, которые требуют овладения врачом этими несложными манипуляциями. Для профилактики пароксизмов ПНТ могут использоваться многие антиаритмические препараты IC, III классов, антагонисты кальция, β -адреноблокаторы и дигоксин при наличии ХСН III-IV ФК по NYHA. Однако перед их назначением необходимо четко оценить противопоказания и возможность развития побочных эффектов. Для длительной профилактики ПНТ, особенно при наличии ДПП, самым эффективным способом служит радиочастотная абляция, которая является безопасной процедурой.

Литература

- 1 Ардашев В.Н., Ардашев В.А., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. Москва «Медпрактика-М» 2005.
- 2 Бокерия Л.А., Ревиншвили А.Ш. Катетерная абляция аритмий у пациентов детского и юношеского возраста. Москва «Изд НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН» 1999; 20-7.
- 3 Сулимов В.А., Маколкин В.И. Чреспищеводная электрическая стимуляция сердца. Москва «Медицина» 2001; 120-30.
- 4 Голицын С.П. Электрофизиологические механизмы пароксизмальных тахиаритмий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и воздействие на них некоторых антиаритмических препаратов. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1981.
- 5 Сулимов В.А. Пароксизмальные тахикардии. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1990.
- 6 Татарский А.Б. Протекторный эффект пропafenона при пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардиях. РКЖ 2004; 1: 45-53.
- 7 Фомина И.Г. Клинико-генетические аспекты синдрома преждевременного возбуждения желудочков. Дисс докт мед наук. Москва 1991.
- 8 Antiarrhythmic therapy: a pathophysiologic approach. By members of the Sicilian Gambit. Futura publishing Co, Armonk, NY 1994; 149-59.
- 9 Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias). Eur Heart J 2003; Suppl. 24/20.
- 10 Buxton AE, Marchlinski FE, Doherty JU, et al. Hazards of intravenous verapamil for sustained ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1987; 59: 1107-10.
- 11 Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction. Final results of a prospective, multicenter clinical trial. Circulation 1999; 99: 262-70.
- 12 Chung EK, Walsh TJ, Massie E. Wolff-Parkinson-White syndrome. Am Heart J 1965; 69: 116-25.
- 13 Gambhir DS, Bhargava M, Nair M, et al. Comparison of electrophysiologic effects and efficacy of singledose intravenous and long-term oral amiodarone therapy in patients with AV nodal reentrant tachycardia. Indian Heart J 1996; 48: 133-7.
- 14 Gorgels AP, van den DA, Hofs A, et al. Comparison of procainamide and lidocaine in terminating sustained monomorphic ventricular tachycardia. Am J Cardiol 1996; 78: 43-6.
- 15 Goyal R, Zivin A, Souza J, et al. Comparison of the ages of tachycardia onset in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia and accessory pathway-mediated tachycardia. Am Heart J 1996; 132: 765-7.
- 16 Jackman WM, Wang ZX, Friday KJ, et al. Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White

- syndrome) by radiofrequency current. *N Engl J Med* 1991; 324: 1605-11.
- 17 Kunze KP, Schluter M, Kuck KH. Sotalol in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1987; 75: 1050-7.
 - 18 Lai WT, Voon WC, Yen HW, et al. Comparison of the electrophysiologic effects of oral sustained-release and intravenous verapamil in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 71: 405-8.
 - 19 Levine JH, Massumi A, Scheinman MM, et al. Intravenous amiodarone for recurrent sustained hypotensive ventricular tachyarrhythmias. Intravenous Amiodarone Multicenter Trial Group. *JACC* 1996; 27: 67-75.
 - 20 Manolis AS, Katsaros C, Cokkinos DV. Electrophysiological and electropharmacological studies in pre-excitation syndromes: results with propafenone therapy and isoproterenol infusion testing. *Eur Heart J* 1992; 13: 1489-95.
 - 21 Mathew J, Hunsberger S, Fleg J, et al. Incidence, predictive factors, and prognostic significance of supraventricular tachyarrhythmias in congestive heart failure. *Chest* 2000; 118: 914-22.
 - 22 Mehta D, Wafa S, Ward DE, Camm AJ. Relative efficacy of various physical manoeuvres in the termination of junctional tachycardia. *Lancet* 1988; 1: 1181-5.
 - 23 Morillo CA. Supraventricular tachycardia. In book: *Cardiology*, Ed. Crawford 2004.
 - 24 Munger TM, Packer DL, Hammill SC, et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. *Circulation* 1993; 87: 866-73.
 - 25 Neuss H, Schlepper M. Long-term efficacy and safety of flecainide for supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1988; 62: 56D-61.
 - 26 Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *JACC* 1998; 31: 150-7.
 - 27 Pritchett EL, McCarthy EA, Wilkinson WE. Propafenone treatment of symptomatic paroxysmal supraventricular arrhythmias: a randomized, placebo-controlled, crossover trial in patients tolerating oral therapy. *Ann Intern Med* 1991; 114: 539-44.
 - 28 Scheinman MM. NASPE Survey on Catheter Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1474-8.
 - 29 Sorbo MD, Buja GF, Miorelli M, et al. The prevalence of the Wolff-Parkinson-White syndrome in a population of 116542 young males. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 681-7.
 - 30 Stewart RB, Bardy GH, Greene HL. Wide complex tachycardia: misdiagnosis and outcome after emergent therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 766-71.
 - 31 Sung RJ, Waxman HL, Saksena S, Juma Z. Sequence of retrograde atrial activation in patients with dual atrioventricular nodal pathways. *Circulation* 1981; 64: 1059-67.
 - 32 Vidaillet HJ Jr, Pressley JC, Henke E, et al. Familial occurrence of accessory atrioventricular pathways (preexcitation syndrome). *N Engl J Med* 1987; 317: 65-9.
 - 33 Wellens HJ, Lie KI, Bar FW, et al. Effect of amiodarone in the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1976; 38: 189-94.
 - 34 Winniford MD, Fulton KL, Hillis LD. Long-term therapy of paroxysmal supraventricular tachycardia: a randomized, double-blind comparison of digoxin, propranolol and verapamil. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1138-9.

Поступила 03/05-2005

Медикаментозное лечение ожирения больных с метаболическим синдромом

В.Б. Мычка, И.Е. Чазова, В.В. Горностаев, В.Б.Сергиенко

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Росздрава. Москва, Россия

Obesity pharmaceutical correction in metabolic syndrome patients

V.B. Mychka, I.E. Chazova, V.V. Gornostaev, V.B. Sergienko

A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Чрезвычайно высокая распространенность ожирения и метаболического синдрома (МС) общеизвестна. Необходимость раннего начала терапии и более тщательного подбора медикаментозного лечения МС отмечена в большом количестве публикаций. В качестве патогенетической терапии было предложено множество средств для снижения массы тела (МТ), т.к. общеизвестен факт превалирующей роли ожирения в патогенезе МС. По тем или иным причинам многие препараты не нашли широкого применения в практике. В статье приведены данные многолетнего опыта применения одного из эффективных препаратов для снижения МТ – орлистата (Ксеникала®). На собственном материале было показано позитивное влияние снижения МТ при использовании орлистата на углеводный и липидный обмен, суточный профиль АД и перфузию головного мозга. Доказана целесообразность использования орлистата для лечения пациентов с МС, для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой категории пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, ожирение, медикаментозное лечение, орлистат.

Very high prevalence of obesity and metabolic syndrome (MS) is well known. The need for early treatment start and more selective pharmaceutical treatment of MS has been noted in many publications. As pathogenetic therapy, numerous methods for body mass (BM) reduction have been proposed, due to well-known prevalent role of obesity in MS pathogenesis. Because of various reasons, many medications haven't achieved wide acceptance in clinical settings. The article summarizes the experience in BM reduction with an effective drug – orlistat (Xenical®). Based on the authentic authors' data, beneficial effects of orlistat on carbohydrate and lipid metabolism, 24-hour blood pressure profile, and cerebral perfusion are demonstrated. The authors prove that orlistat is highly recommended for cardiovascular complication risk reduction in MS patients.

Key words: Metabolic syndrome, arterial hypertension, obesity, orlistat.

Частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) возрастает в зависимости от избытка массы тела (МТ) у мужчин и женщин [1]. Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) начинает повышаться уже при МТ на уровне верхней границы нормы и прогрессивно растет по мере ее увеличения. Более того, сам по себе процесс увеличения МТ также является фактором сердечно-сосудистого

риска. Результаты Фремингемского исследования показали, что степень увеличения МТ после 25 лет прямо коррелировала с риском ССО. Снижение индекса МТ (ИМТ) уменьшало степень этого риска. Гипокалорийная диета и повышение физической активности являются основой лечения ожирения, однако часто только при их применении трудно достичь желаемого результата. Еще труднее, снизив

вес, удерживать его на достигнутом уровне. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес.

Показаниями к их применению являются:

- ИМТ ≥ 30 кг/м² или
- ИМТ ≥ 27 кг/м², в сочетании с абдоминальным ожирением, наследственной предрасположенностью к СД 2 типа (СД-2) и наличием факторов риска (ФР) ССО – дислипидемии (ДЛП), артериальной гипертензии (АГ) и СД-2.

Лекарственные средства для снижения веса подразделяются на группы препаратов центрального, периферического и различного действия (гормон роста, андрогены).

Большинство препаратов центрального действия, снижающих аппетит, было снято с производства из-за побочных эффектов, нередко приводящих к гибели больных, наиболее грозным из которых являлось развитие тяжелой легочной гипертензии (ЛГ). Эти эффекты возникали, как правило, вследствие системного действия данных лекарственных средств.

История создания и внедрения в лечебную практику «аноректиков» – препаратов для уменьшения аппетита, драматична [2]. Первым препаратом, предложенным в 1938г для снижения веса, был хорошо известный всем амфетамин. Но вскоре появились сообщения о неблагоприятных побочных эффектах при его назначении – выраженное стимулирующее действие на центральную нервную систему (ЦНС), а также «синдром отмены», развивающийся при прекращении приема. В настоящее время амфетамин для лечения ожирения не используется.

Следующая черная полоса в истории применения аноректиков связана с эпидемией первичной ЛГ (ПЛГ), разразившейся в середине 60-х годов в Швейцарии, Германии и Австрии. Она возникла после распространения аминорекса фумората. ПЛГ относится к наиболее тяжелым ССЗ. Средняя продолжительность жизни при этой патологии составляет 5-7 лет. В основе болезни лежат тяжелые необратимые поражения сосудов легких, к которым относятся выраженный фиброз интимы, плексиформные изменения, тромботические поражения мелких легочных артерий. К счастью, эта патология встречается крайне редко – в среднем в 1-2 случаях на 1 млн. населения, но при назначении некоторых аноректиков частота ее увеличивается многократно. В работах группы американских пульмонологов было показано, что частота развития ПЛГ при применении аминорекса возрастает в ~ 30 раз.

В 80-90гг препаратами выбора для лечения ожирения служили фенфлюрамины, влияющие на обмен серотонина, а также фентермин, обладающий стимулирующим действием на симпатическую нервную систему (СНС) [3]. Популярностью также пользовалась комбинация фентермина и фенфлю-

рамина – так называемый препарат «фен-фен». Эти лекарственные средства привлекали своей высокой эффективностью и хорошей, по сравнению с предшественниками, переносимостью. Но, к сожалению, стимулирующее влияние на СНС, а также «токсический» эффект высоких концентраций серотонина приводили к дисфункции и повреждению сосудистого эндотелия, в первую очередь в легких, что сопровождалось повышением сосудистого тонуса и развитием ЛГ. Фенфлюрамины в ряде случаев способствовали возникновению патологии клапанного аппарата сердца [4]. В некоторых исследованиях было показано, что фенфлюрамины могут повышать системное давление и увеличивать частоту сердечных сокращений (ЧСС), что неблагоприятно для пациентов с АГ [5]. Частота развития ЛГ при назначении фенфлюраминов была значительно ниже, чем при использовании аминорекса и, как правило, побочные эффекты развивались после 6 месяцев постоянного применения. Однако обеспокоенная медицинская общественность обратилась к контролирующим органам с просьбой запретить продажу этих лекарств; с 1997г в ряде стран их распространение прекращено, а в других срок применения ограничен 3-6 месяцами.

В последние годы на фармацевтическом рынке появился новый препарат центрального действия для лечения ожирения – сибутрамин. Он отличается от своих предшественников фенфлюраминов тем, что в меньшей степени влияет на дофаминовый обмен и не действует на холинергические процессы [6]. Прием сибутрамина приводит к быстрому появлению чувства насыщения и снижению аппетита. В результате лечения сибутрамином снижается МТ и масса висцерального жира, о чем свидетельствуют исследования с применением компьютерной томографии. Снижение веса улучшает показатели углеводного и липидного обменов. Однако назначение сибутрамина лицам, не страдающим АГ, может сопровождаться повышением артериального давления (АД) на 3-4 мм рт.ст. и ЧСС. Это его свойство увеличивать АД и ЧСС ограничивает использование сибутрамина у пациентов с АГ, метаболическим синдромом (МС) и повышенным риском ССЗ.

Предыдущие неудачи и желание иметь как можно более безопасный и эффективный препарат заставили ученых выбрать другой путь – создать препарат не центрального, а местного действия. Усилия фармацевтов были направлены на получение лекарства, действие которого носило бы локальный характер. Таким препаратом является орлистат (Ксеникал®, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) – лекарственное средство для лечения ожирения с несистемным эффектом [7]. Он тормозит всасывание жиров пищи в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) вследствие ингибирования желудочно-кишечных липаз – ключевых ферментов, участвующих в гидролизе триглицеридов

(ТГ) пищи, высвобождении жирных кислот (ЖК) и моноглицеридов. Это приводит к тому, что ~30% ТГ пищи не переваривается и не всасывается, что позволяет создать дополнительный дефицит калорий по сравнению с применением только гипокалорийной диеты [8]. После отмены орлистата (Ксеникала®) активность липаз быстро восстанавливается. Орлистат не действует на другие ферменты ЖКТ, даже когда дозы препарата превышают в 100 раз среднетерапевтические [9]. Орлистат не влияет на всасывание углеводов, белков и фосфолипидов. Препарат оказывает собственный дополнительный гиполлипидемический эффект, поскольку, подавляя липазы ЖКТ, он снижает количество свободных ЖК (СЖК) в кишечнике и тем самым уменьшает растворимость и всасывание холестерина (ХС). Орлистат уменьшает уровень ХС в большей степени, чем этого можно было ожидать только из-за уменьшения МТ на фоне его применения.

Эффективность и безопасность орлистата были изучены более чем в 100 крупных, длительных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, клинических исследованиях. В общей сложности в них участвовали ~30 тыс. больных с ожирением. Длительность терапии в исследованиях составила от 6 месяцев до 4 лет. Во всех исследованиях имело место уменьшение МТ в ответ на назначение орлистата, при этом первые 3 месяца вес снижался в среднем на 5%, а к концу года на 14,2%. В 4 исследованиях, длительностью 2 года, изучалось действие орлистата (Ксеникала®) при длительном применении. У пациентов, принимавших орлистат, снижение МТ было более выраженным, чем в группе контроля. Эффективность орлистата сохранялась на протяжении 2 лет. У больных с исходно повышенным уровнем ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), лечившихся орлистатом, концентрация его уменьшалась на 10,9%, в то время как у получавших плацебо только на 2,4%. Нормализация этого показателя в группе активного лечения наблюдалась в 2 раза чаще, чем в группе плацебо. К концу исследования концентрация ХС ЛНП в группе плацебо вернулась к исходной, а в группе Ксеникала® его уровень оставался ниже начальных значений [10].

Уменьшению МТ при лечении орлистатом сопутствовало снижение систолического (САД) и диастолического АД (ДАД). У больных с ожирением с исходным ДАД >90 мм рт.ст. на фоне приема орлистата оно снизилось на 7,9 мм рт.ст. к концу первого года, в то время как на плацебо снижение ДАД составило <5,5 мм рт.ст. При назначении орлистата САД снижалось на 10,9 мм рт.ст., при приеме плацебо только на 5,1 мм рт.ст.

Терапия орлистатом согласно результатам длительных исследований способствовала уменьшению содержания инсулина в крови. К концу первого года лечения разница с группой плацебо состав-

ляла – 19,7 пмоль/л; концу второго года была еще более выраженной – 30 пмоль/л.

В США исследовали влияние орлистата на МТ и состояние углеводного обмена у больных СД-2, принимавших препараты сульфаниламочевин. Результаты этого исследования показали, что орлистат достоверно снижает МТ у больных СД и ожирением [11]. На фоне терапии орлистатом заметно падал уровень гликемии натощак и уменьшалась концентрация гликированного гемоглобина. Одним из наиболее важных результатов исследования явилось то, что у больных, принимавших орлистат, снижалась потребность в препаратах сульфаниламочевин для компенсации СД. Анализ данных этого исследования показал, что среди пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе на фоне приема орлистата в течение 2 лет не было отмечено ни одного нового случая СД-2, в то время как в группе плацебо СД-2 развился в 1,5% случаев [12]. Нарушение толерантности к глюкозе определялось с течением времени в группе плацебо в 2 раза чаще, чем в группе орлистата.

Результаты проспективного, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования XEN-DOS (XENical in prevention of Diabetes in Obese Subjects) подтвердили эффективность и безопасность длительной терапии орлистатом у больных с ожирением. К концу четвертого года терапии содержание ХС ЛНП уменьшилось на 12,8%, а в группе плацебо на 5,1%. САД у пациентов, принимавших орлистат (Ксеникал®), снизилось в среднем на 4,9 мм рт.ст., ДАД – на 2,6 мм рт.ст., что было достоверно выше по сравнению с пациентами, использовавшими плацебо – 3,4 мм рт.ст. и 1,9 мм рт.ст. соответственно. Риск развития СД-2 сократился на 37% в группе орлистата по сравнению с группой плацебо [13]

В масштабном исследовании XXL (Xenical eXtraLarge study) – Primary Health Care Trial – оценивалась эффективность орлистата (Ксеникала®) у тучных пациентов с сопутствующими заболеваниями в рутинной амбулаторной практике. Впервые изучен опыт применения орлистата более чем у 15 тыс. пациентов. В состав участников были включены 11131 женщин и 4418 мужчин, проживающих в Германии (средний возраст 48 лет, средний ИМТ – 34,7 кг/м²); 98% из них находились под наблюдением терапевта. Большинство пациентов имели ожирение в течение длительного времени (в среднем в течение 13,7 лет), в 80% случаев отмечены сопутствующие заболевания, связанные с ожирением. Длительность терапии Ксеникалом® составила в среднем 7,1 месяцев; МТ у мужчин и женщин в среднем уменьшилась на 10,8 кг или 10,7% от исходных показателей.

- 87% пациентов потеряли >5% МТ
- 51% пациентов потеряли >10% МТ

У пациентов, применявших орлистат в сочетании с увеличенной физической нагрузкой, отмеча-

лось наибольшее снижение МТ (12,0% от исходных показателей)

Ксеникал® оказывал положительное влияние на уровни липидов и глюкозы крови, а также на параметры АД. Снижение содержания ХС ЛНП и повышение ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) приводили к сокращению соотношения ЛНП/ЛВП в среднем на 15,4%. САД/ДАД снизилось в среднем на 8,7/5,1 мм рт.ст. соответственно. В целом наблюдалось уменьшение уровня глюкозы крови на 7,5%. У больных снижалось содержание общего ХС (ОХС) (14%), ХС ЛНП (14%) и ТГ (18%), при этом ХС ЛВП возрастал на 13%. Некоторые пациенты прекратили или сократили прием препаратов для лечения сопутствующих заболеваний: 31% пациентов при наличии ДЛП прекратили прием лекарств, понижающих уровень липидов, еще 15% сумели снизить дозу препаратов; 18% больных АГ перестали принимать антигипертензивные средства, а 8% снизили дозу; среди больных СД-2 16% отказались от приема препаратов и 18% сократили дозу. Результаты, полученные в ходе этого постмаркетингового исследования, где лечение осуществлялось в «домашних/амбулаторных» условиях, были сопоставимы с данными рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, которые проводились главным образом в клинических центрах. [13].

В различных исследованиях, проводимых в Австралии и Новой Зеландии (Ксеникал® и риск развития ССЗ у тучных пациентов, n=339) [14], Греции (ORLICARDIA – орлистат и уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС и СД-2, n=134) [15], Франции (орлистат и заболевания, сопутствующие ожирению, n=1004) [16, 17], значительно уменьшались многие индивидуальные ФР развития ССЗ: ОХС, ЛНП, глюкоза крови, гликированный гемоглобин, инсулин. Орлистат достоверно уменьшал потребность в сахароснижающих и антигипертензивных препаратах. В исследовании ORLICARDIA получены результаты, показывающие, что при приеме орлистата относительный риск возникновения сосудистых событий в течение 10 лет уменьшается в 2 раза.

Поскольку орлистат (Ксеникал®) ингибирует гидролиз и всасывание жиров в кишечнике, возможна их задержка и накопление в ЖКТ. Известна также роль чрезмерного количества жира в развитии рака прямой кишки. В связи с этим изучалось действие орлистата на пролиферацию клеток прямой кишки. Как показали результаты этого исследования, применение орлистата в терапевтической дозе 360 мг в сутки не влияло на пролиферацию клеток в биоптатах толстой кишки [18].

Способность орлистата частично блокировать всасывание жиров пищи послужила основанием для исследования влияния его длительного применения на концентрацию жирорастворимых витаминов. Результаты работы показали, что прием препа-

рата в течение 2 лет сопровождался незначительным изменением концентрации жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), и в среднем, их уровни сохранились в пределах нормальных значений. Было установлено, что снижение концентрации витаминов наблюдалось лишь в первый месяц лечения, в дальнейшем она сохранялась неизменной до конца исследования. У всех пациентов в исследовании отсутствовали симптомы гиповитаминоза. [19]

Лабораторных и клинических признаков нарушений кальциевого обмена на фоне длительного применения орлистата также не наблюдалось, что было показано и в других клинических исследованиях. В нескольких работах отмечено, что усиление остеокласт-остеобластной активности или снижение костной массы при длительном назначении орлистата не происходило. На основании этих наблюдений был сделан вывод, что орлистат не оказывает влияния на обменные процессы в костной ткани.

Терапия орлистатом, как показал ряд исследований, не увеличивает риск образования камней в желчевыводящих путях. Эти нежелательные явления имели место лишь в 1% случаев как в группе орлистата, так и в группе плацебо. В ряде других исследований было установлено, что препарат не вызывал клинически значимых нарушений физиологических процессов в ЖКТ. Таким образом, орлистат является в настоящее время наиболее эффективным и безопасным средством медикаментозного лечения ожирения.

Клинические исследования орлистата выполнены на большом контингенте больных с участием > 30 тыс. человек, среди них были пациенты с СД-2, с нарушенной толерантностью к глюкозе и другими множественными факторами сердечно-сосудистого риска. В связи с этим можно с уверенностью говорить, что данное лекарственное средство является наиболее широко и тщательно изученным препаратом для лечения ожирения в настоящее время.

Опыт применения орлистата в Отделе системных гипертензий НИИ кардиологии имени А.Л. Мясникова РК НПК у больных с МС еще раз убеждает в его не только высокой эффективности, но и безопасности для лечения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [20]. В результате приема орлистата на протяжении 24 недель МТ уменьшилась в среднем на 16 кг или более чем на 14%. Снижение МТ на фоне терапии орлистатом достоверно повышало чувствительность тканей к инсулину, улучшало показатели углеводного и липидного обменов. Уровень глюкозы плазмы натощак достоверно снизился на 26%, а постпрандиальная концентрация на 29% (рисунок 1). Уменьшилась гиперинсулинемия. Исходно повышенные базальные уровни инсулина и С-пептида снизились на 54% и 32% соответственно, а постпрандиальные на 38% и 7% соответственно.

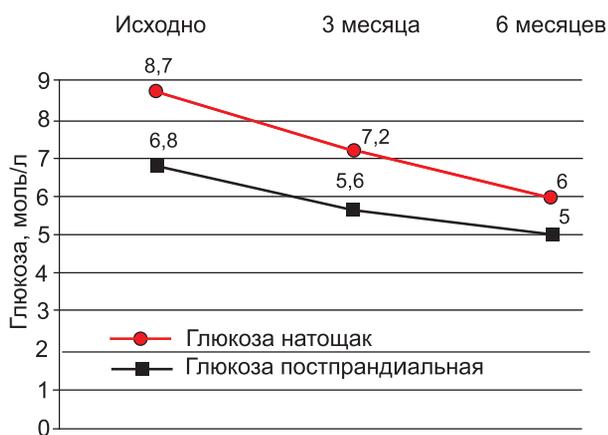


Рис.1 Динамика уровней глюкозы натощак и постпрандиально на фоне терапии орлистатом

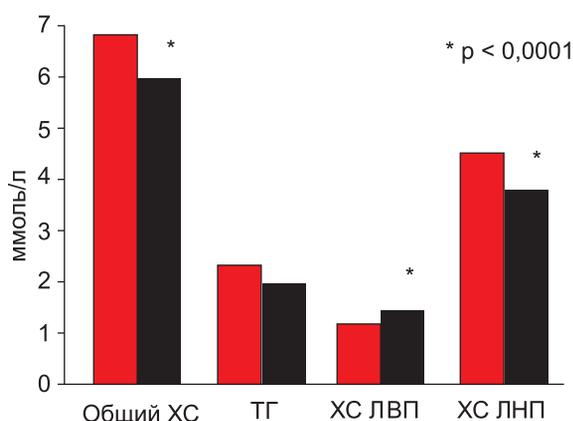


Рис.3 Динамика показателей липидного обмена на фоне терапии орлистатом.

Результаты инсулин-модифицированного теста толерантности к глюкозе (Минимальная модель Bergman N) продемонстрировали достоверное повышение чувствительности тканей к инсулину на фоне приема орлистата (рисунок 2). Снижению МТ сопутствовало улучшение липидного профиля. Достоверно снизилось содержание ОХС на 12%, ХС ЛНП на 17,6%, повысился уровень ЛВП на 22%, и отмечалась тенденция к снижению ТГ (рисунок 3).

На фоне уменьшения МТ, повышения чувствительности тканей к инсулину и улучшения показателей углеводного и липидного обменов достоверно понизилось АД в дневное и в ночное время суток, и улучшился суточный профиль АД (рисунок 4). Снижение АД в результате уменьшения МТ может быть опосредовано нормализацией повышенной активации СНС и снижением функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти эффекты, вероятно, обусловлены уменьшением количества СЖК,

повышением чувствительности тканей к инсулину на фоне падения МТ.

Через 24 недели лечения орлистатом пациентов с МС и признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) последняя достоверно уменьшилась на фоне снижения МТ, АД и благоприятных метаболических эффектов. Уменьшение ГМЛЖ на фоне приема орлистата вероятно связано со снижением МТ, улучшением чувствительности периферических тканей к инсулину, следствием чего является снижение гиперинсулинемии, которая возможно играет значительную роль в формировании ГМЛЖ. Снижение АД могло также оказать благотворное влияние на функционально-структурное состояние миокарда.

Исходно пониженная перфузия головного мозга у пациентов с МС достоверно улучшилась на фоне уменьшения МТ, АД, инсулинорезистентности (ИР) и улучшения показателей углеводного и липидного обменов. Такой выраженный позитивный эффект на состояние перфузии головного мозга можно свя-

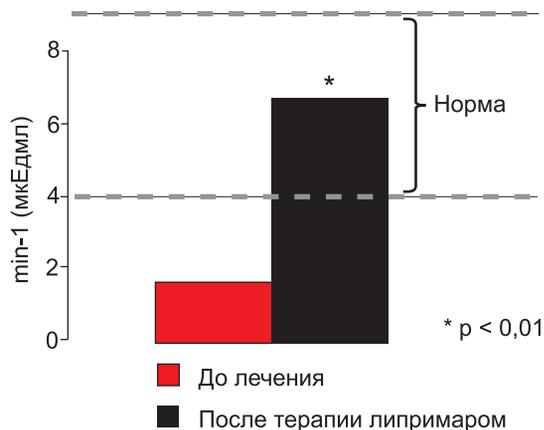
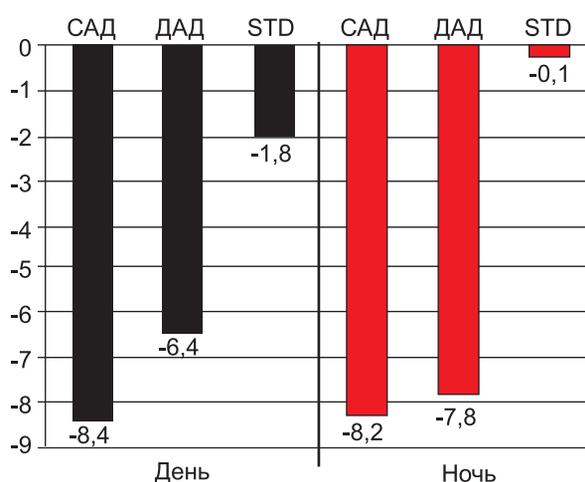


Рис.2 Динамика уровня индекса чувствительности тканей к инсулину (S₁) фоне терапии орлистатом



Примечание: STD – вариабельность АД
Рис.4 Динамика АД в дневные и ночные часы на фоне терапии орлистатом

зять с ростом чувствительности тканей к инсулину, улучшением углеводного и липидного обменов. Все это способствует восстановлению гемостаза, реологии крови и улучшению кровообращения не только в крупных, но и в сосудах микроциркуляторного русла. Снижение ИР, возможно, положительно влияет на эндотелиальную функцию и эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Из нежелательных побочных эффектов у пациентов наблюдалась только стеаторея, которая, как известно, возникает лишь при повышенном приеме жиров с пищей (>30%). Стеаторея, являясь своеобразным «индикатором» излишнего потребления

жиров, помогала пациентам самостоятельно корректировать диету.

Высокая периферическая селективность орлистата, отсутствие системного действия и серьезных побочных эффектов, достаточное уменьшение МТ, которое сопровождается снижением АД и значительным улучшением липидного и углеводного обменов, являющимися серьезными факторами сердечно-сосудистого риска, дает основание рекомендовать орлистат для применения в кардиологической практике. Орлистат (Ксеникал®) можно также успешно применять для профилактики развития МС у здоровых лиц с избыточной МТ.

Литература

1. Hubert HB, 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.
2. Silverstone T. Appetite suppressants. *Drugs* 1992; 43(6): 820-36.
3. McCann U, Seiden L, Rubin L, Ricaurte G. Brain Serotonin Neurotoxicity and Primary Pulmonary Hypertension From Fenfluramine and Dexfenfluramine. *JAMA* 1997; 278: 666-72.
4. Weissman N, Tighe J, Gottdiener J, et al. Prevalence of valvular-regurgitation associated with dexfenfluramine three to five months after discontinuation of treatment. *JACC* 1999; 34(7): 2088-95.
5. Guy-Grand B. The clinical uses of dexfenfluramine in the management of obesity. *Rev Contemp Pharmacother* 1991; 2(2): 115-28.
6. Hansen D, Toubro S, Stock M, et al. The effect of sibutramine on energy expenditure and appetite during chronic treatment without dietary restriction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(10): 1016-24.
7. Ackroff K, Sclafani A. Effects of the lipase inhibitor orlistat on intake and preference for dietary fat in rats. *Am J Physiol* 1996; 271(1 Pt 2): 48-54.
8. Despres JP. The impact of orlistat on the multifactorial risk profile of abdominally obese patients. *Diabetes* 1998; 48: 1-307.
9. Drent M, Larsson I, William-Olsson T, et al. Orlistat (Ro 18-0647), a lipase inhibitor, in the treatment of human obesity: a multiple dose study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(4): 221-6.
10. Zavoral JH. Treatment with orlistat reduces cardiovascular risk in obese patients. *J Hypertens* 1998; 16: 2013-7.
11. Hollander P, Elbein S, Hirsch I, et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-94.
12. Kelley D, Bray G, Xavier F, et al. Clinical efficacy of orlistat therapy in overweight and obese patients with insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1033-41.
13. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 155-61. Erratum in: *Diabetes Care* 2004; 27(3):856.
14. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL – Primary Health Care Trial. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1): 21-7.
15. Swinburn BA, Carey D, Hills AP, et al. Effect of orlistat on cardiovascular diseases risk in obese adults. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(3): 254-62.
16. Didangelos TP, Thanopoulou AK, Bouaboulas SH, et al. The Orlistat and Cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and type 2 Diabetes (ORLICARDIA) Study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(09): 1393-401.
17. Guy-Grand B, Drouin P, Eschwege E, et al. Effects of orlistat on obesity-related diseases – a six-month randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(5): 375-83.
18. Zhi J, Melia A, Guerciolini R, et al. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 82-5.
19. Hauptman J. Orlistat is a well tolerated, long-term treatment for obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 (Suppl. 3): P678.
20. Мычка В.Б., Творогова М.Г., Яськова К.Н., Чазова И.Е. Терапия ксеникалом больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Артер гипертензия* 2002; 8(1): 16-9.

Поступила 02/03-2005

Дисфункция вегетативной нервной системы у больных с метаболическим синдромом: исследование variability сердечного ритма

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак, Л.А. Котлярова, Д.С. Иванов

Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

Autonomous dysfunction in patients with metabolic syndrome: heart rate variability study

D.A. Anichkov, N.A. Shostak, L.A. Kotlyarova, D.S. Ivanov

Russian State Medical University. Moscow, Russia

Цель. Оценить вегетативную модуляцию сердечного ритма у больных с метаболическим синдромом (МС) и клинически здоровых лиц, используя анализ variability сердечного ритма (ВСР).

Материал и методы. Обследованы 23 больных с МС и 22 здоровых лица, которые составили контрольную группу. Всем больным проведено суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ) по Холтеру с оценкой показателей временного анализа ВСР.

Результаты. Обнаружено, что все показатели ВСР существенно ниже у больных с МС, чем у здоровых лиц ($p < 0,001$). Однако, при включении в анализ среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) и возраста, различия для изучаемых показателей ВСР приобрели пограничный уровень значимости. Сходные данные были получены при анализе средненочных показателей ВСР; различия для средненочных показателей после учета ЧСС и возраста отсутствовали.

Заключение. У больных с МС наблюдается дисфункция вегетативной нервной системы, заключающаяся в относительной гиперсимпатикотонии. Коррекция нарушений возможна с помощью агониста имидазолиновых рецепторов.

Ключевые слова: метаболический синдром, вегетативная нервная система, variability сердечного ритма, агонисты имидазолиновых рецепторов.

Aim. To assess autonomous regulation of heart rhythm in metabolic syndrome (MS) patients and clinically healthy individuals, using heart rate variability (HRV) analysis.

Material and methods. The main group included 23 MS patients, the control group – 22 healthy individuals. All participants underwent 24-hour Holter ECG monitoring, with temporal HRV analysis.

Results. In MS patients, all HRV parameters were significantly lower than in healthy individuals ($p < 0.001$). Nevertheless, after including mean 24-hour HR into analysis, the difference between examined HRV parameters became only borderline significant. Similar data was obtained for mean daytime HRV parameters; no difference for mean nighttime HRV parameters was detected after adjustment for HR and age.

Conclusion. MS patients demonstrated autonomous dysfunction, manifested as relative sympathetic hypertonus. Autonomous regulation correction can be performed with imidazoline receptor agonists.

Key words: Metabolic syndrome, autonomous nervous system, heart rate variability, imidazoline receptor agonists.

© Коллектив авторов, 2005

Тел.: (095) 236 99 20

Факс: (095) 237 69 48

e-mail: dmitrii.anichkov@mtu-net.ru

Введение

Вегетативная (автономная) нервная система (ВНС) играет важную роль в функционировании сердечно-сосудистой системы [1]. Хроническая гиперактивность симпатического звена и/или снижение активности парасимпатического отдела ВНС увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2,3]. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое и низкая вариабельность сердечного ритма (ВСР) – доступные маркеры вегетативного дисбаланса [1,4], ассоциируются с повышением риска ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой летальности [5,6,7].

Гиперсимпатикотония имеет большое значение в патогенезе инсулинорезистентности и метаболического синдрома (МС) [8]. У больных с МС по данным микронейрографии периферических нервов наблюдается повышенная симпатическая импульсация [9]. В нескольких исследованиях продемонстрировано снижение ВСР у больных с МС по сравнению с лицами из контрольных групп [10–12]. Однако в указанных работах ВСР оценивали в течение короткого периода времени (от 5 до 45 минут) в контролируемых условиях. Анализ ВСР в течение суток в условиях естественной активности больного позволяет оценить циркадианный ритм функционирования ВНС [13]. Была исследована вегетативная модуляция сердечного ритма у больных с МС и клинически здоровых лиц с помощью временного анализа ВСР по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (СМ ЭКГ) по Холтеру.

Материал и методы

Исследованы 23 пациента с МС в возрасте 32–71 год. Критериями включения служили: мужской и женский пол; возраст 18–75 лет; наличие не менее 3 из 5 признаков МС согласно Национальной образовательной программе по холестерину 2004г [14]; достаточная готовность к сотрудничеству. Пациенты исключались из исследования, если присутствовали следующие признаки: сердечно-сосудистые события или коронарная реваскуляризация в анамнезе; вторичная артериальная гипертензия (АГ); неконтролируемый (или инсулинозависимый) сахарный диабет (СД); симптомы хронической сердечной недостаточности; периферическая нейропатия любой этиологии. В контрольную группу были включены клинически здоровые лица (n=22) в возрасте 32–71 год. Пациенты с МС и здоровые лица были обследованы в амбулаторных условиях.

Все субъекты исследования подвергались тщательному клиническому обследованию, включая сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование с антропометри-

ческими измерениями, измерение артериального давления (АД) и ЧСС, определение липидного профиля сыворотки крови: общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) и глюкозы крови натощак. Регистрировали ЭКГ покоя для исключения выраженных нарушений ритма и проводимости; проводили эхокардиографическое исследование для исключения бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка.

Исследование проведено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации. Информированное согласие было получено для всех участников исследования.

СМ ЭКГ по Холтеру выполняли с помощью двухканального регистратора (MT-100, Schiller AG, Швейцария). Во время исследования рекомендовали соблюдать обычный режим и вести дневник. Анализ ВСР выполнен с помощью программы MT-100 (Schiller AG, Швейцария); после автоматического анализа была произведена визуальная корректировка R-R интервалов. В соответствии с современными рекомендациями [13,15] оценивали следующие временные параметры ВСР: SDNN (мс) – стандартное отклонение всех нормальных R-R интервалов (NN); SDANN (мс) – стандартное отклонение средних NN интервалов, вычисленных за 5-минутные промежутки времени; SDNN index (мс) – среднее значение 5-минутных стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных за 24 часа; rMSSD (мс) – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда NN интервалов. Среди оцениваемых параметров: SDNN отражает общую ВСР; SDANN и SDNN index – вклад низкочастотных компонентов вариабельности; rMSSD – высокочастотные компоненты вариабельности [Bigger GT, 2005]. Параметры ВСР и средняя ЧСС оценивали за сутки, дневной и ночной периоды исследования. Время ночного сна устанавливали в диапазоне от 23 до 7 часов и проводили коррекцию в соответствии с дневником пациента.

При статистической обработке результатов использовали пакет программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для сравнения нормально распределенных признаков применяли непарный критерий Стьюдента, при распределении хотя бы одного признака, отличающемся от нормального – U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовали критерий χ^2 . Анализ зависимостей изучали с помощью линейного регрессионного анализа с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Для сравнения параметров ВСР между группами с учетом средней ЧСС и возраста применяли метод анализа ковариат (analysis of covariance, ANCOVA). Значения rMSSD были логарифированы перед проведением ANCOVA. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика обследованных больных и контрольных лиц представлена в таблице 1. Статистически значимые различия по полу, возрасту и числу курящих отсутствовали. В то же время наблюдались ожидаемые различия по

Таблица 1

Характеристика обследованных больных с МС и контрольных лиц

Показатель	Контрольные лица (n=22)	Больные с МС (n=23)	p
Возраст, годы	48 ± 11	52 ± 10	0,110
Пол (мужчины/женщины)	4/18	8/15	0,208
Число курящих	5	8	0,373
Индекс массы тела, кг/м ²	26 ± 11	33 ± 6	<0,001
Окружность талии, см	81 ± 7	106 ± 11	<0,001
Систолическое АД, мм рт.ст.	123 ± 12	163 ± 18	<0,001
Диастолическое АД, мм рт.ст.	78 ± 7	106 ± 11	<0,001
ЧСС, уд./мин	74 ± 7	82 ± 10	0,012
ОХС, ммоль/л	4,40 ± 1,01	5,15 ± 1,78	0,091
ТГ, ммоль/л	1,04 ± 0,93	1,76 ± 1,05	0,019
ХС ЛВП, ммоль/л	1,80 ± 0,20	1,03 ± 0,40	<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,40 ± 1,09	6,05 ± 1,30	<0,001

всем признакам, характерным для МС, а также по ЧСС.

При сравнении среднесуточных показателей ВСР в группах больных с МС и контрольных лиц были получены статистически значимые различия по всем исследуемым параметрам (таблица 2). Однако, при последовательном включении в анализ среднесуточной ЧСС и возраста как ковариат различия для SDNN, SDANN и SDNN index приобрели пограничный уровень значимости, а для гMSSD – нивелировались.

Сравнение средних значений параметров ВСР за дневной и ночной периоды отражено в таблице 3. При введении в анализ среднесуточной или средненочной ЧСС и возраста статистически значимые различия сохраняются только для средних значений SDNN и SDANN в дневной период. Среднедневной показатель SDNN index после введения ковариат приобрел пограничный уровень значи-

мости, различия по остальным показателям нивелировались.

Обращает на себя внимание сглаживание различий между дневными и ночными показателями ВСР, наблюдающееся у больных с МС по сравнению с контрольными лицами (рисунок 1).

Так как при сравнении параметров ВСР между группами не учитывался пол из-за малого количества мужчин в каждой группе, был проведен анализ зависимости показателей ВСР от пола среди всех субъектов исследования (n=45, 12 мужчин, 33 женщины) с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. В результате выявлены ожидаемые различия по среднесуточной ЧСС (p=0,003) и среднедневной ЧСС (p=0,001). Другие отличия не обнаружены.

При анализе зависимости параметров ВСР от компонентов МС обнаружены уме-

Таблица 2

Среднесуточные показатели ВСР в группах обследованных

Показатель, мс	Контрольные лица (n=22)	Больные МС (n=23)	p _I	p _{II}	p _{III}
SDNN	124 ± 26	93 ± 21	<0,001	0,008	0,061
SDANN	105 ± 23	79 ± 20	<0,001	0,011	0,060
SDNN index	58 ± 14	43 ± 10	<0,001	0,005	0,058
гMSSD	39 ± 15	27 ± 13	0,005	0,127	0,358

Примечание: p_I – непарный критерий Стьюдента; p_{II} – ANCOVA, ковариата – средняя ЧСС; p_{III} – ANCOVA, ковариаты – средняя ЧСС и возраст.

Средние показатели ВСП в дневной и ночной периоды в группах обследованных

Показатель, мс	Контрольные лица (n=22)	Больные МС (n=23)	p_I	p_{II}	p_{III}
<i>Дневной период</i>					
SDNN	128 ± 27	92 ± 24	<0,001	0,004	0,033
SDANN	113 ± 26	81 ± 25	<0,001	0,006	0,035
SDNN index	58 ± 16	40 ± 10	<0,001	0,003	0,053
rMSSD	35 ± 15	23 ± 14	0,009	0,121	0,405
<i>Ночной период</i>					
SDNN	113 ± 37	93 ± 23	0,043	0,140	0,336
SDANN	82 ± 36	74 ± 19	0,383	0,358	0,579
SDNN index	65 ± 19	48 ± 14	0,002	0,087	0,288
rMSSD	48 ± 18	33 ± 17	0,007	0,309	0,533

Примечание: p_I – непарный критерий Стьюдента; p_{II} – ANCOVA, ковариата – средняя ЧСС; p_{III} – ANCOVA, ковариаты – средняя ЧСС и возраст.

ренные корреляции между содержанием ТГ и среднесуточным и среднедневным показателями SDNN index ($r=-0,49$; $p=0,023$ и $r=-0,51$; $p=0,015$ соответственно). Другие зависимости отсутствовали.

Обсуждение

МС характеризуется дисфункцией ВНС [10-12]. Нарушение баланса между симпатическими и парасимпатическими влияниями увеличивает риск ССО [1]; независимое прогностическое значение имеют ЧСС и ВСП [6,7]. Изучены параметры ВСП в течение суток с помощью СМ ЭКГ по Холтеру. Для оценки функционирования симпатического и парасимпатического отделов ВНС применили 4 временных параметра ВСП – SDNN, SDANN,

SDNN index, rMSSD, тесно коррелирующих с параметрами спектрального анализа: полный спектр частот (Total), сверхнизкие частоты (ULF), очень низкие частоты (VLF) и высокие частоты (HF), соответственно [13]. Снижение SDNN, SDANN и SDNN index свидетельствует об относительном преобладании симпатической активации, в то время снижение rMSSD отражает ослабление вагусных влияний.

При сравнении параметров ВСП у больных с МС и здоровых лиц выявлены четкие и значимые различия. Однако важнейшими детерминантами ВСП являются ЧСС и возраст [16,17], поэтому эти факторы учитывались при дальнейшем статистическом анализе. В результате, различия для параметров, отражающих симпатические влияния, остались значимыми на пограничном

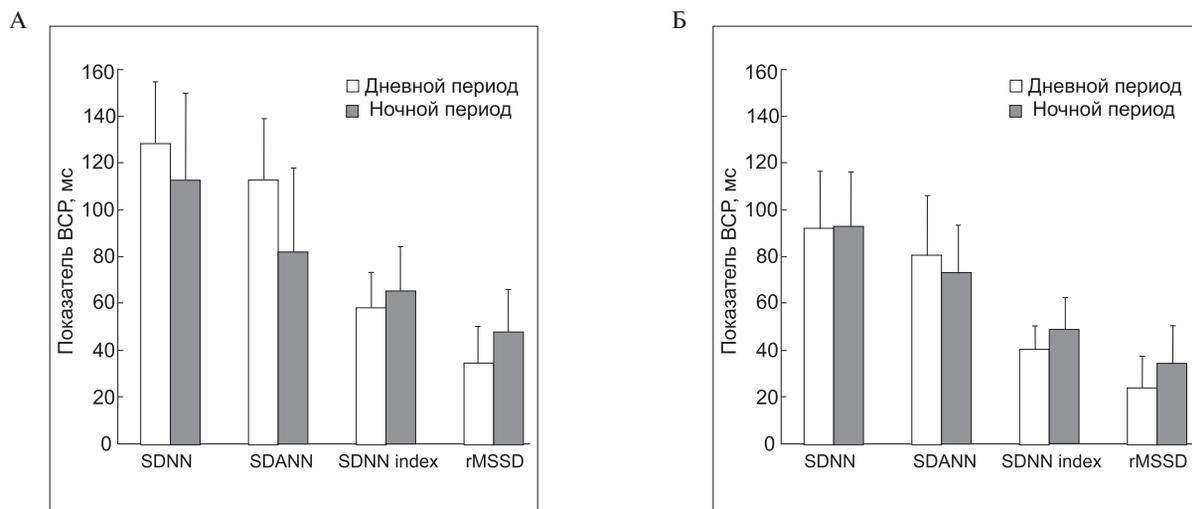


Рис. 1 Различия показателей ВСП в дневной и ночной периоды у контрольных лиц (А) и у больных с МС (Б).

уровне, а для параметра парасимпатической модуляции — полностью нивелировались. Полученные результаты согласуются с предшествующими работами, продемонстрировавшими преобладание гиперсимпатикотонии при МС [9].

Одной из детерминант параметров ВСП является показатель «ночь-день», то есть разность средних значений NN интервалов за ночь и средних значений NN интервалов за день [13]. В связи с этим были проанализированы параметры ВСП отдельно за дневной и ночной периоды с учетом средней ЧСС и возраста. Как оказалось, существуют различия только для двух параметров ВСП в дневной период, отражающих относительное преобладание симпатической активности — SDNN и SDANN. Полученные данные можно объяснить циркадианным ритмом функционирования ВНС [18]: днем преобладают симпатические стимулы, акцентированные у больных с МС, а ночью — вагусные влияния, которые у обследованных пациентов нарушены в меньшей степени. Следует отметить, что у пациентов с МС наблюдается сглаживание разницы между дневными и ночными показателями ВСП (особенно SDNN и SDANN) по сравнению со здоровыми лицами. Подобные нарушения циркадианного ритма ВНС характерны для пациентов с СД [19], с ними связывают высокую частоту ССО у больных СД [20]. Возможно, циркадианные нарушения имеют сходное значение у больных с МС, при котором также наблюдается высокий риск сердечно-сосудистых событий [21].

Практическим приложением результатов, полученных в исследовании, является необходимость ранней диагностики вегетативного дисбаланса у пациентов с МС. При невозможности оценки ВСП, простым клиническим маркером активации дисфункции ВНС может быть увеличение ЧСС [22], что наблюдалось у обследуемых. Снижение одного из показателей ВСП (SDNN index) ассоцииро-

валось с высоким уровнем ТГ. Учитывая продемонстрированное недавно неблагоприятное прогностическое значение SDNN index у женщин с ИБС [23], выявленная взаимосвязь имеет клиническое значение. Таким образом, у пациентов с МС высокая ЧСС и гипертриглицеридемия могут служить маркерами дисфункции ВНС.

В связи с вышеизложенным, коррекция вегетативного дисбаланса у больных с МС представляется одной из важнейших целей терапии; логично назначение препаратов, снижающих гиперсимпатикотонию [24]. Такими препаратами являются β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), а также новый класс антигипертензивных препаратов — агонисты I_1 имидазолиновых рецепторов. Первый представитель этого класса препаратов, рилменидин (Альбарел[®], Эгис АО, Венгрия), уменьшает симпатическую активность (norepinephrine spillover) на 35% у больных АГ [25]. Рилменидин снижает среднесуточную ЧСС у больных с МС и в большей степени, чем ИАПФ лизиноприл, снижает ночное АД; эти изменения также являются следствием симпатического эффекта препарата [26]. Для оценки влияния рилменидина на функцию ВНС у больных с МС необходимы проспективные, рандомизированные исследования.

Заключение

У больных с МС наблюдается дисфункция ВНС, выражающаяся в относительном преобладании симпатической активности; нарушен циркадианный ритм функционирования симпатического звена ВНС. Клиническими маркерами вегетативного дисбаланса могут быть высокая ЧСС и гипертриглицеридемия. Коррекция указанных нарушений возможна с помощью агониста имидазолиновых рецепторов — рилменидина.

Литература

1. Curtis BM, O'Keefe JH Jr. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 45-54.
2. Esler M. Sympathetic nervous system: contribution to human hypertension and related cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26(Suppl 2): S24-8.
3. Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al. Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system. *Ann Intern Med* 2002; 137: 753-63.
4. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514-22.
5. Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44-52.
6. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 967-74.

7. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1996; 94: 2850-5.
8. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho-adrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-81.
9. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension* 2004; 44: 847-52.
10. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, et al. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 1998; 21: 2116-22.
11. Pikkujamsa SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, et al. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11(5): 523-31.
12. Laitinen T, Vauhkonen I, Niskanen L, et al. Power spectral analysis of heart rate variability during hyperinsulinemia in nondiabetic offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1999; 48: 1295-9.
13. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvas Electrocard* 2005; 10: 88-101.
14. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.
16. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *JACC* 1998; 31: 593-601.
17. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 381-5.
18. Hilton MF, Umali MU, Czeisler CA, et al. Endogenous circadian control of the human autonomic nervous system. *Comput Cardiol* 2000; 27: 197-200.
19. Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. *Circulation* 1992; 86: 1443-52.
20. Aronson D. Impaired modulation of circadian rhythms in patients with diabetes mellitus: a risk factor for cardiac thrombotic events? *Chronobiol Int* 2001; 18: 109-21.
21. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
22. Palatini P, Julius S. Elevated heart rate: a major risk factor for cardiovascular disease. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 637-44.
23. Janszky I, Ericson M, Mittleman MA, et al. Heart rate variability in long-term risk assessment in middle-aged women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. *J Intern Med* 2004; 255: 13-21.
24. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, et al. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001; 14(11 Pt 2): 304S-9.
25. Esler M, Lux A, Jennings G, et al. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. *J Hypertens* 2004; 22: 1529-34.
26. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 113-9.

Поступила 15/06-2005

Одновременное ингибирование всасывания и синтеза холестерина при сочетанном применении эзетимиба и симвастатина

Д.М. Аронов

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Simultaneous inhibition of cholesterol absorption and synthesis in combined therapy with ezetimibe and simvastatin

D.M. Aronov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Обзор посвящен фармакологической характеристике, механизму действия, гиполипидемической активности и плеотропным эффектам нового гиполипидемического средства эзетимиба, ингибирующего абсорбцию холестерина кишечником. Особое внимание уделено работам, в которых эзетимиб применялся в сочетании с другими гиполипидемическими средствами (статины, фибратами, секвестрантами желчных кислот). Показано, что начальная доза разных статинов в сочетании с 1 таблеткой (10 мг) эзетимиба снижают уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в такой же степени, что и максимальная доза статина.

Ключевые слова: ингибирование абсорбции холестерина, комбинированная гиполипидемическая терапия, эзетимиб, статины.

This review is devoted to pharmacological characteristics, action mechanisms, hypolipidemic activity, and pleiotropic effects of a new hypolipidemic medication – ezetimibe, inhibiting intestinal cholesterol absorption. The combination of ezetimibe with other hypolipidemic drugs (statins, fibrates, bile acid sequestrants) is described in detail. Initial doses of various statins, together with one tablet (10 mg) of ezetimibe, reduce low-density cholesterol level as effectively as maximal statin doses.

Key words: Cholesterol absorption inhibition, combined hypolipidemic therapy, ezetimibe, statins.

Ежедневно человек потребляет > 300 мг холестерина (ХС). Еще 900 мг ХС синтезируется в печени. В процессе пищеварения из этого количества ХС высвобождаются свободный ХС, жирные кислоты (ЖК), моно- и дигидроглицериды, которые благодаря действию желчных кислот в кишечнике, инкорпорируются в водорастворимые мицеллы для транспортировки к месту абсорбции – на мембрану клеток слизистой оболочки тонкого кишечника.

Внутри энтероцитов под влиянием АХАТ (ацил-Коэнзим А-холестерол-ацилтрансферазы) эфиры ХС вместе с триглицеридами (ТГ) быстро включа-

ются в состав хиломикрон – частиц, богатых ТГ и эфирами ХС и содержащими лишь 1% белка. Хиломикроны через грудной проток попадают в левую подключичную вену. Продвигаясь по кровотоку, хиломикроны подвергаются воздействию липопротеинлипазы адипоцитов, миоцитов и скелетной мускулатуры. Этот фермент мобилизует и доставляет богатое энергией триглицеридное топливо к указанным выше тканям. Значительная часть содержимого хиломикрон в виде потенциально атерогенных ремнантов (осколков) хиломикрон, содержащих эфиры ХС, в оптимальных условиях быстро ассимилируются печенью. Период полурас-

пада хиломикронов в оптимальных условиях исчисляется минутами.

Но при подавлении выработки аполипопротеина (апо) AI, при нарушениях липидного обмена даже без клинических проявлений атеросклероза, из-за недостаточного рецепторного захвата избытка липопротеидов низкой плотности (ЛНП) циркуляция ремнантов хиломикронов, содержащих ХС ЛНП и ТГ, в кровотоке задерживается до нескольких часов, в зависимости от содержания жиров в принятой пищи.

Этот феномен, впервые обнаруженный [54], имеет не менее важное значение в атерогенезе, чем первичная гиперхолестеринемия (ГХС).

Наиболее эффективным путем снижения уровня ХС и достоверного уменьшения риска сердечно-сосудистой и отчасти общей смертности оказалось применение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы (статинов) с целью прекращения синтеза ХС в печени на уровне образования мевалоновой кислоты. Триумфальное шествие статинов в последнее десятилетие, начавшееся со знаменитого исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 1994, и результаты, полученные с их помощью, привели к пониманию того, что наиболее успешным путем снижения сердечно-сосудистых событий является достижение целевых уровней ХС ЛНП в зависимости от тяжести ожидаемого 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), определяемого по таблицам SCORE Европейского Общества Кардиологов, 2003.

Однако даже статины с их все более возрастающей гиполипидемической активностью оказались

неспособными во всех случаях приводить к целевому снижению уровня ХС ЛНП.

Появление эзетимиба – препарата, который уменьшает поступление ХС в кровоток путем ингибирования его абсорбции из полости кишечника, является серьезным шагом в повышении возможностей по воздействию на патогенные гипер- (ГЛП), дислипидемии (ДЛП) и атеросклероз.

В России эзетимиб зарегистрирован под торговым названием Эзетрол.

Краткая фармакологическая характеристика эзетимиба

Действие эзетимиба осуществляется в слизистой тонкого кишечника (рисунок 1). Эзетимиб всасывается на поверхности мембран эпителиальных клеток кишечника (в апикальной части энтероцита) и, попав в энтероцит, ингибирует всасывание ХС и ситостеролов из кишечника в энтероциты; при этом запасы ХС в печени сокращаются, что ведет к усилению его клиренса из крови и снижению его уровня [22]. Установлены интимные механизмы блокирования эндоцитоза мембранных микродоменов, богатых пищевым ХС. Оказалось, что оно происходит вследствие связывания эзетимибом аминотрансферазы N (СД13) в мембране клеток щеточной каймы кишечника [32].

Попав в кишечник, 80% эзетимиба быстро превращается в более активный, чем сам эзетимиб, метаболит – глюкуронид эзетимиба. Остальная часть препарата медленно выводится из организма через кишечник [23,53]. Поступив в печень из воротных вен, эзетимиб экскретируется в желчь,

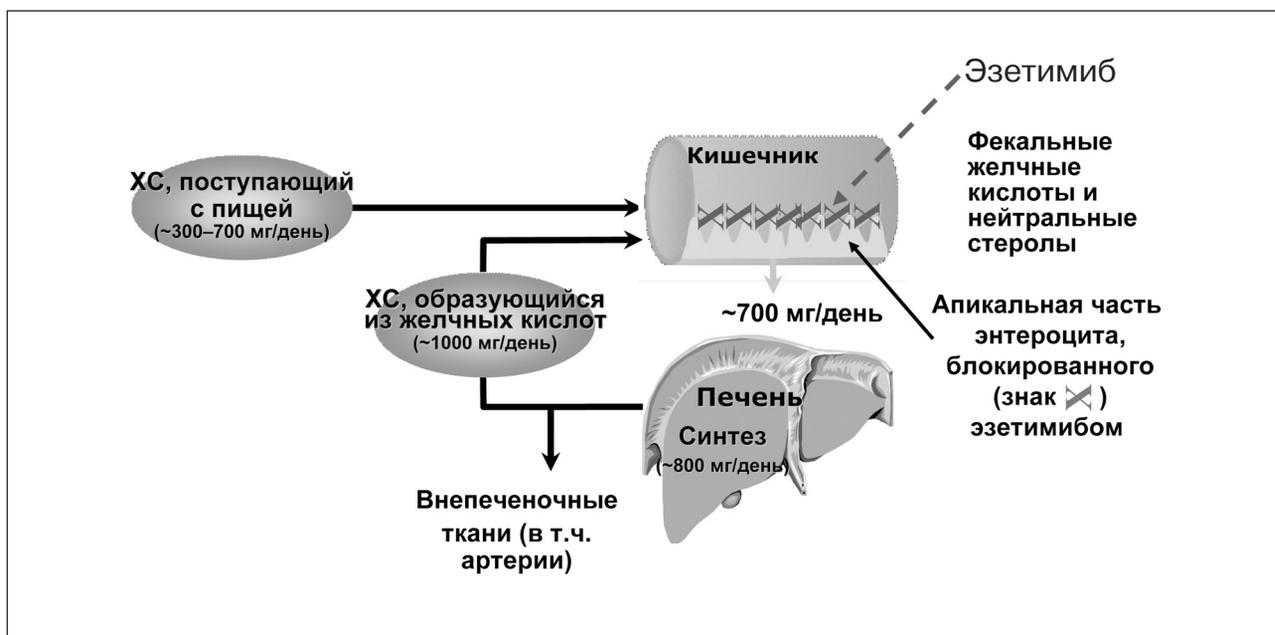


Рис 1. Уменьшение всасывания холестерина (пищевого и образующегося из желчных кислот в печени) с помощью эзетимиба

в результате чего в периферической крови его концентрация снижается. Образовавшийся в результате глюкуронизации метаболит эзетимиба гидролизуется и вновь абсорбируется. Этот циклический процесс распада и синтеза глюкуронида, осуществляющийся в кишечнике и печени, обеспечивает длительный период полураспада эзетимиба и возможность его одноразового применения в течение суток [18].

Выведение препарата и его метаболита из организма осуществляется с калом (78%) и мочой (11%). Полное выведение эзетимиба и его метаболита из организма происходит через 240 часов; основная масса препарата выводится в течение 24-72 часов [41].

Всасывание эзетимиба не зависит от пола больного, приема пищи, он не взаимодействует с цитохромом P450 [55], с рядом широко применяемых лекарств: с жирорастворимыми витаминами [26], гликозидами [29,48], оральными контрацептивами [25], варфарином [4]. В экспериментах на грызунах установлено, что его абсорбция не зависит от состояния эндокринной функции поджелудочной железы [19]. Важным свойством препарата является то, что при совместном назначении его со статинами не происходит никакого отрицательного влияния на фармакодинамику каждого из лекарств, поскольку он не взаимодействует с цитохромом P450 [28,38,44]. Именно этим обстоятельством объясняется то, что сочетание этих двух лекарственных средств не приводит к увеличению количества побочных эффектов.

Влияние эзетимиба на липиды крови

В нескольких рандомизированных исследованиях с участием в общей сложности >1 тыс. больных отработывалась оптимальная доза препарата. Анализ показал, что таковой является доза 10 мг/сут. [5,11]. Эта доза снижала уровень ХС ЛНП на 15% и более у 67,8% больных, а у 22% снижение было еще более выраженным – на 25% и выше.

В плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании эзетимиба участвовали 1719 человек с ГХС. Плацебо или 10 мг/сут. эзетимиба назначались в течение 12 недель. Снижение уровня ХС ЛНП составило 18,2%; обнаружена положительная достоверная динамика со стороны ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ТГ и апо В крови. Переносимость препарата была хорошей. Число побочных эффектов в группах плацебо и эзетимиба было одинаковым [26].

В 2004г завершилось другое крупное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование [27]. В него были включены 827 больных обоего пола >18 лет с уровнем ХС ЛНП 3,36-6,47 ммоль/л и ТГ плазмы <3,95 ммоль/л. Чтобы набрать указанное число больных, был произведен скрининг среди 2085 человек, потенциально подходивших для включения в программу. 1258 больных были

как не отвечающие критериям протокола или не желающие продолжить наблюдение. 622 человека были включены в группу плацебо, 205 – в контрольную (распределение в группы в соотношении 3:1). Изучалось влияние эзетимиба не только на уровень липопротеидов крови, но и на уровень жирорастворимых витаминов. Последнее было необходимо для решения вопроса о влиянии эзетимиба на жирорастворимые витамины в плане возможного отрицательного влияния на их всасываемость.

Результаты исследования оказались вполне удовлетворительными. После 12 недель лечения эзетимибом у больных наблюдалось значимое снижение ХС ЛНП на 18,24% ($p<0,01$), общего ХС (ОХС) – на 12% ($p<0,01$), апо В – на 15,38% ($p<0,01$), липопротеина (а) (ЛПа) – на 7,5% ($p<0,01$); а также уменьшение коэффициента атерогенности: ОХС/ХС ЛВП на 12,3% ($p<0,01$). Гиполипидемический эффект был одинаково выражен у белых и цветных участников, у лиц > и < 65 лет, у мужчин и женщин, при отсутствии или наличии различных факторов риска (ФР), у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), ожирением и без этих заболеваний, а также при различных степенях ДЛП и ГЛП.

Особое внимание авторы уделяли безопасности лечения эзетимибом. Не обнаружено влияния эзетимиба на содержание жирорастворимых витаминов (витамина А, α -каротина, β -каротина, β -токоферола, α -токоферола, витамина Д) и протромбин. У больных определяли уровень кортизола до и после стимуляции его кортикотропином. Реакция больных обеих групп до и после лечения оказалась одинаковой. Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) > 3 значений верхней границы нормы отмечалось у 1% больных на эзетимибе и не наблюдалось при приеме плацебо. Критическое повышение уровня креатинкиназы (КФК) не наблюдалось ни у кого. Нежелательные побочные эффекты (боли различного рода, симптомы простуды) отмечались у одинакового процента больных основной и контрольной групп. Таким образом, это тщательно организованное и выполненное исследование показало безопасность и хорошую гиполипидемическую эффективность эзетимиба, подтвердив результаты прежних работ, проведенных во второй и третьей фазах клинических испытаний.

Влияние эзетимиба на С-реактивный белок

Способность подавлять асептическое воспаление в париетальной стенке артерий и в атероматозной бляшке является очень ценным качеством. В настоящее время убедительно доказано, что таким свойством наделены статины [43]. Оказалось, что этим же обладает эзетимиб. В рандомизированном исследовании больные получали либо симвастатин

в возрастающих дозах от 10 мг до 80 мг, либо 10 мг эзетимиба в сочетании с такими же дозами симва-статина. Наряду с выраженным гиполипидемическим действием у больных наблюдалось снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ): при монотерапии симвастатином на 18,2%, при комбинированном лечении почти в 2 раза больше – на 34,8% ($p < 0,01$). Таким образом, эзетимиб отличается противовоспалительным эффектом, сопоставимым с эффектом симвастатина [44].

При изучении степени выраженности противовоспалительного эффекта комбинированной терапии (эзетимиб 10 мг, симвастатин до 80 мг) у 1113 больных с гиперлипидемией было установлено, что при сравнении эффекта любых доз симвастатина в сочетании с эзетимибом снижение уровня СРБ было существенно выше, чем при монотерапии статином. Максимальное снижение уровня СРБ при монотерапии симвастатином составляло 26%, а в сочетании с эзетимибом – 44%; эзетимиб значительно потенцирует противовоспалительное действие симвастатина [35].

Экспериментальные исследования с использованием эзетимиба

Влияние эзетимиба на атеросклероз изучалось как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Предпосылками к таким работам служили в первую очередь сведения о достоверном и значимом снижении уровня атерогенных ЛНП при монотерапии эзетимибом и в комбинации со статинами у обезьян [21] и собак [10] с ГХС. Важно признать способность эзетимиба снижать также уровень постпрандиального («послеобеденного») ХС в хиломикроне. Этот феномен был обнаружен у обезьян находившихся длительно на диете богатой ХС [21].

Особо атерогенная ситуация развивается у животных, у которых полностью выключается функция гена апо Е. Последний принимает активное участие в клиренсе атерогенных липидов, включая и богатые ХС хиломикроны. При использовании метода воспроизведения атеросклероза аорты и крупных сосудов у мышей с помощью пищи, богатой ХС (мышь основной группы дополнительно получали эзетимиб). За 6 месяцев произошло снижение абсорбции ХС на 90% по отношению к исходной, уменьшение содержания ОХС в крови с 964 мг/дл до 374 мг/дл (на 40%), ТГ – с 220 мг/дл до 134 мг/дл. Наиболее значимые изменения были обнаружены при изучении выраженности атеросклероза в артериях. У животных, принимавших эзетимиб, площадь атеросклеротических бляшек в аорте была $<$ в 5 раз по сравнению с контролем (рисунок 2). У мышей с выключенным геном апо Е обычно развивается атеросклероз проксимального отдела правой коронарной артерии. У мышей, получавших эзетимиб, атеросклероз правой коронарной артерии практически был предотвращен [10].

Экспериментальные данные позволяют рассматривать эффект эзетимиба более широко, чем просто антиатеросклеротический. У хомяков с комбинированной ДЛП, ожирением и гиперинсулинемией (по сути, речь идет об экспериментальном метаболическом синдроме – МС) применение эзетимиба нормализовало все нарушения липидного профиля: достоверное снижение содержания ОХС, ХС липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), промежуточной плотности (ЛПП) и ЛНП, ТГ, повышение уровня ЛВП [20]. Это дает основание считать, что эзетимиб может быть полезным в лечении липидных нарушений у лиц с МС и СД 2 типа (СД-2). Эти и другие впечатляющие экспериментальные данные, безусловно, стимулировали серьезное изучение не только гипохолестеринемии-

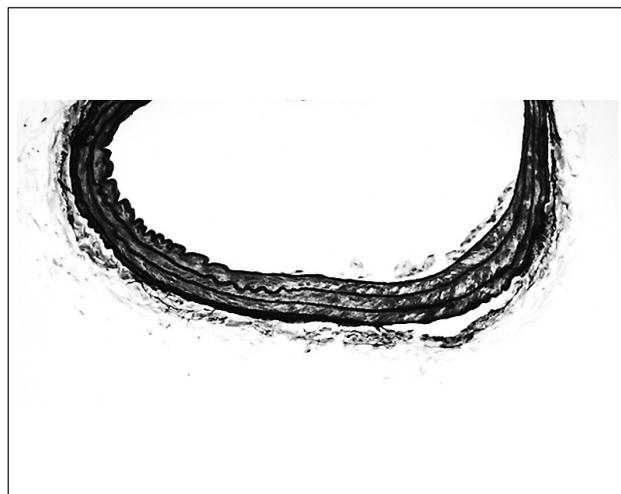
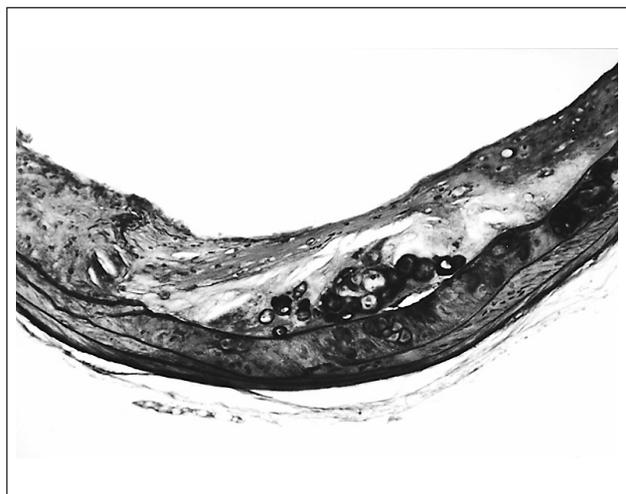


Рис 2. Эзетимиб предупреждает атеросклероз сонных артерий у мышей с выключенным геном апо Е, вскармливаемых холестериновой диетой.

ческого, но и антиатерогенного эффекта эзетимиба у людей.

Влияние эзетимиба на постпрандиальные ГЛП и ДЛП

Феномен нарушения толерантности к жирам наблюдается не только при клинически выраженном атеросклерозе, но и у практически здоровых лиц с ГХС. Этот важный фактор в развитии атеросклероза пока что неизвестен широкому кругу врачей. Поэтому значимость этого фактора в атерогенезе до недавнего времени явно недооценивалась. Благодаря исследованиям [54] стало известно об активном участии в атерогенезе не только ГХС, но и избытка в крови ремнантов (осколков) хиломикрон, в большом количестве образующихся после приема жирной пищи. Установлено, что содержание ХС в ремнантоподобных липидных частицах считается независимым предиктом коронарных «конечных» точек у больных ИБС [24,33].

Постпрандиальные («послеобеденные» или, проще – послепищевые) ГЛП и ДЛП, а также гиперхиломикронемия сохраняются в течение 6 часов и более; в это время процесс атерогенеза особенно усиливается [54]. Снижение степени выраженности и уменьшение продолжительности ГЛП, ДЛП и гиперхиломикронемии является одними из способов профилактики и лечения атеросклероза.

В 2001г на примере атеросклероза у обезьян было показано, что эзетимиб снижает постпрандиальные уровни атерогенных ХС, а также достоверно уменьшает на 69% содержание ХС в ремнантоподобных частицах хиломикрон [21].

В сравнительном, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании 1504 больных с длительностью наблюдения 12 недель изучали влияние монотерапии эзетимибом 10 мг/сут., симвастатином в дозах от 10 до 80 мг/сут. и комбинированной терапии эзетимибом 10 мг с возрастающими дозами симвастатина (от 10 до 80 мг/сут.) на динамику ХС в ремнантоподобных частицах крови [40]. Было установлено: эзетимиб в дозе 10 мг снизил концентрацию ремнантоподобных частиц на 15,6%; симвастатин 10 мг/сут. – на 22,5%; симвастатин 10 мг/сут. + эзетимиб 10 мг/сут. – на 31,8% (при сравнении с симвастатином увеличение на 1/3); симвастатин 40 мг/сут. – на 37,5%; симвастатин 40 мг + эзетимиб 10 мг/сут. – на 47,4%. Добавление эзетимиба увеличивало эффективность возрастающих доз симвастатина дискретно на 10% и более. Одновременно наблюдалось параллельное снижение уровня апо В на 14,8%; 26,2%; 34,9% соответственно, при назначении эзетимиба, симвастатина 10 мг и комбинации этой дозы препарата с эзетимибом 10 мг/сут. Максимальная доза симвастатина 40 мг/сут. снижала уровень апо В на 39,4%, а в комбинации с эзетимибом – на 48,8%. Таким образом,

установлено, что эзетимиб не только потенцирует действие симвастатина через влияние на содержание атерогенного апо В, что приводит к значительному снижению ХС ЛНП, но и существенно уменьшает уровень ХС ремнантоподобных частиц, богатых ТГ и, вследствие этого, имеющих еще большее значение в атерогенезе, чем изолированное увеличение концентрации атерогенных ЛНП в плазме крови.

Эти результаты принимаются с большим удовлетворением. Человек практически всегда (за исключением ночных часов) находится в постпрандиальном состоянии. Степень атерогенности ремнантов (осколков) хиломикрон напрямую зависит от степени ГЛП, ДЛП и их продолжительности. Уменьшение постпрандиальной ГЛП под влиянием эзетимиба служит ценным свойством препарата.

Сочетанное применение эзетимиба и различных гиполипидемических средств

Особенности фармакодинамики эзетимиба (торможение всасывания ХС из кишечника) делает его идеальным партнером к различным статинам для большего снижения содержания ХС ЛНП, более быстрого и частого достижения целевых уровней атерогенного ХС.

Недавно завершилось крупное, многоцентровое исследование по изучению влияния дополнительно назначенного эзетимиба к текущей терапии статинами. В плацебо-контролируемое исследование были включены 3030 больных [42]. Изучалось влияние эзетимиба на достижение критериев NCEP АТР III (Третий пересмотр образовательной программы США по атеросклерозу) по липидным показателям. Оказалось, что добавление эзетимиба к статинам потенцировало снижение уровня ХС ЛНП дополнительно на 25,8%; у получавших плацебо прирост составил 2,7% (p<0,001).

Число больных, достигших целевые уровни ХС ЛНП при терапии статинами и плацебо, составляло 20,6%, а у лечившихся статином + эзетимиб – 71%. Улучшение указанных показателей было отмечено во всех подгруппах больных – разных рас, возраста, пола и при лечении разными статинами.

Видимо, необходимо пояснить последние приведенные результаты.

Крайне низкий процент достижения целевого значения ХС ЛНП с помощью статинов (20,6%) не отражает полностью терапевтических возможностей этих препаратов, скорее всего он – индикатор неадекватного их применения. Участие больных, принимавших статин, в новом исследовании могло повысить процент достигших целевого уровня ХС ЛНП как за счет дополнительного терапевтического эффекта эзетимиба, так и за счет большей приверженности больных назначенному лечению.

Имеется целый ряд работ по комбинированному применению эзетимиба с различными статинами: с ловастатином [28,31,32], с симвастатином

[6,8,15,35,36], с аторвастатином [1,3,14,34,37], с правастатином [38].

Во всех исследованиях эзетимиб неизменно применяли в разовой дозе 10 мг/сут.; статины использовались в большинстве случаев в возрастающей дозе; изучался гиполипидемический эффект двух препаратов как в виде монотерапии и параллельно, так и в комбинации.

Целесообразно проанализировать результаты некоторых исследований подробнее. В рандомизированное, 12-недельное, сравнительное исследование по применению ловастатина в возрастающих дозах от 10 до 40 мг в виде монотерапии и в комбинации с 10 мг эзетимиба были включены 548 больных с ГХС. Оказалось, что начальная доза ловастатина (10 мг) в сочетании с 10 мг эзетимиба обладает таким же гиполипидемическим эффектом, как и 840 мг ловастатина – снижение ХС ЛНП на 45%, ТГ – на 27% и повышение уровня ХС ЛВП – на 9%. Следует подчеркнуть, что получен достаточно хороший липид-снижающий эффект наряду с безопасностью сочетанного лечения и его удобством [31].

В другом исследовании [36] эзетимиб и плацебо добавляли к симвастатину в различных дозировках 433 больным ИБС. При этом было обнаружено дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 24%, а в группе плацебо, напротив, произошло повышение концентрации ХС ЛНП на 3% ($p < 0,001$). Исследование длилось > 1 года. Представляют особый интерес показатели безопасности лечения. Прекращение лечения из-за непереносимости лекарств наблюдалось в группе эзетимиба и плацебо в 7% и 10% соответственно, серьезные побочные эффекты – в 12% и 17% соответственно, превышение уровня АЛТ более 3 раз от верхней границы нормы – в 0,3% и 0% соответственно, 10-кратное повышение КФК не наблюдалось ни в одной группе больных.

У 1528 больных с ХС ЛНП в пределах 145-250 мг/дл изучена эффективность таблеток, содержащих симвастатин 10-20-40-80 мг + 10 мг эзетимиба (4 группы больных) в сравнении с монотерапией симвастатином в тех же дозах (еще 4 группы рандомизированных больных). Длительность наблюдения – 12 месяцев. Снижение содержания ХС ЛНП при комбинированном лечении было достоверно более выраженным, чем при монотерапии: в пределах 44,8%-60,2%, ТГ – в пределах 22,5%-30,7%. Также наблюдалось достоверно более значимое увеличение концентрации в крови ХС ЛВП и снижение уровня СРБ.

Переносимость лечения во всех группах больных была хорошей: патологическое увеличение активности АЛТ наблюдалось при комбинированном лечении в 1,5% случаев, при монотерапии симвастатином в 1,1% ($p > 0,05$), увеличение активности КФК > 10 значений верхней границы нормы отмечалось в 0,2% и 0% соответственно в указанных группах ($p > 0,05$).

Симвастатин в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. в виде монотерапии и сочетание этих доз с 10 мг/сут. эзетимиба использовались в двойном слепом, рандомизированном, сравнительном исследовании. Сочетание эзетимиба [8] и симвастатина в возрастающих дозах прибавило к эффекту монотерапии каждой повышающейся дозы симвастатина 13% по воздействию на уровень ХС ЛНП ($p < 0,01$), 7,5% – по влиянию на ТГ ($p < 0,01$) и 2,4% – по увеличению концентрации ХС ЛВП ($p < 0,03$). Максимальное уменьшение содержания ХС ЛНП при комбинированной терапии составило 57%, ТГ – 28%, повышение ХС ЛВП – 11%; подчеркиваются удобство и безопасность лечения.

Примерно такие же результаты получены при объединенном анализе 2 проспективных исследований ($n = 1089$ больных) с монотерапией симвастатином и симвастатином в различных дозах в сочетании с 10 мг эзетимиба [45].

В другом исследовании симвастатина [13] ставилась задача изучить дополнительную эффективность эзетимиба в сочетании с симвастатином при лечении 3028 больных высокого риска с ГЛП по достижению целевого уровня ХС ЛНП ($< 2,6$ ммоль/л). Симвастатин в дозе 20 мг позволил достичь целевого уровня ХС ЛНП у 59% больных по сравнению с 83% больных, лечившихся такой же дозой симвастатина + 10 мг эзетимиба. Примечательно, что увеличение дозы симвастатина до 40 мг/сут. в сочетании с эзетимибом практически дало такой же результат. Следует признать, что достижение целевого уровня ХС ЛНП за короткий срок у 83% больных впечатляет и может повысить терапевтическую эффективность назначения статинов у больных высокого риска.

Изучалось применение стандартной дозы эзетимиба в сочетании с аторвастатином в дозах 10, 20, 40 и 80 мг/сут. [3]. Исследование было продолжительным (1 год). Первоначально были отобраны 628 человек с ГХС. В течение 8 недель больным различных групп назначались плацебо, эзетимиб 10 мг/сут., аторвастатин в возрастающих дозах, эзетимиб + аторвастатин в возрастающих дозах. После этого этапа исследования 246 больных в течение года продолжали получать либо плацебо, либо эзетимиб. Установлено, что при монотерапии аторвастатином (10 мг) произошло снижение содержания ХС ЛНП в течение 1 года наблюдения в среднем на 40%, а при добавлении эзетимиба – на 55%. Целевой уровень ХС ЛНП был достигнут у 78% больных на аторвастатине и у 91% на комбинированной терапии. Этот результат можно считать отличным. Число побочных явлений у больных на монотерапии аторвастатином не отличалось от их числа у больных на комбинированном лечении; в целом количество побочных эффектов было незначительным. Таким образом, еще раз показано, что комбинированная терапия статинами (в данном случае аторвастатином) + эзетимиб является крайне эффективной в

достижении целевых уровней ХС ЛНП; она безопасна при продолжительном (1 год) лечении.

Клинические исследования позволяют сделать вывод о том, что эзетимиб успешно можно сочетать со всеми гиполипидемическими средствами.

Представлены данные о терапии сочетанной ГЛП у 625 больных СД-2 и с гипертриглицеридемией (ГТГ) до 5,7 ммоль/л и/или с риском коронарной смерти > 20%, рандомизированных в группы плацебо, 10 мг/сут эзетимиба, 160 мг/сут. фенофибрат и комбинации эзетимиб + фенофибрат. Лечение продолжалось 12 месяцев [12].

Сочетанная терапия снизила концентрацию ХС ЛНП на 20,4%, сумму ХС без ХС ЛВП – на 30,4%, ТГ – на 44%, а также увеличило концентрацию ХС ЛВП на 19%. При этом во всех трех группах, не выявлено случаев непереносимости или серьезных побочных действий.

При изучении взаимодействия эзетимиба и фенофибрата у 32 больных СД-2 со смешанной ГЛП не было выявлено никакого влияния эзетимиба на фармакокинетику и фармакодинамику фенофибрата. Последний в свою очередь достоверно увеличил среднюю величину максимальной концентрации эзетимиба в крови и величину площади эзетимиба под кривой на 64% и 48% соответственно, но это не сопровождалось какими-либо отрицательными побочными действиями. Как и в предыдущем исследовании [12], степень снижения содержания ХС ЛНП и ТГ была значительно больше, чем при монотерапии фенофибратом [30].

Таким образом, комбинированное применение эзетимиба и фенофибрата может стать средством первого выбора при лечении смешанной ГЛП у больных СД-2.

Эзетимиб можно сочетать с секвестрантами желчных кислот у больных со смешанной или тяжелой ГЛП.

Добавление эзетимиба к длительному лечению 40 таких больных секвестрантами привело к дополнительному снижению ОХС на 18%, ХС ЛНП – на 19%, ТГ – на 14% (все $p \leq 0,03$). Переносимость лечения была хорошей [52].

Эзетимиб находит новую точку применения. Это – лечение больных с тяжелой ГХС, требующих для коррекции регулярного афереза ЛНП в сочетании с симвастатином. Добавление этим больным 10 мг эзетимиба позволяло снизить преаферезный уровень ХС ЛНП на 16% ($p < 0,001$), постаферезный – на 14% по сравнению с плацебо. Такой эффект сопровождался снижением объема плазмы, проходящего через аферезные колонки на 150 мл ($p < 0,05$) [16].

Представлены данные о проспективном лечении эзетимибом 200 больных с семейной ГХС, у которых нельзя было достичь целевого уровня ХС ЛНП < 3 ммоль/л (116 мг/дл) [51]. У 22% этих больных имела место непереносимость любых статинов.

Монотерапия эзетимибом снизила содержание ХС ЛНП на 7%, апо В – на 11%. Особо выраженное действие наблюдалось у больных с плохим терапевтическим эффектом на статины. Число лиц, достигших целевого уровня ХС ЛНП, увеличилось в этой подгруппе на 13%. Отсутствовали достоверные изменения со стороны КФК или резистентности к инсулину.

Влияние эзетимиба на ситостеролемию.

К сожалению, клиницисты мало знакомы с физиологией ситостеролов. Между тем, их роль в атерогенезе может быть как положительной, так и отрицательной. В ряде случаев (особенно при дефекте генов АТФ – ABCG 5 и 8 (в русском переводе: аденозин-трифосфат связывающий касетный транспортер; проще – переносчик одного из белков АТФ) наблюдается гиперситостеролемия. Чем больше ситостеролов выделяется из кишечника и чем меньше их концентрация в крови, тем лучше для предотвращения атерогенеза [49]. При гиперситостеролемии вследствие мутации гена ABCG 5 или 8, с одной стороны, происходит гиперabsорбция пищевых стеролов; вместо того чтобы, находясь в кишечнике, связывать и выводить ХС из организма, стеролы включаются в процесс его синтеза. С другой стороны снижается экскреция печенью растительных стеролов и, что особенно важно – ХС. Все это ведет к выраженному увеличению концентрации сито- и кампестеролов в крови и в тканях, ГХС и преждевременному атеросклерозу венечных и других артерий [50]. Под наблюдением [46] находились 37 больных с этой редкой болезнью. В рандомизированном, двойном слепом исследовании этих больных лечили либо Эзетролом, либо плацебо в течение 8 недель. Под влиянием Эзетрола концентрация ситостерола в крови снизилась на 21% ($p < 0,001$), кампестерола – на 24% ($p < 0,001$); произошло снижение суммы стеролов и атерогенного апо В. Таким образом, было показано, что у человека Эзетрол ингибирует не только всасывание ХС, но и растительных стеролов. С другой стороны Эзетрол оказался эффективным при наследственном заболевании, приводящем к развитию атеросклероза и ИБС.

Изучалось влияние аторвастатина и Эзетрола на уровни нехолестериновых стеролов – растительных фитостеролов и кампестеролов [1]. Известно, что гиперситостеролемия способствует раннему развитию атеросклероза и ИБС и поэтому требует коррекции. В исследовании немецких авторов приняли участие 399 больных с ГЛП, рандомизированных в группы плацебо, Эзетрол (10 мг), аторвастатин (10-80 мг) и Эзетрол (10 мг/сут.) + аторвастатин (10-80 мг/сут.). Срок наблюдения – 12 недель. Результаты исследования оказались несколько неожиданными. При монотерапии Эзетрол снижал уровень нехоло-

стериновых стеролов на 53,8% ($p < 0,05$) и увеличивал фракцию лато- и десмостеролов, являющихся предшественниками синтеза ХС. Аторвастатин, напротив, достоверно увеличивал абсорбцию нехолестериновых стеролов и снижал уровни лато- и десмостерола более чем в 2 раза, а комбинированное лечение уменьшало содержание всех названных стеролов на 49-62%. Это исследование обнаружило два неизвестных ранее факта, имеющих, по крайней мере теоретически, отрицательное отношение к ДЛП и ИБС. Со стороны аторвастатина выявлено повышение ситостеролемии, со стороны Эзетрола – нежелательное увеличение концентрации предшественников синтеза ХС. При сочетании применении этих двух препаратов полностью нивелировались их потенциально отрицательные эффекты и усиливались антиатерогенные, что, бесспорно, служит стимулом к назначению комбинированного лечения Эзетролом со статинами.

Недавно завершилось многоцентровое, контролируемое, двойное слепое исследование, имеющее целью сравнить монотерапию аторвастатином с комбинированным применением симвастатина, дозы которого возрастали каждые 6 недель [2]. Изучались больные ИБС или лица с 2 ФР, имеющие 20% сердечный риск по Фремингемской шкале риска и с уровнем ХС ЛНП > 130 мг/дл; лица без ИБС, но с 2 ФР, с коронарным риском $< 20\%$ и с ГХС – ЛНП > 160 мг/дл; лица без ИБС или ее эквивалентов, но с ХС ЛНП > 190 мг/дл. Среди 1901 кандидата, подходящего для включения в исследование, были отобраны 788 человек, отвечающих всем требованиям протокола исследования. Больные были поровну (по 263 человека) рандомизированы в 3 группы. Первая группа получала аторвастатин в начальной дозе 10 мг/сут. Каждые 6 недель дозы возрастали в следующей последовательности: 10 - 20 - 40 - 80 мг/сут. Вторая группа получала симвастатин по следующей схеме: 10, 20, 40, 80 мг/сут. + эзетимиб в дозе 10 мг/сут. постоянно; третья группа также использовала симвастатин по схеме: 20 - 40 - 80 мг/сут. по указанным выше срокам + 10 мг/сут. эзетимиб постоянно. Уделялось большое внимание учету побочных клинических и биохимических эффектов. Липидные, аполипотеиновые показатели, а также коэффициент атерогенности апо В/апо А1 во всех группах исходно были одинаковыми ($p > 0,1$).

На всех сроках наблюдения при комбинации симвастатина с эзетимибом снижение уровня ХС ЛНП было достоверно больше, чем при соответствующих дозах аторвастатина в виде монотерапии. Аналогичная картина наблюдалась и со стороны апо В. Повышение содержания ХС ЛВП и апо А1 было большим при лечении симвастатином + эзетимибом. Отсутствовали различия между группами по динамике ТГ. Таким образом, установлено, что при одинаковых дозах симва-и аторвастатина добавление к симвастатину 10 мг эзетимиба у лиц с ГХС и

высокими ФРИБС дает достоверно превосходящий эффект по нормализации липидных нарушений.

Биохимические отклонения, указывающие на нежелательные побочные действия препаратов, во всех группах были одинаковы и встречались в единичных случаях.

Проведено сложное исследование 224 больных СД-2 [15]. Больные стабильно получали лечение тиазолидиндионами в течение не менее 3 месяцев и имели содержание ХС ЛНП в крови $> 2,6$ ммоль/л. После дополнительного назначения им в течение 6 недель 20 мг симвастатина больные рандомизированно получали либо 10 мг эзетимиба, либо еще 20 мг симвастатина в течение 6 месяцев. Перед рандомизацией пациенты стратифицировались по получаемым ими препаратам и дозам тиазолидиндионов: ниоглитазон в дозах 15-30 мг/сут. vs 45 мг/сут. и розиглитазон в дозах 2-4 мг/сут. vs 8 мг/сут. При добавлении к лечению эзетимиба наблюдали снижение ХС ЛНП на 20,8%, при удвоении дозы симвастатина – на 0,3%. Комбинация эзетимиб + симвастатин в достоверно большей степени снижала концентрацию ХС не ЛВП (ХС в атерогенных липопротеинах) ($p < 0,001$) по сравнению с симвастатином 40 мг. Не было выявлено дополнительного достоверного влияния этих препаратов на ХС ЛНП и ТГ. Переносимость обоих медикаментов была одинаково хорошей.

Таким образом, установлено, что двойное воздействие на уровень ХС ЛНП с помощью 20 мг симвастатина и 10 мг эзетимиба при СД-2, отличающегося большим риском развития атеросклероза и ИБС, дает более выраженный гипополипидемический эффект, чем максимальная доза статина. Показано что сочетание у больных СД-2 тиазолидиндионов, статина и эзетимиба является безопасным.

Социально-экономическое значение комбинированного (эзетимиб + статин) лечения.

Установлено, что добавление эзетимиба к статинам снижает пятилетний коронарный риск дополнительно к эффекту статинов на 13,7% [9].

По специальным расчетам, произведенным для популяций Германии, Испании и Норвегии стоимость продления жизни на 1 год для больных ИБС обходится < 18000 €/год, для больных СД-2 – < 26000 €/год при комбинированном применении эзетимиба и начальной дозы статина vs 48000 €/год при титровании монотерапии статином до целевого значения ХС ЛНП [7].

Заключение

Несмотря на увеличивающуюся гипополипидемическую эффективность все новых и новых статинов, для достижения целевых уровней ХС прихо-

дится уповать на максимальные дозы препаратов, а иногда и на сочетание их с фибратами. Повышение дозы, и сочетание статинов с фибратами кроме значительного повышения стоимости лечения весьма чревато возможностью развития серьезных осложнений, особенно рабдомиолиза. Недавний эксцесс с отзывом с рынка церивастатина является более чем впечатляющим. Тем не менее, даже при этих условиях в практической медицине большинства стран удается добиться достижения целевых уровней липидов не более чем в 30% случаев на первом году лечения [17].

Эзетимиб и статины не имеют общих точек приложения, на концентрацию ХС плазмы крови они влияют с разных сторон. Применение комбинации эзетимиба и разных статинов, представленное в данном обзоре, давало практически одинаковый результат – с меньшими затратами средств на эзетимибе и статинах во всех исследованиях достигался более значительный гиполипидемический результат без увеличения частоты побочных явлений. Видный

знарок в области терапии атеросклероза Shepherd J 2004 [47] пишет в этой связи: «... результаты этих исследований (сочетание эзетимиба с различными статинами) во всех случаях указывают на достойное похвалы дополнительное улучшение влияния на ЛНП, ЛВП и ТГ. И при всем этом, преимущества в лечении достигаются без компромиссов в отношении безопасности».

Компании Мерк Шарп и Доум Идея, Инк., Швейцария и Шеринг-Плау, США произвели и поставляют на фармрынок некоторых стран таблетки Инегу (Инеджи), содержащие одновременно симвастатин (10 мг) и эзетимиб (10 мг).

Ожидается, что эта комбинация намного увеличит гиполипидемическую эффективность Зокора® и вместо 35% уменьшения содержания ХС ЛНП приведет к снижению на 52% [39]. Не уступая в эффективности статинам в максимальной дозе, для достижения целей вторичной профилактики ИБС она обойдется значительно дешевле [7].

Литература

1. Assmann G, Kannenberg F, Weng W, et al. Effects of Esetimibe, Atorvastatin, and Ezetimibe-Atorvastatin on Non-cholesterol Sterols 2004. MSD, Schering-Plough.
2. Ballantyne CM, Blazing MA, King TR, et al. Efficacy and Safety of Ezetimibe Co-Administered With Atorvastatin in Adults With Hypercholesterolaemia. Am J Cardiol 2004; 93: 1487-94.
3. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolaemia. A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. Circulation 2003; 107: 2409-15.
4. Bauer KS, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. Clin Pharmacol Ther 2001; 69: 5.
5. Bays HE, Moore PB, Dreihobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolaemia: pooled analysis of two phase II studies. Clin Ther 2001; 23: 1209-30.
6. Bays HE, Ose L, Fraser N, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe-simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. Clin Ther 2004; 26(11): 1758-73.
7. Cook JR, Yin D, Alemao E, et al. Cost-effectiveness of ezetimibe coadministration in statin-treated patients not at cholesterol goal: application to Germany, Spain and Norway. Pharmacoeconomics 2004; 3: 49-61.
8. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with primary hypercholesterolaemia. JACC 2002; 40(12): 2125-34.
9. Davies GM, Cook JR, Erbey J, et al. Projected coronary heart disease risk benefit with ezetimibe. Atherosclerosis 2005; 179(2): 375-8.
10. Davis HR, Compton DS, Hoos L, Tetzloff G. Ezetimibe, a Potent Cholesterol Absorption Inhibitor, Inhibits the Development of Atherosclerosis in ApoE Knockout Mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 2032-8.
11. Ezzet F, Wexler D, Statkevich P, et al. The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. J Clin Pharmacol 2001; 41(9): 943-9.
12. Farnier M, Freeman MW, Macdonell G, et al. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. Eur Heart J 2005; 26(9): 897-905.
13. Feldman T, Koren M, Insull WJr, et al. Treatment of High Risk Patients with Ezetimibe Plus Simvastatin Coadministration Versus Simvastatin Alone to Attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals. Am J Cardiol 2004; 93: 1481-6.
14. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. Circulation 2002; 105(21): 2469-75.
15. Gaudiani LM, Lewin A, Meneghini L, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin in triazolinedione-treated type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2005; 7(1): 88-97.
16. Geiss HC, Otto C, Hundwiesner E, Parhofer KG. Effects of ezetimibe on plasma lipoproteins in severely hypercholesterolemic patients treated with regular LDL-apheresis and statins. Atherosclerosis 2005; 180(1): 107-12.
17. Goettsch WG, Yin DD, Alemao E, et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolemia: the REALITY-PHARMO study. Current Medical Research and Opinion 2004; 20(7): 1025-33.
18. Harris M, Davis W, Brown WV. Ezetimibe. Drugs Today (Bare) 2003; 39(4): 229-47.
19. van Heek M, Farley C, Compton DS, et al. Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. Br J Pharmacol 2001; 134(2): 409-17.
20. van Heek M, Austin TM, Farley C, et al. Ezetimibe, a Potent Cholesterol Absorption Inhibitor, Normalizes Combined Dyslipidemia in Obese Hyperinsulinemic Harmsters. Diabetes 2001; 50: 1330-5, by the American Diabetes Association, Inc.

21. van Heek M, Compton DS, Davis HR. The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 2001; 415(1): 79-84.
22. van Heek M, France CF, Compton DS, et al. In Vivo Metabolism-Based Discovery of a Potent Cholesterol Absorption Inhibitor, SCH58235, in the Rat and Rhesus Monkey through the Identification of the Active Metabolites of SCH484&bT. *Pharmacology* 1997; 283(1): 157-63.
23. van Heek M, Farley C, Compton D, et al. The potent cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, is glucuronidated in the intestine, localizes to the intestine, and circulates enterohepatically. *Atherosclerosis* 2000; 151-5.
24. Karpe F, Boquist S, Tang R, et al. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2001; 42(1): 17-21.
25. Keung ASF, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics of oral contraceptives. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 5.
26. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beau A, et al.; Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57(5): 363-8.
27. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al.; Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24(8): 729-41.
28. Kosoglou T, Statkevich P, Meyer I, et al. Effects of ezetimibe on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lovastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(6): 955-65.
29. Kosoglou T, Statkevich P, Bauer KS, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of digoxin. *AAPS Pharma Sci* 2001; 3: 3.
30. Kosoglou T, Statkevich P, Fruchart JC, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction between fenofibrate and ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2004; 8: 1197-207.
31. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 2003; 91(4): 418-24.
32. Kramer W, Girbig F, Corsiero D, et al. Aminopeptidase N (CD 13) is a molecular target of the cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in the enterocyte brush border membrane. *J Biol Chem* 2005; 280(2): 1306-20.
33. Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99(22): 2858-60.
34. Lipka L, Ballantyne C, Sager P, et al. Evaluation of the Long-Term Safety and Tolerability Profile of Ezetimibe Plus Atorvastatin Coadministration Therapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia 2003. MSD, Schering-Plough.
35. Lipka L, Sager P, Capece R, et al. Effects of Ezetimibe Coadministered with Simvastatin on C-Reactive Protein in a Large Cohort of Hypercholesterolemic Patients 2003. MSD, Schering-Plough.
36. Masana L, Mata P, Gagne C, et al. Long-term safety and, tolerability profiles and lipid-modifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin Ther* 2005; 27(2): 174-84.
37. Mata P, Roth E, Masana L, et al. Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy: Incremental Reductions in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Are Independent of Statin Efficacy. Schering-Plough 2003.
38. Melani L, Mills R, Hassman D, et al., for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 711-28.
39. Meng CQ. Ezetimibe (Schering-Plough). *Curr Opin Investing Drugs* 2001; 2(3): 389-92.
40. Ose L, Bays HE, Eraser N, et al. Ezetimibe/Simvastatin Therapy Is More Effective Than Simvastatin Alone at Reducing Remnant-Like Particle Cholesterol. MSD, Schering-Plough.
41. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, et al. Disposition of the Selective Cholesterol Absorption Inhibitor Ezetimibe in Healthy Male Subjects. *Drug Metabol Dispos* 2002; 30(4): 430-7.
42. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, et al. A community-based randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(5): 585-6.
43. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, Pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839-44.
44. Sager PT, Melani L, Lipka L, et al.; Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92(12): 1414-8.
45. Sager PT, Capece R, Lipka L, et al.; Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministration with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179(2): 361-7.
46. Salen G, von Bergmann K, Lutjohann D, et al.; Multicenter Sitosterolemia Study Group. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. *Circulation* 2004; 109(8): 966-71.
47. Shepherd J. Combined lipid lowering drug therapy for the effective treatment of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 685-9.
48. Statkevich P, Reyderman L, Kosoglou T, et al. Ezetimibe does not affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glipizide. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 67-9.
49. Sudhop T, Lutjohann. Sterol-transporters: targets of natural sterols and new lipid lowering drugs. *Pharmacol Ther* 2005; 105(3): 333-41.
50. Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(3): 233-40.
51. Wierzbicki AS, Doherty E, Lumb PJ, et al. Efficacy of ezetimibe in patients with statin-resistant and statin-intolerant familial hyperlipidaemias. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3): 333-8.
52. Xydakis AM, Guyton JR, Chiou P, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe add-on therapy to a bile acid resin-based regimen for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94(6): 795-7.
53. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, et al. The effect of gender on the pharmacokinetics of SCH58235, a cholesterol absorption inhibitor. *AAPS Pharm Sci* 1999; 1: S-24.
54. Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979; 60(3): 473-85.
55. Zhu Y, Statkevich P, Kosoglou T, et al. Effect of ezetimibe (SCH 58235) on the activity of drug metabolizing enzymes in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 152.

Поступила 15/06-2005

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в кардиологии

Н.В. Перова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава. Москва, Россия

Omega-3 polyunsaturated fatty acids in cardiology

N.V. Perova

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Длинноцепочечные ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) –эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) обладают рядом важных биологических эффектов, которые могут быть использованы в кардиологии. Потребление длинноцепочечных ω -3 ПНЖК в дозах 3-4 г/сут. и выше приводит к снижению гипертриглицеридемии, тромбогенеза, воспалительных и иммунных процессов, тонуса сосудов. Свободные ЭПК и ДГК являются структурными компонентами клеточных мембран; они модифицируют – ингибируют функции трансмембранных ионных каналов, оказывая антиаритмогенное действие, повышая вариабельность сердечного ритма. В исследовании GISSI – Prevenzione trial у пациентов, принимающих ω -3 ПНЖК, суммарный показатель, включающий смертность от всех причин, а также несмертельные инфаркты миокарда (ИМ) и инсульты (МИ), оказался ниже, чем в группе плацебо на 15-16% ($P=0,02$), а риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний плюс несмертельные ИМ и МИ ниже, чем в группе плацебо на 20-21% ($P=0,006$). Наибольшим было уменьшение риска внезапной смерти – 45% ($P=0,0006$), которое проявлялось уже через 4 месяца лечения.

Ключевые слова: омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эйкозапентаеновая кислота, докозагексаеновая кислота, Омакор.

Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA): eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) - have some important biological effects that can be used in cardiology. Long-chain omega-3 PUFA intake, in the dose of 3-4 g/d and more, decrease hypertriglyceridemia, thrombogenesis, inflammatory and immune processes, and vascular tonus. Free EPA and DHA act as structural components of cell membranes; they modify –inhibit trans-membrane ion channels; demonstrate antiarrhythmic effects; increase heart rate variability. In GISSI-Prevenzione study, among patients taking omega-3 PUFA, the incidence of combined end-point (total mortality, nonfatal myocardial infarction (MI), and stroke (S)) was lower than that in placebo group, by 15-16% ($P=0.02$). Cardiovascular death risk, plus nonfatal MI and S risk, was also lower, comparing to placebo group (-20-21%; $P=0.006$). The risk reduction was maximal (-45%; $P=0.0006$) for sudden death; its risk was decreased as early as after 4 months of treatment.

Key words: Omega-3 polyunsaturated fatty acids, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, Omacor.

Обычно в организме человека жирные кислоты (ЖК) состоят из цепи углеродных атомов (С) в количестве ≥ 16 . Они могут находиться в свободном состоянии – малые количества в клетках и тканях, в плазме крови в комплексе с альбумином, или входить в состав липидов (Л): триглицеридов (ТГ), фосфолипидов (ФЛ), эфиров холестерина (ЭХС), образуя эфирную связь с их спиртовыми группами.

Эти Л выполняют в организме жизненно важные функции: ТГ являются самым богатым источником энергии, а в жировой ткани – формой запаса и хранения энергии; ФЛ – основной компонент всех клеточных мембран; ЭХС – форма запаса в клетках ХС. Свободный ХС при необходимости освобождается из ЭХС, входит в состав клеточных мембран, используется для синтеза стероидных гормонов,

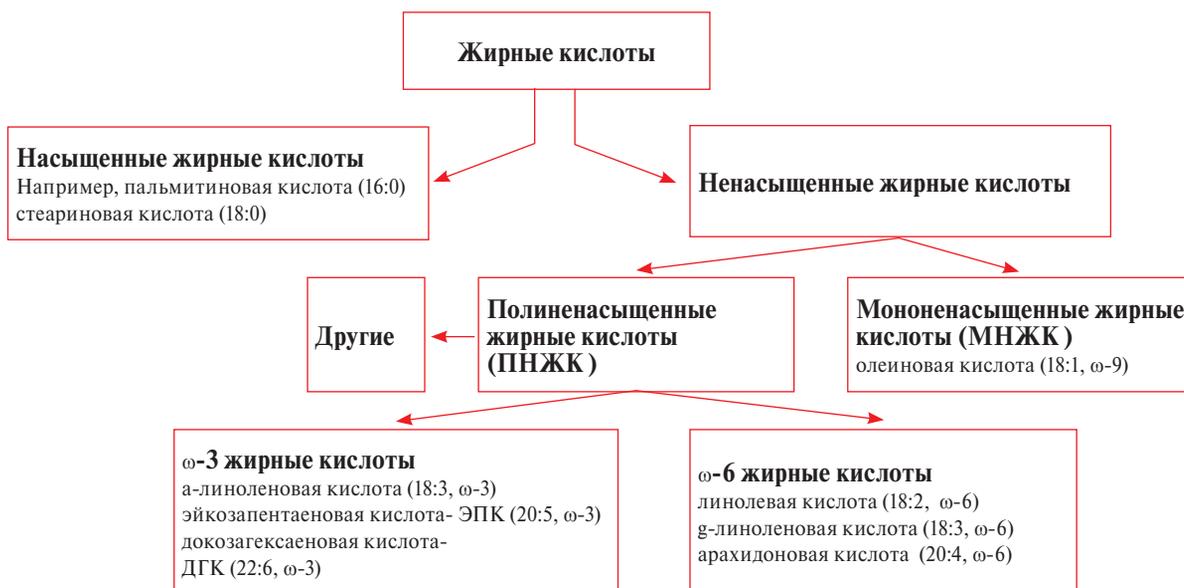


Рис. 2 Виды жирных кислот

желчных кислот. Транспорт Л в водных средах организма, прежде всего в плазме крови, осуществляется белково-липидными комплексами – липопротеидами (ЛП): хиломикроны (ХМ) осуществляют транспорт экзогенных Л, которые абсорбировались энтероцитами из кишечника; липопротеиды низкой и очень низкой плотности (ЛНП и ЛОНП) транспортируют эндогенные Л: ЛНП преимущественно ЭХС, ЛОНП – в основном ТГ из печени в периферические ткани; липопротеиды высокой плотности (ЛВП) транспортируют ХС, преимущественно в форме ЭХС, из тканей в печень, где ХС катаболизирует до желчных кислот. Свойства и участие в метаболизме указанных Л и ЛП во многом зависят от структуры и качеств входящих в их состав ЖК.

На рисунке 1 отражены основные представители каждого вида ЖК. В насыщенных ЖК (НЖК) все атомы углерода соединены одинарными ковалентными связями, остальные 2 связи замещены атомами водорода; мононенасыщенные ЖК (МНЖК) имеют одну двойную связь, а полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) несколько двойных связей. ПНЖК различаются по месту расположения первой двойной связи от концевой метильной группы и обозначаются как ω-3 или n-3 (двойная связь у 3-го атома углерода) и как ω-6 или n-6 (двойная связь у 6-го атома углерода).

Внимание исследователей к жирнокислотному составу потребляемого с пищей жира было впервые привлечено в середине 70-х годов прошлого века, когда в эпидемиологических исследованиях была показана низкая распространенность заболеваний, связанных с атеросклерозом, у эскимосов Гренландии и в 10 раз меньшая их смертность от инфаркта миокарда (ИМ), чем у жителей Дании и Северной Америки, несмотря на то, что потребление жира и ХС у всех этих популяций было одинаково высоким

[1]. Разница была в составе ЖК [2]. У датчан потребление НЖК и ω-6 ПНЖК было в 2 раза выше, чем у эскимосов. Эскимосы потребляли в 5-10 раз больше длинноцепочечных ω-3 ПНЖК: эйкозапентаеновой (ЭПК: C20:5 ω-3) и докозагексаеновой (ДГК; C22:6 ω-3) (рисунок 2). Этими ПНЖК богат планктон, которым питаются рыбы, а те являются кормом морских животных – основным продуктом питания эскимосов. Дальнейшие экспериментальные и клинические исследования подтвердили потенциально антиатерогенный эффект ω-3 ПНЖК [3].

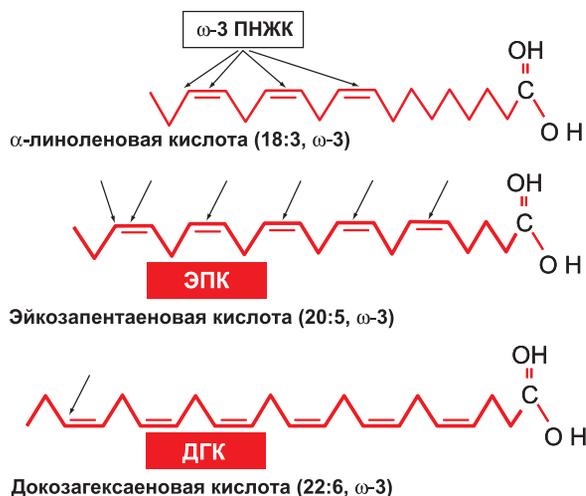


Рис. 3 Химический состав ω-3 ПНЖК

Ряд ПНЖК не могут быть синтезированы в организме человека. Основная ω-6 ПНЖК растительных жиров (подсолнечного, кукурузного, соевого масел) – линолевая кислота (C18:2 ω-6) является незаменимой. В организме человека она подвергается пролонгации (удлинению) и десатурации (уменьшению количества насыщенных связей)



Рис. 3 Конкуренция ЭПК с АК в образовании простагландинов и лейкотриенов

с образованием арахидоновой кислоты (АК; С20:4 ω-6). АК с участием ферментов циклооксигеназы и 5-липоксигеназы дает начало образованию тромбоксана А₂ (ТХ А₂), простагландинов (PGI₂, PGD₂, PGE₂, PGF₂) и лейкотриенов серии 4, которые играют важную биологическую роль регуляторов тромбообразования и воспаления, усугубляя эти процессы (рисунок 3).

Другой незаменимой для организма человека ПНЖК является α-линоленовая кислота (С18:3 ω-3). Она образуется в зеленых листьях и водорослях из линолевой кислоты (С18:2 ω-6). Такие растительные жиры, как льняное, рапсовое, соевое масла содержат значительные количества α-линоленовой кислоты. В организме животных и человека α-линоленовая кислота (С18:3 ω-3) может превращаться в длинноцепочечные ω-3 ПНЖК: ЭПК (С20:5 ω-3) и ДГК (С22:6 ω-3), большая роль которых в регуляции уровня Л, тромбообразовании, вазодилатации, воспаления хорошо известна. ЭПК и ДГК содержатся в большом количестве в планктоне и, соответственно, в рыбе и мясе морских животных, питающихся зоопланктоном и рыбой. Некоторые наземные растения: мхи, лишайники (ягель) и папоротники содержат ω-3 ПНЖК, включая ЭПК и ДГК; эти длинноцепочечные ЖК содержатся и в мясе диких животных, поедающих такие растения [4]. Синтез длинноцепочечных ω-3 ПНЖК у человека происходит очень медленно [4], а при старении и некоторых болезнях полностью теряется способность синтезировать ЭПК и ДГК из α-линоленовой кислоты (С18:3 ω-3), потребляемой с пищей. Необходимо учитывать, что ω-3 и ω-6 ПНЖК конкурируют в реакциях за ферменты: десатуразы и элонгазы [5]. Поэтому значительное количество ω-6 ПНЖК, потребляемых с растительными маслами, нарушает образование ЭПК и ДПК из α-линоленовой кислоты.

Влияние ω-3 ПНЖК на липиды плазмы крови.

В эпидемиологических исследованиях с участием гренландских эскимосов [2] было обнаружено достоверно более низкое содержание ХС ЛНП и более высокий уровень ХС ЛВП, чем у жителей Дании того же пола и возраста. В ряде исследова-

ний, начиная с 1985г [3,6] было показано, что прием рыбьего жира снижает гиперлипидемию преимущественно за счет уровня ТГ и, соответственно, ХС ЛОНП. При исходно высоком содержании ТГ это сопровождается снижением ХС ЛНП, что вполне объяснимо, т.к. ЛОНП являются предшественниками ЛНП.

Несколько механизмов лежат в основе снижения уровней ТГ и ЛОНП в плазме крови. Во-первых, ω-3 ПНЖК, содержащиеся в рыбьем жире, уменьшают синтез в печени ТГ и аполипопротеина (апо) В, что было показано у человека и в эксперименте на перфузируемой печени крыс, а также на изолированных гепатоцитах [3]. Во-вторых, ω-3 ПНЖК увеличивают удаление из кровотока ЛОНП печенью и периферическими тканями; в-третьих, увеличивают экскрецию желчных кислот – продуктов катаболизма ХС с кишечным содержимым [3]. Что касается ЛНП, то в литературе имеются противоречивые данные об эффектах ω-3 ПНЖК рыбьего жира на содержание в плазме крови ХС ЛНП и их основного белка – апо В [3,7,8]. Возможно, это связано как с исходным уровнем ХС ЛОНП, так и с влиянием различных используемых дозировок ω-3 ПНЖК от 4 г до 30 г в рыбьем жире, которого для обеспечения больших доз ω-3 ПНЖК требуется значительное количество, что увеличивает потребление общего жира.

Влияние ω-3 ПНЖК на метаболизм и функцию эйкозаноидов и лейкотриенов. При потреблении ω-3 ЭПК и ДГК они конкурируют с АК в ряде метаболических превращений эйкозаноидов (рисунок 3) [9]:

- ингибируют синтез АК из линолевой кислоты;
- конкурируют с АК за замещение молекулы ПНЖК во 2 позиции ФЛ клеточных мембран;
- конкурируют с АК как субстрат реакции с участием фермента циклооксигеназы, ингибируя продукцию тромбоцитами тромбогенного ТХ А₂, а вместо него продуцируется физиологически неактивный ТХ А₃; это способствует меньшей агрегации тромбоцитов;
- в эндотелиальных клетках не снижается продукция простаглана – простагландин I₂

(PGI₂), способствующего вазодилатации, но в дополнение к нему из ЭПК синтезируется PGI₃, который также содействует вазодилатации. Результатом изменения баланса между АК и ω-3 ПНЖК в сторону ЭПК и ДГК является увеличение вазодилатации и уменьшение агрегации тромбоцитов.

Превращения ω-3 ПНЖК с участием 5-липоксигеназы вшиваются в состав другого класса эйкозаноидов, лейкотриенов — модуляторов воспаления. АК в составе ФЛ клеточных мембран является предшественником лейкотриенов серии 4, которые служат мощными хемоаттрактантами циркулирующих в кровотоке лейкоцитов и моноцитов. Лейкотриены серии 4 в сосудистой стенке способствуют воспалительным и иммунным реакциям. ЭПК вытесняет АК из ФЛ клеточных мембран сосудистой стенки и ингибирует продукцию лейкотриена В4. Из ЭПК образуется небольшое количество лейкотриена В5, который менее активен, чем В4, и конкурирует с ним за связывание с рецепторами, приводя таким образом к противовоспалительному эффекту [3].

Описан ряд других антиатеротромбогенных эффектов ω-3 ПНЖК [3]:

- увеличение фибринолитической активности вследствие повышения уровня тканевого активатора плазминогена и снижения активности его ингибитора;
- умеренное снижение артериального давления при мягкой артериальной гипертензии;
- снижение вазоспастического ответа на действие катехоламинов и, возможно, ангиотензина;
- увеличение эндотелий-зависимой релаксации коронарных артерий в ответ на действие брадикинина, серотонина, аденозин дифосфата и тромбина.

В литературе накоплены данные, позволяющие считать, что ЭПК и ДГК, входящие в структуру ФЛ клеточных мембран, влияют на биофизические свойства мембран, изменяют их проницаемость и модифицируют функции мембранно-связанных белков — рецепторов, транспортных белков и ферментов, посредством изменения микроокружения действия этих белков. Однако более поздние исследования [10] показали, что свободные, т.е. не связанные в структуре ФЛ, ЭПК и ДГК, расположенные в непосредственной близости к белкам клеточных мембран, могут изменять их функцию, например, структуру и функцию ионных каналов.

В конце 80-х годов прошлого века в экспериментах на крысах, которым накладывалась лигатура на коронарную артерию с целью вызвать ИМ, было отмечено, что у тех крыс, которые потребляли с кормом рыбий жир, была достоверно снижена частота вентрикулярных аритмий и смертей по сравнению с животными, получавшими насыщенные жиры [3].

В ряде исследований, проведенных на случайных выборках популяций населения различных регионов мира в конце 80-90-х годов прошлого века, было продемонстрировано, что повышенное потребление рыбы сопряжено с более низкой смертностью от коронарной болезни сердца (КБС) и острых эпизодов цереброваскулярной болезни. Было показано, что потребление, как минимум, 35 г рыбы в день сопряжено с 50% снижением смертности от КБС [3,11]. Повышенное потребление рыбы снижает общую смертность от всех причин. Однако существовали разные точки зрения на то, действительно ли длинноцепочечные ω-3 ПНЖК — ЭПК и ДГК, имеют решающее значение в снижении смертности при повышенном потреблении рыбы.

При использовании ω-3 ПНЖК в кардиологии для коррекции различных атерогенных и тромбогенных нарушений встает вопрос об их источниках и дозировках. При использовании рыбьего жира в качестве источника ЭПК и ДГК надо учитывать, что рыбий жир помимо ЭПК и ДГК содержит много ω-6 ПНЖК, которые могут конкурировать с ω-3 ПНЖК в метаболических реакциях и значительно нивелировать положительные эффекты последних. В исследованиях на группах людей было обнаружено, что длительное потребление малых доз ω-3 ПНЖК (0,5-3,0 г/сут) оказывает действие, близкое к таковому при коротких курсах приема их высоких доз (> 4 г/сут) [9,12].

Капсулированные формы рыбьего жира, имеющиеся в аптечной продаже, содержат в 1 мл от 0,3 до 0,5 г ω-3 ПНЖК. Пищевые добавки из масла печени трески содержат около 20% ω-3 ПНЖК. Но в них содержатся значительные количества витаминов А и Д, поэтому число принимаемых в день капсул с такими добавками следует ограничить, чтобы избежать передозировки этих витаминов.

Потребление большого количества капсул с рыбьим жиром, чтобы добиться приема требуемых количеств ω-3 ПНЖК, увеличивает общее количество потребляемых жиров, особенно полиненасыщенных. А все ПНЖК подвержены процессу перекисления, и при недостатке естественных антиоксидантов это ведет к образованию свободных радикалов со сдвигами в сторону повышения атерогенности и канцерогенеза. Поэтому необходимым является наличие в препаратах, содержащих ПНЖК, антиоксидантов в физиологических дозах. В естественных условиях такими антиоксидантами служат витамины Е и С, которые содержатся в рыбе и морепродуктах. В длительных — 25-летних наблюдениях за большими контингентами людей, потреблявших в пищу повышенные количества рыбы, не наблюдалось роста заболеваемости или смертности от онкологических заболеваний при снижении смертности от КБС [13]. Соответствующие этому результаты были получены в экспериментах на животных.

Омакор® –концентрированный препарат высокоочищенных ω-3 ПНЖК с высоким содержанием ЭПК и ДГК

Омакор® (Солвей Фарма, Германия) – первый и единственный в мире препарат, содержащий в 1-граммовой капсуле 90% высокоочищенных и концентрированных ω-3 ПНЖК. Почти все ПНЖК Омакора® (84%) представлены ЭПК и ДГК. Ранее полученные данные о влиянии ω-3 ПНЖК на биологические регуляторы сердечно-сосудистой системы дали основания провести многоцентровое, открытое, рандомизированное, контролируемое исследование влияния препарата Омакор® на общую смертность и внезапную смерть (ВС) у пациентов, перенесших сравнительно недавно (≤ 3 месяца назад) острый ИМ: GISSI-Prevenzione trial (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopzavvivenza nell' Infarto miocardico Prevenzione) [14,15]. Пациенты принимали также медикаментозное лечение, стандартное для больных, перенесших ИМ. Им была рекомендована диета Средиземноморского типа с высоким содержанием фруктов, рыбы, клетчатки и с относительно низким содержанием насыщенных жиров [14].

Общее количество включенных в исследование в 172 центрах составило 11 323 человека. Они были рандомизированы на 4 группы, примерно по 2800 человек в каждой, которые получали, соответственно:

- I-ая – высокоочищенные ω-3 ПНЖК –одна (1г) капсула/сут., включая 84% ЭПК и ДГК (Омакор®);
- II-ая – витамин E (α-токоферол) в дозе 300 мг/сут.;
- III-ья – препарат высокоочищенных ω-3 ПНЖК (Омакор®) + витамин E;
- IV-ая (контрольная) –стандартное лечение после ИМ.

Продолжительность лечения составила в среднем 3,5 года. Стандартное лечение включало антиагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, β-адреноблокаторы, лекарства, снижающие ХС плазмы крови. В начале исследования его использовали 5% участников исследования, к концу – 46% в связи с расширившимся применением в общей практике ингибиторов синтеза ХС – статинов. В исследовании учитывались 2 первичные конечные точки: суммарная смертность от всех причин, несмертельные ИМ и мозговой инсульт (МИ); суммарная смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), несмертельные ИМ и МИ.

Значимое влияние на первичные точки было обнаружено только в группах пациентов, принимавших высокоочищенные ω-3 ПНЖК. В этих двух группах без и в сочетании с витамином E снижение риска смертности от всех причин, несмертельных ИМ и МИ составило 15-16% ($P=0,02$), а снижение риска смертности от ССЗ плюс несмертельные ИМ

и МИ – 20-21% ($P=0,006$) по сравнению с контрольной группой.

Витамин E не оказывал эффекта ни на одну из используемых первичных точек, что согласуется с результатами других крупных исследований: HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) [16], HPS (Heart Protection Study) [17].

Наибольшим было снижение риска ВС – 45% ($P=0,0006$). Достоверное и выраженное снижение риска ВС наблюдалось уже через 4 месяца от начала лечения Омакором® ($P=0,048$). Во время проведения исследования GISSI была выявлена высокая толерантность к препарату высокоочищенных ω-3 ПНЖК. Желудочно-кишечный дискомфорт и тошнота в большинстве случаев были слабо выражены и проходили без вмешательства. К концу исследования из-за побочных эффектов, связанных с приемом препарата ω-3 ПНЖК, выбыли 3,8% пациентов. Количество смертей от неССЗ было сходным в группах, принимавших ω-3 ПНЖК и в контрольной группе.

В ранее проведенном исследовании DART (Diet and Reinfarction Trial) 1989 [18] с участием 2003 мужчин в возрасте < 70 лет с недавно перенесенным ИМ было продемонстрировано, что за 2 года приема ω-3 ПНЖК общая смертность снизилась на 29%. Но наиболее ранним и выраженным было снижение количества ВС, что соответствует результатам GISSI [14,15].

В ряде работ при изучении взаимосвязи между потреблением с пищей ω-3 ПНЖК и ССЗ, проведенных в разных когортах населения, было обнаружено их значимое участие в профилактике ВС [19-21].

В докладе Группы экспертов по внезапной сердечной смерти Европейского Общества кардиологов [22] был опубликован анализ исследований, на основании которого сделано заключение, что среди других лечебных воздействий, используемых после ИМ, наименьший относительный риск ВС –0,70-0,71, достигается при применении блокаторов рецепторов альдостерона, статинов и ω-3 ПНЖК. Из результатов исследования GISSI следовало, что эффективность ω-3 ПНЖК в снижении ВС не зависела от их корректирующего воздействия на уровень Л, т.к. требуемая для гиполипидемического эффекта доза ω-3 ПНЖК ≥ 4 г/сут, не использовалась в исследовании GISSI.

В настоящее время известно, что ω-3 ПНЖК – ЭПК и ДГК, защищают кардиомиоциты от участия в зарождении и распространении желудочковой тахикардии, которая может привести к остановке сердца и ВС. Этот защитный эффект ω-3 ПНЖК зависит от уникальной их способности стабилизировать электрически сократительную функцию миокарда [23], иными словами, ω-3 ПНЖК уменьшают чувствительность миокарда к аритмогенным влияниям на клеточном уровне.

К хорошо изученным эффектам ω-3 ПНЖК

относятся множественные свойства, которые могут быть полезны для вторичной профилактики острых сердечных эпизодов, включая ингибирование продукции TX A_2 и лейкотриена B_4 . Это уменьшает процесс образования тромбов, развитие воспалительного процесса, вовлеченного в разрыв бляшки, экспрессию молекул эндотелиальной адгезии и хемотаксис лейкоцитов [24]. Однако, все эти эффекты ω -3 ПНЖК были связаны с дозами большими, чем использованы в GISSI – Prevenzione trial (1 г/сут.). Именно в этой дозе наблюдался антиаритмогенный эффект ω -3 ПНЖК, вероятно, возникший вследствие снижения склонности к развитию аритмий в пораженном ИМ сердце, что является частой причиной ВС. Многочисленные и углубленные исследования электрофизиологических эффектов ω -3 ПНЖК приводят к заключению, что они имеют специфические антиаритмогенные свойства [10,24,25].

Результаты проведенных исследований позволяют прийти к следующему заключению: антиаритмогенное действие ω -3 ПНЖК проявляют в форме свободных ЖК [10,25]; оно не влияет на размер пораженной ИМ зоны; это действие осуществляется благодаря специфическому ингибированию трансмембранных ионных каналов, другие ЖК таким эффектом не обладают; в основном ω -3 ПНЖК влияют на натриевые каналы, но калиевые и кальциевые каналы могут быть также местом действия ω -3 ПНЖК [10].

Первичный эффект ω -3 ПНЖК на мембранный канал заключается в продлении его инактивированного состояния. А после экспозиции ω -3 ПНЖК с кардиомиоцитом увеличивается порог деполяризации. Возможно, это достигается расположением молекулы ω -3 ПНЖК на ключевом месте, соседствующем с трансмембранным каналом. Предполагается, что ориентация ω -3 ПНЖК в клеточной мембране такова, что отрицательно заряженный карбоксильный конец ее молекулы находится вблизи положительно заряженной области α -субъединицы ионного канала [23]. Участие ФЛ окружения в инактивации ионного канала в клеточной мембране исключается, поскольку в экспериментах *in vivo* было показано, что только очень низкое молярное отношение ω -3 ПНЖК к ФЛ ($<0,01$) ведет к электрической стабилизации мембраны [26]. Другим проявлением действия ω -3 ПНЖК является их влияние на вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Термин ВСР отражает регулярные, повторяющиеся флюктуации на электрокардиограмме, которые могут быть качественно описаны и выражены в известных общепринятых параметрах [27]. Низкая или сниженная ВСР ассоциирована с плохим прогнозом и повышенным риском ВС. Ряд иссле-

дований показал, что парэнтеральное назначение ω -3 ПНЖК положительно повышает ВСР [24]. Это может быть одним из физиологических механизмов снижения ВС при применении ω -3 ПНЖК у больных, недавно перенесших ИМ.

Таким образом, можно заключить, что метаболические эффекты ω -3 ПНЖК в кардиологии зависят от их дозы.

В дозе 2-4 г/сут. длинноцепочечные ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) через модуляцию системы простаноидов и лейкотриенов оказывают положительное действие на тромбогенез, иммунные процессы, воспаление, тонус сосудов; через влияние на синтез ТГ в печени снижают гипертриглицеридемию.

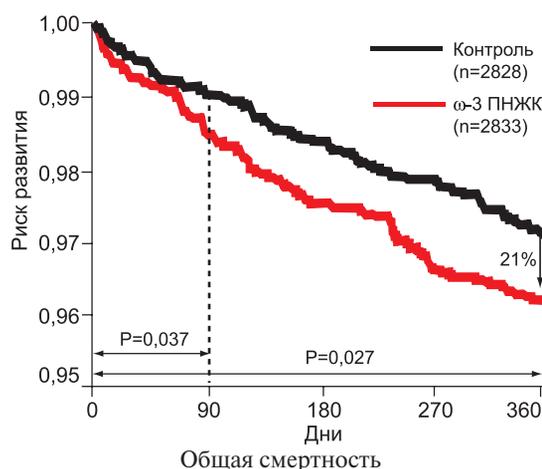


Рис 4 Влияние ω -3 ПНЖК (Омакор®) на общую смертность после перенесенного ИМ (GISSI – Prevenzione Trial, 2002) [15]

Таблица 1

Высоко очищенные ω -3 ПНЖК – Омакор® (1 г/сут.) снижали риск смертности

Причина	Снижение риска смертности
от все причины	на 21%
от ССЗ	на 30%
сердечную смертность	на 35%
коронарную смертность	на 32%
ВС	на 45%

В дозе 1 г/сут. длинноцепочечные ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК) встраиваются в мембраны кардиомиоцитов и через изменение структуры и функций ионных каналов оказывают антиаритмогенное действие, снижая смертность как общую (рисунок 4), так и от ССЗ, и, прежде всего ВС (таблица 1) у больных, перенесших ИМ.

Литература

1. Kromann N, Green A. Epidemiological studies in the Upernavic district Greenland: incidence of some chronic disease 1950-1974. *Acta Med Scand* 1980; 208: 401-6.
2. Dyeberg J, Band HO, Hjerne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Grenland Eskumos. *Am Clin-Nutr* 1975; 28: 958-66.
3. Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med* 1988; 318(9): 549-57.
4. Tinoco J. Dietary requirements and functions of α -linolenic acid in animals. *Prog Lipid Res* 1982; 21: 1-45.
5. Holman RT. Nutritional and metabolic interrelationships between fatty acids. *Fed Proc* 1964; 23: 1062-7.
6. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, et al. Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1210-6.
7. Sullivan DR, Sanders TA, Trayner IM, et al. Paradoxical elevation of LDL apoprotein B levels in hypertriglyceridaemic patients and normal subjects ingesting fish oil. *Atherosclerosis* 1986; 61: 129-34.
8. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.
9. von Schacky C, Fischer S, Weber PC. Long term effects of dietary marine ω -3 fatty acids upon plasma and cellular lipids, platelet function, and eicosanoid formation in humans. *J Clin Invest* 1985; 76: 1626-31.
10. Kang JX, Leaf A. Evidence that free polyunsaturated fatty acids modify Na⁺ channels by directly binding of the channel proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3542-6.
11. Kromhout D, Bosschieter EB, de Lezenne Coulander C. The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease (Zutphen dietary study). *N Engl J Med* 1985; 312: 1205-9.
12. Knapp HR, Reily JA, Alessandrini P, et al. In vivo indexes of platelet and vascular function during fish oil administration in patients with atherosclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 937-42.
13. Shekele RB, Missel LV, Paul O, et al. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 820-4.
14. GISSI – Prevenzione Investigators. Dietary Supplementation with ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI – Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 384: 447-55.
15. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105(16): 1897-902.
16. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 154-60.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 23-33.
18. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DABT). *Lancet* 1989; 8666: 757-61.
19. Hu EB, Bronner L, Willet WC, et al. Fish and ω -3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287(14): 1815-21.
20. Albert CM, Campos H, Stamper MJ, et al. Blood PUFAs and the risk of sudden death. *N Engl J Med* 2002; 346: 1113-8.
21. Siscovick DS, Raghunathan TE, King I, et al. Dietary intake and cell membrane levels of long-chain n-3-polyunsaturated fatty acids and risk of primary cardiac arrest. *JAMA* 1995; 274: 1363-7.
22. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundquist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-450.
23. Rosenberg TH. Fish food to calm the heart. *N Engl J Med* 2002; 346: 1102-3.
24. Rupp H, Verboom C-N, Jäger B. Saving lives post MI: highly purified omega-3 PUFA for prevention of sudden death. *I Clin and Basic Cardiology* 2002; 5: 209-11.
25. Weylandt KH, Kang JX, Leaf A. Polyunsaturated fatty acids exert antiarrhythmic actions as free fatty acids rather than in phospholipids. *Lipids* 1996; 31: 977-82.
26. Pound EM, Kang JX, Leaf A. Partitioning of polyunsaturated fatty acids, which prevent cardiac arrhythmias, into phospholipid cell membrane. *J Lipid Res* 2001; 42: 346-51.
27. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.

Поступила 08/06-2005

Антитромбоцитарная терапия и риск желудочно-кишечных кровотечений

Д.В. Дупляков

Медсанчасть ОАО «АВТОВАЗ», Тольятти, Россия

Antiplatelet treatment and gastro-intestinal hemorrhage risk

D.V. Duplyakov

VAZ Medical Center, Togliatti, Russia

Назначение аспирина для предупреждения сердечно-сосудистых катастроф требует сопоставления риска атеротромбоза с риском геморрагических осложнений. Вероятно, не существует такой минимальной дозы аспирина, которая, с одной стороны, обладала бы антитромбоцитарной активностью, а с другой, была бы безопасна в плане желудочно-кишечных кровотечений.

Результаты крупных, рандомизированных исследований позволяют констатировать хорошую переносимость и меньшее число побочных эффектов клопидогреля. Пациентам группы высокого риска атеротромбоза с непереносимостью аспирина следует назначать клопидогрель как более безопасный препарат. В комбинации с клопидогрелем аспирин рекомендуется использовать в минимальной дозе. Защита желудочно-кишечного тракта ингибиторами протонной помпы и/или эрадикация *Helicobacter pylori* у пациентов, получающих аспирин, активно обсуждаются в литературе, но пока не получили серьезной доказательной базы, что чрезвычайно важно, когда речь идет о пожизненной защите пациента от повторных неблагоприятных атеротромботических событий.

Ключевые слова: антитромбоцитарная терапия, аспирин, клопидогрель, желудочно-кишечные кровотечения

Ratio of atherothrombotic risk and risk of hemorrhage complications should be estimated before aspirin prescription as a component of cardiovascular event prevention. It is unlikely that there exists a daily aspirin dose, possessing antiplatelet efficacy, but without gastro-intestinal (GI) hemorrhage risk.

Data of large-scale randomized trials have demonstrated the benefits of clopidogrel, with fewer adverse effects and better tolerability. According to CAPRIE trial results, clopidogrel should be prescribed to high-risk patients unable to take aspirin. It is recommended to use only minimal effective aspirin doses in combination with clopidogrel.

The strategy of GI protection with proton pump inhibitors and/or *H. pylori* eradication for aspirin-taking patients at high risk of GI bleeding is widely discussed in literature. Up to now, there is little evidence supporting this strategy that is most important for life-long protection against atherothrombotic events.

Keywords: Antiplatelet treatment, aspirin, clopidogrel, gastro-intestinal hemorrhage

При назначении длительной антитромбоцитарной терапии (АТТ) врачу необходимо соотносить возможную пользу подобного лечения, заключающуюся в снижении числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) с вероятностью возникновения новых проблем, вызванных самой АТТ, и в первую

очередь с развитием желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК). Чтобы АТТ была одновременно, эффективной и безопасной, выбирая препарат, следует ответить на следующие вопросы: (1) С какой целью он назначается (первичная или вторичная профилактика)? (2) Имеются ли противопоказания

к его назначению? (3) Какая дозировка является оптимальной? (4) Как минимизировать риск геморрагических осложнений?

Аспирин

Без преувеличения можно утверждать, что аспирин – один из наиболее часто назначаемых препаратов, его регулярно принимают 6-9% популяции [1]. Он имеет показания класса IA для лечения различных форм коронарной болезни [2-5]. Механизм действия аспирина хорошо известен – это необратимая блокада циклооксигеназы (ЦОГ), фермента, без которого не возможен первый этап синтеза тромбоксана А₂ (ТХА₂) из арахидоновой кислоты. Аспирин инактивирует изофермент ЦОГ-1 преимущественно в зрелых мегакариоцитах; т.к. ежедневное обновление пула тромбоцитов составляет ~10%, то однократный прием аспирина способен практически полностью прекращать синтез ТХА₂. В отношении ЦОГ-2-зависимых процессов (боль, воспаление) аспирин проявляет активность в гораздо более высоких (в 100-200 раз) дозах из-за меньшей чувствительности этого изофермента к аспирину, а также способности его ресинтеза [6-7].

По рекомендации Американской Коллегии Врачей-Специалистов по Заболеваниям Грудной Клетки (АССР), назначая аспирин с целью предупреждения сосудистой катастрофы, необходимо сопоставить абсолютный атеротромботический риск пациента с его персональным риском геморрагических осложнений (таблица 1) [8]. И если пациент имеет низкий (<1% в год) риск ССО, то риск геморрагических проблем значительно превышает пользу профилактического назначения аспирина. С другой стороны, если риск ССО >3% в год, профилактическое назначение аспирина практически всегда перевешивает риск возможных геморрагических осложнений. Графическая иллюстрация вышесказанного представлена на рисунке 1. Чем выше риск ССО, тем нагляднее профилактическая польза аспирина.

По этой причине целесообразность первичной профилактики аспирином пока доказана не для всех категорий лиц [9, 10]. При мета-анализе 4 рандомизированных исследований: US physicians, UK doctors study, HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), ТРТ(Thrombosis Prevention Trial), отмечено, что назначение аспирина, при отсутствии противопоказаний к нему, безопасно и имеет смысл при наличии риска ССО >1,5%/год [11]. Если этот риск составляет 1%/год, то назначение аспирина безопасно, но низкоэффективно. Оно становится небезопасным, если риск ССО пациента ≤ 0,5%/год [11]. В работе подчеркивается, что результаты мета-анализа нельзя распространять на всю популяцию из-за низкого числа женщин в анализируемых исследованиях, а также включения в них только пациентов с контролируемой артериальной гипертензией (АГ).

Таблица 1

Соотношение польза/риск
антитромбоцитарной профилактики
аспирином [8]

Состояние	Польза*	Риск**
Мужчины, имеющие факторы риска	1-2	1-2
АГ	1-2	1-2
ИБС, Стабильная стенокардия	10	1-2
ИМ в анамнезе	20	1-2
НС	50	1-2

Примечание: * – число пациентов, у которых удается предупредить ССО (на 1000 пац./лет); ** – число пациентов, у которых развиваются ЖКК (на 1000 пац./лет); НС – нестабильная стенокардия; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

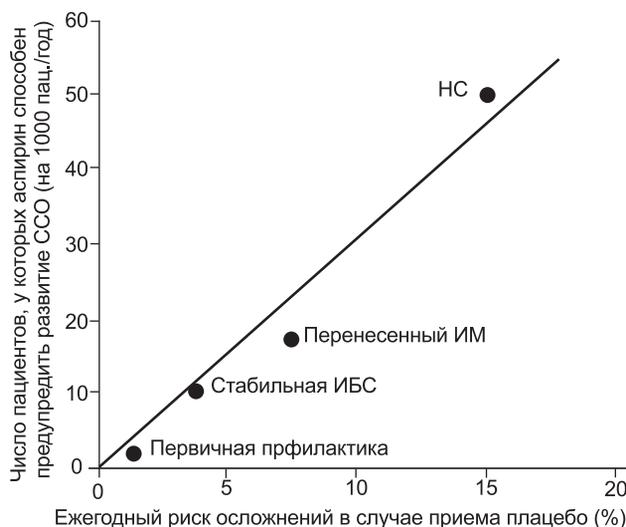


Рис. 1 Абсолютный риск ССО у пациента определяет пользу антитромбоцитарной профилактики аспирином [8].

Ответ на вопрос о пользе первичной профилактики, используя аспирин, у женщин был получен в исследовании, завершившемся в 2005г с участием 39876 женщин >45 лет с длительностью наблюдения до 10 лет [12]. Аспирин (100 мг через день) на 17% снижал риск развития инсульта при 24% уменьшении для ишемического инсульта (ИИ) и недостоверном увеличении числа геморрагических инсультов (ГИ). Однако не было отмечено достоверного снижения риска фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и смерти от СС причин. Вместе с тем, благоприятный эффект аспирина напрямую зависел от возраста, и у женщин >65 лет он уже достоверно снижал риск развития как ИИ, так и ИМ.

В отличие от первичной, польза вторичной профилактики аспирином у пациентов с высокой вероятностью ССО более ощутима. Это подчеркивается в мета-анализах, выполненных Группой АТС (Antiplatelet Trialists' Collaboration) [13,14]. В первом

отмечено, что аспирин на 34% снижает риск нефатального ИМ, на 31% – нефатального инсульта, на 27% – неблагоприятные СС события и на 18% – СС смертность. Снижение частоты неблагоприятных сосудистых событий наблюдалось во всех подгруппах, независимо от пола, возраста, наличия повышенного АД или сахарного диабета (СД).

Вопрос выбора рациональной дозировки аспирина в настоящее время решен следующим образом. В последнем мета-анализе АТС, выполненном в 2002г, подчеркивается, что эффективность низких доз (75-150 мг/сут.) по крайней мере не уступает высоким. В исследованиях аспирин vs плацебо снижение относительного риска (ОР) ССО составило 19% при дозе аспирина 500-1500 мг/сут., 26% для 160-325 мг/сут. и 32% для 75-150 мг/сут. В отношении дозировки < 75 мг/сут. серьезной доказательной базы пока не существует [9]. Отдельно отмечается, что в острых ситуациях, скорее всего, требуется более высокая нагрузочная доза не < 150 мг.

Негативной стороной АТТ аспирином является его токсичность в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В мета-анализе АТС собрана информация о 787 серьезных экстракраниальных кровотечениях (фатальных или потребовавших гемотрансфузии), из которых 159 (20%) завершились летальным исходом, зарегистрированных в 60 рандомизированных исследованиях по АТТ [14]. По другим данным 900 из 10 тыс. случаев язвенных кровотечений, развившихся у пациентов > 60 лет в Англии и Уэльсе так или иначе связывают с приемом аспирина [5]. В рандомизированных исследованиях показано, что в отличие от антитромбоцитарного эффекта, гастроинтоксичность аспирина пропорциональна его дозе и возрастает при ее увеличении от 30 до 1300 мг/сут. [15,16]. Использование низких доз аспирина (75 мг/сут.) снижает риск ЖКК на 40% по сравнению с дозой в 300 мг/сут., и на 30%, по сравнению с 150 мг/сут., однако даже в дозе ≤ 75 мг/сут. аспирин двукратно увеличивает риск ЖКК по сравнению с плацебо [16,17].

Подобная дозозависимость отражает, по меньшей мере, эффект аспирина на два отличных друг от друга ЦОГ-1-зависимых процесса. Аспирин блокирует ЦОГ-1 не только в тромбоцитах, но и в слизистой ЖКТ, что, в свою очередь, способствует язвообразованию и развитию кровотечений. Причем, как указывалось выше, в первом случае процесс носит дозозависимый характер, тогда как во втором на лицо четкая дозозависимость – даже субтерапевтическая доза аспирина в 10 мг/сут. уже способна устойчиво блокировать желудочную ЦОГ-1 и в финале приводить к образованию язв [18,19]. Вполне вероятно, что не существует такой минимальной дозировки аспирина, которая, с одной стороны, обладала бы антитромбоцитарной активностью, а с другой, была бы безопасна в плане развития ЖКК.

Кроме непосредственно самой дозы препарата определенную роль в увеличении числа язвенных кровотечений на фоне его приема, могут сыграть одновременное применение других нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), что особенно распространено у пациентов старших возрастных групп, и/или частая распространенность *Helicobacter pylori* в популяции.

Предпринятые рядом производителей попытки снизить риск ЖКК с помощью кишечнорастворимого покрытия или комбинации аспирина с антацидами не увенчались успехом. АССР предупреждает врачей о низкой вероятности снижения числа ЖКК с помощью подобных средств [8]. Возникает вопрос: «Что делать?», если есть необходимость назначения АТТ, а на лицо высокий риск осложнений со стороны ЖКТ. Современные рекомендации предлагают клопидогрель (Плавикс®, Санофи-Синтелабо, Франция) в качестве достойной альтернативы традиционному аспирину [2-4].

Клопидогрель

Клопидогрель – пролекарство группы тиенопиридинов, которое превращается в печени в активный метаболит, блокирующий агрегацию тромбоцитов в результате образования дисульфидной связи с аденозинфосфатным (АДФ)-рецептором тромбоцита [20].

Снижение риска ЖКК на фоне терапии клопидогрелем вероятно связано с меньшим его неблагоприятным воздействием на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки. В небольшом (n=36), двойном слепом, рандомизированном исследовании с эндоскопическим контролем восьмидневный прием клопидогреля 75 мг/сут. в отличие от аспирина 325 мг/сут. у здоровых добровольцев не приводил к макроскопическим изменениям слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [21].

Основанием для включения клопидогреля в рекомендации Американского Колледжа Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца (АСС/АНА) по ведению больных стабильной ИБС, в случае непереносимости аспирина (показание класса IIА), послужили результаты исследования CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)[22], в котором клопидогрель (75 мг/сут.) на 8,7% [95% доверительный интервал (ДИ) 0,3-16,5, P=0,04] оказался эффективнее аспирина (325 мг/сут.) в снижении комбинированного риска ИМ, ИИ и СС смерти у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза (ИМ, ИИ и заболевания периферических артерий). Преимущества клопидогреля перед аспирином особенно были выражены в группах повышенного риска, в частности у пациентов с реваскуляризацией в анамнезе, а также у больных СД [23,24].



Рис. 2 ЖКК в исследовании CAPRIE.

Вместе с тем, тиенопиридины, кроме анти-тромбоцитарного эффекта, способны увеличивать время кровотечения и замедляют ретракцию кровяного сгустка и, поэтому, также как и аспирин, могут повышать риск геморрагических осложнений [25,26]. Общее количество кровотечений между группами клопидогреля и аспирина не отличалось – 9,27% и 9,28% соответственно (p = 0,98) [20]. Следует подчеркнуть, что в исследование CAPRIE не были включены пациенты, имевшие в анамнезе ЖКК. Однако частота ЖКК (рисунок 2) у больных, лечившихся клопидогрелем, была статистически значимо ниже – 1,99%, чем у принимавших аспирин – 2,66% (p<0,002). Частота тяжелых кровотечений и госпитализаций по поводу ЖКК в группе клопидогреля также была достоверно ниже, чем в группе аспирина – 0,49 vs 0,71%; (p < 0,05) и 0,7% vs 1,1%, (p=0,012), соответственно). В целом для кло-

пидогреля было зарегистрировано гораздо меньше случаев незначительных ЖК нарушений, включая запор, рвоту, вздутие живота и гастрит, чем для аспирина – 27,1 vs 29,8%; (p < 0,001) [27]. Впрочем, необходимо отметить, что доза аспирина в исследовании CAPRIE более чем в 2 раза превышала рекомендуемые в настоящее время.

Комбинированная терапия

Стратегия двойной АТТ одновременно аспирином и клопидогрелем первоначально нашла подтверждение в эксперименте, а в последующем в рандомизированных исследованиях. В исследовании CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischaemic Events) достигнуто относительное снижение риска на 20% (95% ДИ 0,72-0,96 p<0,001) у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКС БП ST), если они были рандомизированы к приему аспирина (75-325 мг/сут.) с клопидогрелем (300 мг нагрузочная доза и 75 мг далее), а не просто аспирина [28]. Эффект клопидогреля проявлялся буквально через несколько часов после приема препарата и оставался практически постоянным в течение всего периода наблюдения (в среднем 9 месяцев).

Как и следовало ожидать, двойная АТТ сопровождалась увеличением частоты геморрагических осложнений по сравнению с таковой на фоне монотерапии аспирином, преимущественно за счет ЖКК и кровотечений в месте пункции артерий (таблица 2) [29]. Однако комбинированная терапия не привела к статистически значимому росту частоты кровотечений, угрожавших жизни. Гастроудоденальные язвы зарегистрированы у 0,4% больных, получавших клопидогрель с аспирином, и 0,3% пациентов, которым проводилась терапия плацебо и аспири-

Таблица 2

CURE: частота геморрагических осложнений (% больных)

	Аспирин + Клопидогрель (n=6259)	Аспирин+ Плацебо (n=6303)	P
Серьезные кровотечения	3,7	2,7	0,001
угрожающие жизни	2,2	1,8	0,13
смертельные	0,2	0,2	нд
снижение гемоглобина на 5 г/дл	0,9	0,9	нд
требующие операции	0,7	0,7	нд
ГИ	0,1	0,1	нд
требующие инотропной поддержки	0,5	0,5	нд
требующие трансфузии 4 единиц	1,2	1,0	нд
другие серьезные кровотечения	1,6	1,0	0,005
значительно ухудшающие состояние	0,4	0,3	нд
гемофтальм со значительным ухудшением зрения	0,05	0,03	нд
необходимость в трансфузии 2-3 единиц крови	1,3	0,9	нд
Небольшие кровотечения	5,1	2,4	<0,001

ном. Частота крупных кровотечений достоверно не различалась в ранний (до 30 дней) и поздний (после 30 дня) периоды наблюдения: 2,0% и 1,7% соответственно.

Важно отметить, что частота выраженных кровотечений напрямую зависела от дозы аспирина. В подгруппе клопидогрель + аспирин частота крупных кровотечений составила: 2,6%, если доза аспирина была <100 мг/сут.; 3,5%, если 100–200 мг/сут.; достигла 4,9% для дозировки >200 мг/сут. В подгруппе плацебо + аспирин частота кровотечений составила 2,0%, 2,3% и 4,0% соответственно. Это в последующем предопределило появление рекомендаций об использовании низких (<100 мг/сут.) доз аспирина в сочетании с клопидогрелем [14].

В исследовании CURE 92% больных получали обычный или низкомолекулярный гепарин, и частота кровотечений у этих больных была сходной с таковой в общей выборке. А в подгруппе больных, перенесших во время исследования аортокоронарное шунтирование (АКШ), вероятность кровотечения напрямую зависела от времени прекращения приема клопидогреля. Если пациент прекращал прием клопидогреля за 5 дней до вмешательства, то частота кровотечений в первую неделю после операции достоверно не различалась – 4,4% и 5,3% соответственно для основной и контрольной групп. Однако у больных, у которых своевременно не останавливали применение клопидогреля, частота кровотечений составила 9,6% в основной группе и 6,3% в контрольной (p=0,06).

В последующем, в многочисленных исследованиях было показано, что продолжение приема клопидогреля в течение 5 дней перед выполнением АКШ увеличивает риск раннего летального исхода, а также увеличивает потребность в гемотрансфузиях и необходимости выполнения повторных вмешательств с гемостатической целью. Особенно рискованно, если клопидогрель принимают в течение 48 часов, предшествующих операции [30,31].

В исследовании PCI-CURE (Percutaneous Coronary Intervention – CURE) комбинация клопидогреля с аспирином имела четкие преимущества перед монотерапией аспирином у больных с чрескожной реваскуляризацией, а исследование CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) расширило доказательную базу предварительного назначения клопидогреля у пациентов, перенесших плановое коронарное стентирование [32,33].

Исследования CURE и PCI-CURE изменили международные рекомендации по лечению больных ОКС БП ST. В современных Рекомендациях ACC/АНА и Европейского Общества Кардиологов (ESC) по лечению ОКС БП ST клопидогрель рекомендуется назначать в острую фазу и продолжать терапию в течение, по крайней мере, 9–12 месяцев [2, 4]. Препарат также рекомендуется для неотложной и длительной терапии при непереносимости

аспирина и при выполнении стентирования коронарных артерий (класс IB).

Эффективность клопидогреля (300 мг нагрузочная доза и далее 75 мг) у больных ОКС с подъемом сегмента ST изучалась в двойном слепом, рандомизированном исследовании CLARITY (Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy) [34]. В исследование был включен 3491 пациент в период 12 часов от появления симптомов при наличии на электрокардиограмме (ЭКГ) подъемов сегмента ST или новой полной блокады левой ножки пучка Гиса. Стандартная терапия включала аспирин (начально 150–325 мг, далее 75–162 мг/сут.), фибринолитик, и, если необходимо – гепарин. Пациенты принимали клопидогрель 8 дней или до момента выписки из госпиталя, если она происходила раньше. Длительность наблюдения составила 30 дней.

Добавление клопидогреля приводило к абсолютному снижению частоты первичной конечной точки, включавшей случаи окклюзии инфаркт-связанной артерии – кровоток по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) 0 или 1, смерть от всех причин и повторный ИМ на 6,7%, а также 36% снижению ОП (95% ДИ 24–47%, p<0,001). К 30 дню наблюдения терапия клопидогрелем на 20% уменьшила вероятность СС смерти, повторного ИМ и необходимость в реваскуляризации (p=0,03).

В ходе исследования не наблюдалось достоверного увеличения числа крупных кровотечений за счет добавления к терапии клопидогреля (таблица 3), независимо от типа использованного фибринолитика, гепарина, пола, возраста и веса пациентов.

Таблица 3
CLARITY: частота геморрагических осложнений

	Клопидогрель (n=1733)	Плацебо (n=1719)	P
До проведения коронарографии (%)			
TIMI крупные	23 (1,3)	19 (1,1)	0,64
TIMI мелкие	17 (1,0)	9 (0,5)	0,17
TIMI крупные и мелкие	40 (2,3)	28 (1,6)	0,18
Интракраниальные	8 (0,5)	12 (0,7)	0,38
Кровотечения к 30-му дню (%)			
TIMI крупные	33 (1,9)	30 (1,7)	0,80
TIMI мелкие	27 (1,6)	16 (0,9)	0,12
TIMI крупные и мелкие	59 (3,4)	46 (2,7)	0,24

Пациенты с высоким риском ЖКК

В настоящее время рекомендуемой заменой аспирина при его непереносимости является клопидогрель. В противовес этому подходу недавно предложена стратегия одновременного назначения

аспирина и ингибиторов протонной помпы/проведение традиционной эрадикации *H. pylori* у больных с высоким риском ЖКК [35,36]. Предтечей этого явилось ретроспективное исследование [37]. 70 пациентам с язвенной болезнью, не связанной с приемом аспирина, или аспири-ассоциированными осложнениями (диспепсия или язва), которым с целью профилактики атеротромбоза согласно современным рекомендациям назначили клопидогрель – 75 мг/сут. Первичная конечная точка – развитие кровотечений/перфораций. В течение года наблюдения у 9 (12%) пациентов развились ЖКК и у одного перфорация язвы. При дальнейшем анализе оказалось, что ЖКК, ассоциированные с клопидогрелем, встречались только у пациентов, уже имевших в анамнезе ЖКК (22% vs 0%; P = 0,007; OR 1,3; 95% ДИ 1,1-1,5).

Нельзя сказать, что эти данные в чем-то существенно отличаются от полученных в исследованиях, выполненных ранее с аспирином. В очередной раз было показано, что самым важным фактором развития ЖКК на фоне АТТ, являются перенесенные ранее ЖКК [38,39]. Повторное назначение аспирина у 15% таких пациентов в течение 1 года приводит к рецидиву ЖКК [40].

В исследовании из Гонконга [41] 129 пациентов с аспири-индуцированной язвой были рандомизированы на фоне терапии омепразолом 20 мг/сут. на две группы: в первой аспирин был заменен клопидогрелем 75 мг/сут., во второй продолжена терапия аспирином в низкой дозе. Клопидогрель и аспирин были повторно начаты через $0,86 \pm 1,79$ и $0,44 \pm 1,60$ дня, соответственно (P = 0,17). Длительность терапии составила 8 недель, а ее успех определяли по заживлению язвы/эрозии. 69 пациентов лечились клопидогрелем и 60 продолжали принимать аспирин. У 31 пациента в группе клопидогреля (45 %) и 25 в группе аспирина (42 %) развились малые ЖКК. Язвы в обеих группах распределялись аналогичным образом. Успех терапии клопидогрелем и аспирином был оценен в 94 % (62/66) и 95 % (57/60) соответственно. Таким образом, у пациентов с аспири-индуцированной язвой, ранний переход на клопидогрель после аспирина и продолжение лечения аспирином, оказались в равной степени безопасны на фоне терапии омепразолом.

В текущем году опубликованы новые данные [42]. Изучалась безопасность клопидогреля в сравнении с аспирином + эзомепразол у 320 пациентов (> 50% с ИБС), ранее принимавших аспирин, с эндоскопически подтвержденным заживлением язв ЖКТ. Исследование проспективное, рандомизированное, двойное-слепое. В случае обнаружения в ходе первичной эндоскопии *H. pylori* пациентам в течение одной недели проводилась эрадикация по трехкомпонентной схеме, включавшей ингибитор протонной помпы. Контрольная эндоскопия выполнялась через 8 недель после прекращения

эрадикационной терапии, в течение этого периода пациенты принимали только ингибитор протонной помпы. Критериями включения служили: эндоскопически подтвержденное заживление язвы, отсутствие *H. pylori* или ее успешная эрадикация. Пациентов рандомизировали на прием клопидогреля (n=161, 75 мг/сут.) и аспирина (n=159, 80 мг/сут.) + эзомепразол (20 мг 2 раза в сутки). Чтобы сохранить статус двойного слепого исследования клопидогрель и аспирин поместили в одинаковые по форме капсулы голубого цвета. Длительность исследования составила 12 месяцев.

Первичной конечной точкой служили повторные ЖКК, подтвержденные эндоскопически. За период наблюдения зарегистрировано 14 подтвержденных случаев ЖКК, из которых 13 возникли в группе клопидогреля и только у 1 пациента, принимавшего аспирин + эзомепразол. У десяти из 14 пациентов (71,4%) повторные язвы ЖКТ локализовались в прежних местах. *H. pylori* не была обнаружена ни у одного. Вместе с тем, 2 больных из группы клопидогреля одновременно принимали и НПВС.

Кумулятивная частота повторных ЖКК в течение 12 месяцев составила 8,6% (95% ДИ 4,1-13,1%), для пациентов, получавших клопидогрель, и 0,7% (95% ДИ 0-2,0%) для находившихся на терапии аспирином с эзомепразолом. Частота кровотечений из нижних отделов ЖКТ между группами достоверно не различалась (таблица. 4).

Таблица 4

Вероятность повторных ЖКК

Тип кровотечения	Вероятность кровотечений (95% ДИ)		P
	Клопидогрель (%)	Аспирин+ Эзомепразол (%)	
Повторные ЖКК	8,6 (4,1-13,1)	0,7 (0-2,0)	0,001
Кровотечение из нижних отделов ЖКТ	4,6 (1,3-7,9)	4,6 (1,3-8,0)	0,98

Повторные ишемические события за период наблюдения развились: у 9 больных из группы клопидогреля – 1 ИМ, 2 инсульта, 6 НС; у 11 больных из группы аспирин + эзомепразол – 1 ИМ, 3 инсульта, 7 НС.

На основании полученных результатов в редакторской статье, опубликованной в *New England Journal of Medicine* и посвященной этому исследованию, делается вывод, что пациентам с высоким риском ЖКК некорректно заменять аспирин клопидогрелем, а лучше добавлять к нему ингибитор протонной помпы [42, 43].

Анализируя полученные в исследовании из Гонконга [42] результаты, в первую очередь необходимо обратить внимание на спорный дизайн этой работы. В ней пациенты с высоким риском ЖКК, рандом-

зированные на прием клопидогреля, не получали эзомепразол, что заранее ставило их в невыгодное положение. Нельзя не согласиться с мнением, высказанным в дискуссии, развернувшейся на страницах *New England Journal of Medicine* и ряда других изданий, что корректнее было бы провести прямое, сравнительное исследование безопасности клопидогреля и аспирина на фоне терапии эзомепразолом в обеих группах [44, 45], тем более, что в таком дизайне уже сравнивались аспирин и клопидогрель на фоне омепразола [41]. С ссылкой на АСС/АНА было указано, что переход с аспирина на клопидогрель для пациентов с непереносимостью аспирина не означает отказ от терапии имеющих гастроинтестинальных проблем [44].

Во-вторых, следует отметить высокие средний возраст > 72 лет и высокий уровень креатинина > 120 ммоль/л у более 1/3 пациентов, т.е. тех факторов, которые значительно повышают риск развития кровотечений на фоне АТТ [46,47].

В-третьих, нельзя не вспомнить использование специальных капсул, в которые помещали аспирин и клопидогрель, вместо коммерческого покрытия препаратов, что могло существенно повлиять на абсорбцию лекарств.

В-четвертых, исследование [42] неспособно ответить на самый важный вопрос, может ли подобная комбинация снижать риск СС осложнений.

Таким образом, последние рекомендации Рабочей группы по применению антитромбоцитарных препаратов ESC пока остаются незыблемыми: «...рутинное использование ингибиторов протонного насоса или цитопротективных средств не

рекомендуется у больных, принимающих аспирин в суточных дозах 75-100 мг, из-за отсутствия рандомизированных исследований, подтверждающих эффективность такой протективной стратегии» [5].

Заключение

Назначение аспирина для предупреждения СС катастроф требует сопоставления риска атеротромбоза с риском геморрагических осложнений, и оно становится небезопасным, если риск ССО у пациента $\leq 0,5\%$ /год. В связи со способностью устойчиво блокировать желудочную ЦОГ-1, вполне вероятно, что не существует такой минимальной дозировки аспирина, которая, с одной стороны, обладала бы антитромбоцитарной активностью, а с другой, была бы безопасна в плане развития ЖКК.

Результаты крупных, рандомизированных исследований позволяют констатировать хорошую переносимость клопидогреля и меньшее число побочных эффектов. Пациентам группы высокого риска атеротромбоза с непереносимостью аспирина следует назначать клопидогрель как более безопасный препарат. В комбинации с клопидогрелем аспирин рекомендуется применять в минимальной дозе. Проблема защиты ЖКТ ингибиторами протонной помпы и/или эрадикация *H. pylori* у пациентов, получающих аспирин, активно обсуждается в литературе, но пока не получила серьезной доказательной базы, что чрезвычайно важно, когда речь идет о пожизненной защите пациента от повторных неблагоприятных атеротромботических событий.

Литература

- Weil J, Colin-Jones D, Langman M, et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *B.M.J.* 1995; 310:827–30.
- Braunwald E, Antman E.M, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction — 2002: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
- Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina). 2002.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology *Eur Heart J*, 2002;23,1809–40.
- Patrono C, Bachmann F, Baigent C, et al. European Society of Cardiology. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. The task force on the use of antiplatelet agents in patients with atherosclerotic cardiovascular disease of the European society of cardiology. *Eur. Heart J.* 2004; 25:166-81.
- Burch JW, Stanford PW, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest* 1979; 61:314–9
- Majerus PW. Arachidonate metabolism in vascular disorders. *J Clin Invest* 1983; 72:1521–5
- Patrono C, Collier B, Fitzgerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST* 2004; 126:234S–64.
- Boissel J. Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *JAMA* 1998;280:1949–50.
- Hennekens CH, Dyken ML, Fuster V. Aspirin as a therapeutic agent in cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2751–3.
- Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, et al. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001;85:265–71.
- Ridker PM, Cook NR, Lee I-Min, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-304.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106.
- Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaboration meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevent-

- ion of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86
15. Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW. The gastrointestinal toxicity of aspirin: an overview of randomised controlled trials. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 35:219–26.
 16. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Díaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:563–71.
 17. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
 18. Cryer B, Feldman M. Effects of very low doses of daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology* 1999;117:17-25.
 19. Patrono C. Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330:1287–94.
 20. Foster CJ, Prosser DM, Agans JM, et al. Molecular identification and characterization of the platelet ADP receptor targeted by thienopyridine antithrombotic drugs. *J Clin Invest* 2001;107:1591–8.
 21. Fork FT, Lafolie P, Toth E, Lindgarde F. Gastroduodenal tolerance of 75 mg clopidogrel versus 325 mg aspirin in healthy volunteers. A gastroscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:464-9.
 22. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329-39.
 23. Bhatt DL, Chen DP, Hirsch AT, et al. Superiority of clopidogrel versus aspirin in patients with prior cardiac surgery. *Circulation* 2001;103 (13):363-8.
 24. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90 (6):625-8.
 25. Cattaneo M., Gachet C. ADP Receptors and Clinical Bleeding Disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2281-5
 26. Kim JS, Lee KS, Kim YI, et al. A randomized crossover comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls: analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test. *J Clin Neurosci* 2004;11(6):600-2.
 27. Harker LA, Boissel JP, Pilgrim AJ, Gent M. Comparative safety and tolerability of clopidogrel and aspirin: results from CAPRIE. CAPRIE Steering Committee and Investigators. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Drug Saf* 1999;21(4):325-35.
 28. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003;107:966-72.
 29. Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, et al. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003;108:1682-7.
 30. Kapetanakis EI, Medlam DA, Boyce SW, et al. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? *Eur Heart J* 2005 ;26(6):576-83.
 31. Ascione R, Ghosh A, Rogers CA, et al. In-hospital patients exposed to clopidogrel before coronary artery bypass graft surgery: a word of caution. *Ann Thorac Surg* 2005;79(4):1210-6.
 32. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001; 358:527–33.
 33. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2411-20.
 34. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. for the CLARITY–TIMI 28 Investigators. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation *N Engl J Med* 2005;352 (12):1179-89.
 35. Chan FKL, Chung SCS, Suen BY, et al. Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001; 344:967–73.
 36. Limmer S, Ittel TH, Wietholtz H. Secondary and primary prophylaxis of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs or low-dose-aspirin: a review based on four clinical scenarios. *Z Gastroenterol* 2003;41(8):719-28.
 37. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18(4):443-9.
 38. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769-72.
 39. Lanan A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
 40. Lai KC, Lam SK, Chu KM, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346: 2033-8.
 41. Ng FH, Wong BC, Wong SY, et al. Clopidogrel plus omeprazole compared with aspirin plus omeprazole for aspirin-induced symptomatic peptic ulcers/erosions with low to moderate bleeding/re-bleeding risk - a single-blind, randomized controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(3):359-65.
 42. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, et al. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Ulcer Bleeding *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
 43. Cryer B. Reducing the Risks of Gastrointestinal Bleeding with Antiplatelet Therapies. *N Engl J Med* 352;3 : 287-9.
 44. Wolk MJ, Jacobs AK. Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to Prevent Recurrent Bleeding. Letters to the Editor. *N Engl J Med* 2005;352;(16):1716.
 45. Doggrel S.A. Aspirin and esomeprazole are superior to clopidogrel in preventing recurrent ulcer bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(7):1253-6.
 46. Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. The use of antithrombotic drugs in older people. *Minerva Med.* 2002;93(1):13-26.
 47. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165(7):784-9.

Поступила 08/06-2005

Место ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Г.А. Барышникова

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации. Москва, Россия

ACE inhibitor cilazapril: its place in cardiovascular diseases treatment.

G.A. Baryshnikova

Educational and Research Medical Center, Administration of the Russian Federation's President Affairs. Moscow, Russia

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) играют важную роль в лечении артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, профилактике инсульта и осложнений ишемической болезни сердца. Новый ИАПФ цилазаприл отличается высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью. Цилазаприл обладает кардио-, ангиопротективным, а также нефропротективным действием. У больных сахарным диабетом 2 типа с хронической почечной недостаточностью цилазаприл не только контролирует артериальное давление, но также уменьшает протеинурию и улучшает клиренс креатинина. Высокая эффективность цилазаприла была подтверждена в Российском многоцентровом исследовании (Программа «Инициатива»).

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, цилазаприл, артериальная гипертензия, Программа «Инициатива».

ACE inhibitors play an important role in treatment of arterial hypertension, chronic heart failure, as well as in prevention of stroke and coronary heart disease complications. A new ACE inhibitor, cilazapril, is characterized by high antihypertensive efficacy and good tolerability. Cilazapril demonstrates cardio-, angio-, and nephroprotective effects. In patients with Type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency, cilazapril controls blood pressure, decreases proteinuria, and increases creatinine clearance. High cilazapril efficacy was proved in a Russian multicenter clinical trial, Initiative Program.

Key words: ACE inhibitors, cilazapril, arterial hypertension, Initiative Program.

В последние годы ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) завоевали прочные позиции среди препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в первую очередь среди лекарств для терапии артериальной гипертензии (АГ). Помимо высокой антигипертензивной эффективности их отличает хорошая переносимость, метаболическая нейтральность и, что самое главное, способность снижать частоту сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и увеличивать продолжительность жизни. С позиций доказательной медицины установлена важная роль

ИАПФ в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), их способность уменьшать патологическое ремоделирование ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Появились дополнительные показания для назначения ИАПФ: мозговой инсульт (МИ) или транзиторная ишемическая атака для снижения риска развития повторного инсульта и стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС) в плане профилактики развития ССО.

Антигипертензивное действие ИАПФ основано на уменьшении образования ангиотензина II

(АТ II), являющегося мощным сосудосуживающим агентом, повышающим активность симпатoadренальной системы, стимулирующим образование альдостерона, вызывающего задержку натрия и воды, увеличивающего потери калия организмом. ИАПФ влияют на активность кининовой системы, замедляя инактивацию вазодилатирующего агента брадикинина и других кининов, результатом чего является увеличение образования сосудорасширяющих простагландинов и оксида азота.

Первоначально полагали, что ИАПФ снижают уровень АТ II в плазме, позже было доказано существование так называемых тканевых ренин-ангиотензивных систем (РАС) в эндотелии сосудов, в сердце, почках, надпочечниках. Именно с воздействием ИАПФ на тканевые РАС связывают наличие у них органопротективных (кардио-, нефро-, ангио-) эффектов.

В настоящее время в России зарегистрировано около полутора десятков ИАПФ, отличающихся друг от друга по прочности связывания АПФ, действующих непосредственно (активные препараты – каптоприл, лизиноприл) или путем образования активного метаболита (большинство остальных ИАПФ являются пролекарствами), длительности действия, путям экскреции. ИАПФ назначаются перорально, 1-2 раза в сутки. Снижение артериального давления (АД) наблюдается в первые часы после приема препарата, однако максимальный антигипертензивный эффект развивается через несколько недель регулярного приема. Особенности фармакокинетики каптоприла (пик действия через 1,5-2 часа, а при сублингвальном применении – через 30-40 минут) сделали возможным его использование для купирования гипертонического криза.

Антигипертензивный эффект ИАПФ повышается при ограничении потребления соли, одновременном применении диуретиков, антагонистов кальция (АК), α - и β -адреноблокаторов, агонистов имидазолиновых рецепторов; уменьшается – при сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

К достоинствам ИАПФ относят метаболическую нейтральность: они не вызывают дислипидемию (ДЛП), не повышают уровни глюкозы и мочевой кислоты. Показано благоприятное влияние ИАПФ на некоторые параметры гемостаза: снижение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена, увеличение тканевого активатора плазминогена. В целом ИАПФ либо не влияют на основные факторы риска (ФР) ССЗ, либо оказывают на них благоприятное действие.

Все вышесказанное позволяет с успехом применять ИАПФ для лечения АГ у лиц любого возраста и пола с сопутствующими нарушениями липидного, углеводного и пуринового обменов, при любых проявлениях ИБС, бронхиальной

астме (БА) и хронических обструктивных заболеваниях легких (ХОБЛ), поражениях периферических сосудов. Несомненно, следует отдавать предпочтение ИАПФ у больных АГ с дисфункцией ЛЖ, не говоря уже о наличии клинически выраженных проявлениях СН, а также после перенесенного ИМ. Аналогичным образом выбор в пользу ИАПФ должен быть сделан при наличии гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), поскольку данные препараты являются наиболее эффективными в плане регресса ГЛЖ. Способность ИАПФ снижать частоту ССО у больных АГ была продемонстрирована в исследованиях CAPPP (Captopril Prevention Project) и HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study).

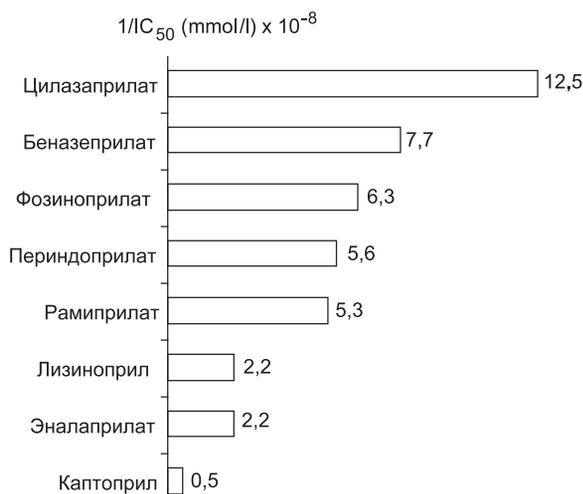
У больных сахарным диабетом (СД) и АГ ИАПФ являются препаратами выбора, предотвращая развитие диабетической нефропатии либо замедляя прогрессирование уже существующей. Результаты исследований ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes) и FACET (Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial) – в обоих исследованиях сравнивали эффективность ИАПФ и дигидропиридиновых АК, продемонстрировали, что при монотерапии АГ у больных СД 2 типа (СД-2) при равной антигипертензивной активности ИАПФ в значительно большей степени снижают риск ССО, чем АК длительного действия.

Одним из наиболее эффективных и безопасных ИАПФ является цилазаприл (Инхибейс®, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). На рисунках 1 и 2 представлены данные об относительной мощности и силе связывания различных ИАПФ с АПФ.

В открытом исследовании [3] изучалась эффективность цилазаприла при АГ у 2 тыс. больных. После 4-недельного приема плацебо больных переводили на 4-недельный прием цилазаприла в дозе 2-2,5 мг/сут. При недостаточном антигипертензивном эффекте – сохранении диастолического АД (ДАД) на уровне > 90 мм рт.ст., дополнительно назначали гидрохлортиазид – 12,5-25 мг/сут. Целевой уровень АД был достигнут на монотерапии цилазаприлом у 59% больных, на комбинированной терапии – у 86%.

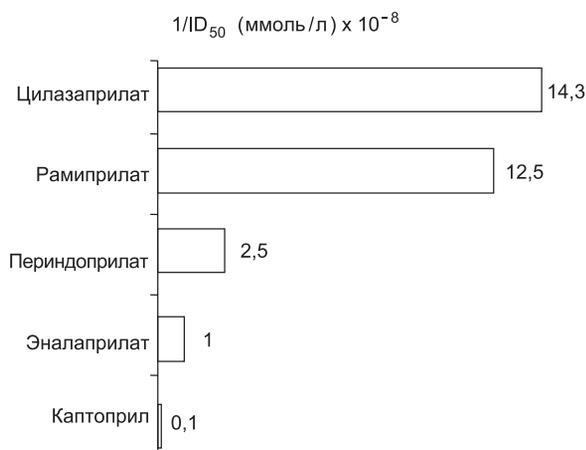
В более крупномасштабном исследовании [4] с участием 33841 больного на монотерапии цилазаприлом в дозе 2,5-5 мг/сут. АД снизилось в среднем с 177/105 до 148/87 мм рт.ст.; при этом число респондеров со снижением ДАД > 10 мм рт.ст. или до уровня 90 мм рт.ст. и ниже составило 79%. Эффективность цилазаприла была оценена как «хорошая» и «очень хорошая» у 90% больных (рисунок 3).

Цилазаприл обладает ангиопротективным действием. У больных АГ сравнивали влияние цилазаприла на сосудистую стенку с действием β -адреноблокатора атенолола при длительном (до 2 лет) применении указанных препаратов. Исходно и по завершении исследования изучали состояние рези-



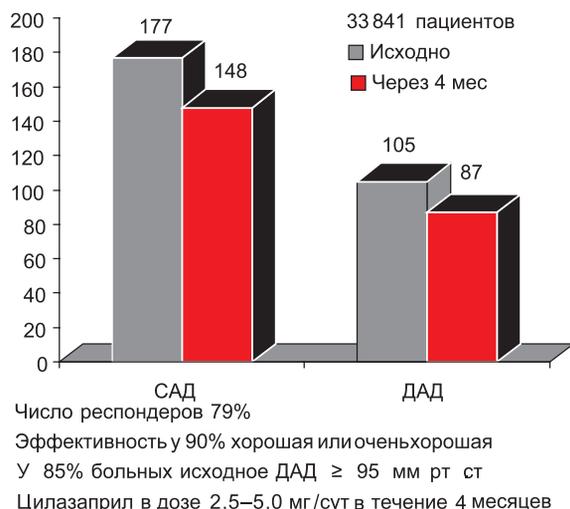
Примечание: IC₅₀ – концентрация препарата, необходимая для 50% ингибирования АПФ.

Рис. 1 Относительная мощность различных ИАПФ [1].



Примечание: IC₅₀ – концентрация препарата, необходимая для вытеснения 50% радиолиганда из связи АПФ в плазме.

Рис. 2 Относительная сила связывания различных ИАПФ с ферментом [2].



Примечание: САД – систолическое АД.

Рис. 3 Эффективность цилазаприла [3].

стивных артерий в биоптате из ягодичной области. Уже через 12 месяцев лечения в группе больных, лечившихся цилазаприлом, было отмечено восстановление нормального отношения толщины меди к диаметру сосуда, тогда как среди больных, получавших атенолол, достоверные изменения отсутствовали [5].

Цилазаприл не оказывает негативного влияния на липидный спектр. Напротив, на фоне монотерапии цилазаприлом в течение года отмечалась тенденция к снижению содержания триглицеридов, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности. В случае же дополнительного назначения гидрохлортиазида, известного своей способностью вызывать дислипидемию, достоверных изменений в содержании липопротеидов не было [6].

В России Институтом клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК был осуществлен многоцентровой проект – Программа «Инициатива» [7], целью которого было оценить эффективность включения в антигипертензивную терапию ИАПФ цилазаприла (Инхибейс®) в широкую клиническую практику. В проекте участвовали 314 врачей из 17 городов России. В исследование были включены 1418 больных эссенциальной АГ I-II степеней согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999 в возрасте ≥ 18 лет. Критериями исключения служили: вторичная АГ, наличие противопоказаний к назначению ИАПФ, недавно (< 3 месяцев) перенесшие ИМ или МИ, имеющие выраженные нарушения функции печени или почек, со стенокардией III-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, ХСН III-IV ФК согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). Всем пациентам проводилось стандартное обследование, биохимический анализ крови, анализ мочи на суточную протеинурию, оценивалось состояние глазного дна, рассчитывалась по формуле Devereux R. масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Исследование продолжалось 6 месяцев, в течение которых пациент должен был посетить лечащего врача не менее 6 раз. Во время этих визитов врач оценивал достигнутый уровень АД, степень приверженности пациента лечению, регистрировал нежелательные побочные эффекты терапии, при необходимости корректировал ее. По окончании исследования врач оценивал эффективность и переносимость лечения.

Из включенных в исследование больных 22,4% страдали ИБС, 8,5% – СД; 44,5% – ожирением; у 44,5% больных была выявлена ДЛП, у 22,6% диагностирована ГЛЖ. Инхибейс® в виде монотерапии получали 53,3% больных, остальным назначали препарат в составе комбинированной терапии, чаще всего наряду с диуретиками (78,8%) или β-адреноблокаторами (61,4%). Целевого АД удалось

достичь у 89,1% больных, при этом почти у половины из них (44,5%) для достижения целевого АД оказалось достаточно монотерапии Инхибейсом®: у 38% – в дозе 2,5 мг, у 6,5% – 5 мг/сут. За 6 месяцев терапии отмечено достоверное снижение ММЛЖ. Следует подчеркнуть, что из 140 пациентов с исходно повышенным уровнем креатинина у 54% к концу исследования произошла нормализация этого показателя. У подавляющего большинства больных (> 98%) эффективность и переносимость терапии врачами были оценены как положительные. Следует отметить, что из 82 больных, у которых ранее отмечался кашель на фоне терапии ИАПФ, у 80 больных (97,6%) переносимость Инхибейса® рассматривалась как нормальная (отличная, хорошая, удовлетворительная). В целом частота отмены препарата из-за кашля составила всего 0,76%. По окончании Программы «Инициатива» 88,9% пациентов выразили желание продолжить терапию Инхибейсом®.

При изучении эффективности и безопасности цилазаприла у пожилых больных эссенциальной АГ [8] препарат назначали пациентам в возрасте 65-80 лет первоначально в дозе 1 мг в течение 4 недель, при необходимости с интервалом 4 недели дозу цилазаприла увеличивали с 1 до 2,5 мг, с 2,5 – до 5 мг однократно в сутки. В итоге 75% больных «ответили» на лечение (ДАД снизилось на 10 ммрт.ст.и более), у 60% больных АД нормализовалось. У 3,6% больных зарегистрировано выраженное снижение АД в начале лечения («эффект первой дозы»), не сопровождавшееся, однако, клиническими проявлениями. Отклонения лабораторных показателей также отсутствовали.

В ряде исследований изучали эффективность терапии цилазаприлом у больных с ХСН ишемической и неишемической этиологии [9,10]. Зафиксировано снижение общего сосудистого сопротивления, увеличение сердечного индекса с одновременным улучшением толерантности к физической нагрузке – снижением ФК по NYHA. При этом у больных уменьшились слабость, одышка, отеки, размеры печени, т.е. выраженность основных клинических проявлений ХСН. Изучалась сравнительная эффективность при ХСН II-III ФК по NYHA цилазаприла и каптоприла [9]. По завершении 24-недельного, двойного слепого исследования оказалось, что цилазаприл в дозе 1-2,5 мг 1 раз в сутки столь же эффективен как каптоприл в дозе 25-50 мг 3 раза в сутки. Начальная доза цилазаприла составляла 0,5 мг с увеличением в дальнейшем до 1-2,5 мг, и у части больных – даже до 5 мг. Важно отметить, что ни у одного из 1163 пациентов после начальной дозы 0,5 мг выраженной гипотензии не наблюдалось. При начальной дозе 1-1,25 мг – частота развития гипотензии составила 1,4%, 2,5 мг – 3,8%, т.е. можно избежать развития «эффекта первой дозы», начав лечение цилазаприлом с 0,5 мг.

Однако клинический эффект следует рассматривать как дозозависимый: при дозе 1 мг эффективность составила 54%, при дозе 2,5 мг – 75%.

У 5-25% больных эссенциальной АГ диагностируется микроальбуминурия (МАУ), фактически являющаяся составным компонентом метаболического синдрома (МС). В настоящее время МАУ у больных АГ и СД считается маркером повреждения почек и патологических изменений сердечно-сосудистой системы. Установлено, что возникновение МАУ связано с повышением внутриклубочкового давления. Показано, что антипротеинуретическая активность у разных антигипертензивных препаратов весьма различается. Для развития антипротеинуретического действия диуретиков, β-адреноблокаторов, а также некоторых АК требуется сопутствующее снижение системного АД. Нифедипин вообще не обладает антипротеинуретическим действием. ИАПФ снижают протеинурию подчас даже без изменения системного АД, поскольку ингибируя образование АТ II, они расширяют преимущественно эфферентные артериолы, снижая, тем самым внутриклубочковое давление и проницаемость клубочков для белка. Цилазаприл обладает отчетливым нефропротективным эффектом [11]. У больных СД-2 с хронической почечной недостаточностью цилазаприл не только контролирует АД, но также уменьшает протеинурию и улучшает клиренс креатинина.

В последние годы появились сообщения о возможном ухудшении бронхиальной проходимости при лечении ИАПФ больных ХОБЛ или БА. В исследовании [13] изучено влияние цилазаприла на показатели функции внешнего дыхания у больных АГ в сочетании с ХОБЛ. На фоне терапии цилазаприлом в дозе 2,5 мг раз в сутки наблюдалась положительная динамика спирографических показателей в 67,9% случаев в виде увеличения объема форсированного выдоха за 1 секунду на 11,4% (p<0,01); на 11% снизилось давление в легочной артерии.



Рис. 4 Частота нежелательных явлений при терапии цилазаприлом в сравнении с плацебо [3].

Цилазаприл хорошо переносится. В упомянутом выше исследовании [3], в котором наряду с эффективностью изучалась переносимость цилазаприла, не было обнаружено достоверных отличий в сравнении с плацебо по частоте появления слабости, сонливости, головной боли и такого характерного для ИАПФ побочного эффекта как сухой кашель (рисунок 4). По данным разных авторов, частота развития сухого кашля на фоне терапии цилазаприлом не превышает 1,5% [3,4]. В случае перевода больных, получавших такие ИАПФ как каптоприл и эналаприл, и имевших сухой кашель, на цилазаприл,

у 60% пациентов наблюдалось полное исчезновение или явное уменьшение кашля [12]. В целом, частота отмены цилазаприла из-за возникновения нежелательных явлений не превышала 3,7% [4].

Таким образом, цилазаприл (Инхибейс®) является эффективным и хорошо переносимым антигипертензивным препаратом, обеспечивающим при однократном применении 24-часовой контроль АД. Препарат обладает органопротективным действием, метаболически нейтрален, уменьшает признаки ХСН, безопасен при ХОБЛ.

Литература

1. Johnston CI, Cubela R, Jackson B. Relative inhibitory potency and plasma drug levels of angiotensin converting enzyme inhibitors in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988; 15(2): 123-9.
2. Fabris B, Chen B, Pucic V, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) in plasma and tissue. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15(Suppl 2): S6-13.
3. Kogler P. Cilazapril: a new non-thiol-containing angiotensin-converting enzyme inhibitor. Worldwide clinical experience in hypertension. *Am J Med* 1989; 87(6B): S 50-5.
4. Rosenthal JB, Osowski U. Tolerance and efficacy of antihypertensive therapy by cilazapril in common practice. *Cardiology* 1996; S7: 54-9.
5. Schiffrin EL, Deng LY, Laroche P. Progressive improvement in the structure of resistance arteries of hypertensive patients after 2 years of treatment with an angiotensin I-converting enzyme inhibitor. Comparison with effects of a beta-blocker. *Am J Hypertens* 1995; 8(3): 229-36.
6. Shieh SM, Sheu WH, Shen DD, et al. Improvement in metabolic risk factors for coronary heart disease associated with cilazapril treatment. *Am J Hypertens* 1992; 5(8): 506-10.
7. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т. Возможен ли адекватный контроль артериальной гипертонии в повседневной амбулаторной практике? Результаты Российского многоцентрового проекта «Инициатива». *Справ поликлин врача* 2004; 4: 3-8.
8. Kobrin I, Ben-Ishay D, Bompani R. Efficacy and safety of cilazapril in elderly patients with essential hypertension. *Am J Med* 1989; 88(Suppl 6B): S 33-6.
9. Dossegger L, Nielsen T, Preston C, Arabatzis N. Heart failure therapy with cilazapril: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24(Suppl 3): S38-41.
10. The Cilazapril-Captopril Multicenter Group. Comparison of the effects of cilazapril and captopril versus placebo on exercise testing in chronic heart failure patients: a double-blind, randomized, multicenter trial. *Cardiology* 1995; 86(1): 34-40.
11. Bursztyn M, Kobrin I, Fidel J, Ben-Ishay D. Improved kidney function with cilazapril in hypertensive type II diabetics with chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18(3): 337-41.
12. Schneeweiss A. Therapy conversion to cilazapril in angiotensin conversion enzyme inhibitor-induced cough. Evaluation of the effect. *Cardiology* 1993; 82(Suppl 2): 22-8.
13. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Юсупова А.О. Клинические, кардиогемодинамические и респираторные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента цилазаприла у больных артериальной гипертонией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4(1): 78-92.

Поступила 29/06-2005