

## Влияние комбинированного препарата периндоприла с индапамидом на суточный профиль артериального давления и параметры центральной гемодинамики у больных артериальной гипертензией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения

Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, Н.В. Пизова, Н.В. Соколова, Е. В. Волкова, Е.В. Григорьева  
Ярославская государственная медицинская академия. Ярославль, Россия

## Perindopril and indapamide combination effects on circadian blood pressure profile and cerebral hemodynamics in patients with arterial hypertension and stroke

N.P. Shilkina, I.E. Yunonin, N.V. Pizova, N.V. Sokolova, E.V. Volkova, E.V. Grigoryeva  
Yaroslavl State Medical Academy. Yaroslavl, Russia

---

**Цель.** Изучить влияние комбинированного препарата периндоприла с индапамидом (Нолипрел® форте) на параметры суточного профиля (СП) артериального давления (АД) и показатели церебральной гемодинамики (ЦГ) в позднем восстановительном периоде у пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ).

**Материал и методы.** Обследованы 30 больных артериальной гипертензией (АГ), из них у 15 в анамнезе – ИИ. Исходно и в конце периода наблюдения (21 сутки) клинически оценивался неврологический статус, когнитивные функции, проводилось экспериментально-психологическое исследование, суточное мониторирование (СМ) АД до лекарственной терапии и через 21 сутки после начала лечения, реоэнцефалография, ультразвуковая доплерография сосудов головы и шеи. Все больные получали препарат Нолипрел® форте в дозе 1-2 таблетки в сутки однократно.

**Результаты.** Полученные данные свидетельствуют, что наличие в анамнезе нарушения мозгового кровообращения у больных АГ является фактором, накладывающим существенный отпечаток на параметры ЦГ и СП АД.

**Заключение.** Нолипрел® форте является эффективным антигипертензивным препаратом, способствующим не только снижению АД, но и улучшению параметров мозгового кровообращения и когнитивных функций у больных АГ, перенесших ИИ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ишемический инсульт, суточное мониторирование артериального давления, Нолипрел® форте.

**Aim.** To investigate the effects of perindopril and indapamide combination (Noliprel® forte) on circadian blood pressure profile (CBPP) and cerebral hemodynamics (CH) among patients in late post-ischemic stroke (IS) period.

**Material and methods.** In total, 30 patients with arterial hypertension (AH) were examined, including 15 with previous IS. At baseline and 21 days later, neurological status and cognitive function assessment, experimental psychological examination, 24-hour BP monitoring, rheoencephalography, brachial and cerebral Doppler ultrasound were performed. Both groups received Noliprel® forte, 1-2 tablets, once per day.

**Results.** Stroke in anamnesis substantially influenced CH and CBPP parameters in AH patients.

**Conclusion.** Noliprel® forte is an effective antihypertensive medication, not only reducing BP, but also improving CH and cognitive function in patients with AH and stroke.

**Key words:** Arterial hypertension, ischemic stroke, 24-hour blood pressure monitoring, Noliprel® forte.

---

Несмотря на успехи медицинской науки последних лет, сосудистые заболевания головного мозга (ГМ) остаются одной из самых серьезных проблем современной медицины. Ведущее место среди них занимает инсульт. Заболеваемость инсультом составляет 2,5-3 случая на 1 тыс. населения в год, смертность – 1 случай на 1 тыс. населения в год. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12-15% к концу первого года после перенесенного инсульта. В стране проживает > 1 млн. человек, перенесших инсульт, причем 80% из них являются инвалидами [1]. Результаты Фремингемского исследования убедительно свидетельствуют о том, что артериальная гипертензия (АГ) является наиболее значимым фактором риска (ФР) цереброваскулярных осложнений, которые сравнительно часто заканчиваются смертельным исходом. С 70-х гг. прошлого столетия в литературе регулярно появляются сообщения, в которых АГ расценивается как один из ведущих ФР не только геморрагического (ГИ), но и ишемического инсульта (ИИ) [2-5]. Подсчитано, что риск инсульта удваивается при каждом повышении диастолического артериального давления (ДАД) на 7,5 мм рт.ст. [6]. Из всех ФР АГ является самым регулируемым. В настоящий момент остается открытым вопрос об эффективности и безопасности лечения больных АГ, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Отношение к активной антигипертензивной терапии остается двояким. С одной стороны показано, что снижение АД уменьшает риск развития первого инсульта [7]. Снижение систолического (САД)/ДАД на 9/4 мм рт.ст. сопровождается уменьшением относительного риска (ОР) развития инсульта примерно на четверть независимо от исходного АД, хотя без лечения ОР развития инсульта при более высоком АД повышен [1]. Исследование PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) показало, что это относится и к вторичной профилактике ИИ и ГИ [8]. В этом исследовании изучали препарат периндоприл (Престариум®, Лаборатории Сервье, Франция) и его комбинацию с индапамидом (Арифон®, той же фирмы) – Нолипрел®, форте. Было установлено снижение риска развития инсульта. С другой стороны, существует теоретическая возможность развития инсульта при чрезмерном снижении АД. Особенно это относится к случаям, когда у пациентов отмечается нарушение ауторегуляции

мозгового кровотока. Речь идет об избыточном для данного пациента снижении АД, приводящем к уменьшению перфузии ГМ и заканчивающемся острой или хронической гипоксией [9]. Проблема лечения АГ у больных с ОНМК в анамнезе давно привлекает внимание исследователей. Предложены дифференцированные подходы к ведению данной категории больных в острой и подострой фазах ИИ [10].

В настоящей работе акцентировано внимание на более позднем периоде жизни больных, перенесших ОНМК по типу ИИ. Цель работы состояла в изучении влияния комбинированного препарата Нолипрел® форте на параметры суточного профиля (СП) АД и показатели церебральной гемодинамики (ЦГ) данного контингента больных.

### Материал и методы

Обследованы 30 больных АГ, из них 15 с ОНМК в анамнезе. Диагноз АГ устанавливался на основании национальных рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению АГ второго пересмотра 2004. В исследование были включены больные АГ I-III степени, II и III стадий согласно классификации. Больные были разделены на 2 группы: в I группу вошли 15 больных АГ, с ОНМК (АГ + ОНМК) в анамнезе, перенесенное не менее чем за год до включения в исследование: 10 женщин, 5 мужчин, средний возраст  $57,7 \pm 1,35$  лет, длительность АГ  $11 \pm 1,2$  лет; II группу составили 15 больных АГ без ОНМК в анамнезе: 10 женщин, 5 мужчин, средний возраст  $56 \pm 1,3$  лет, длительность АГ  $14 \pm 1,2$  лет. В исследовании участвовали пациенты с мягкой и умеренной АГ, которые не получали систематической антигипертензивной терапии, или она была не эффективна и нуждалась в коррекции. В выделенных группах больных по возрасту, полу, длительности АГ отличия отсутствовали. Среди пациентов I группы 10 имели индекс времени (ИВ) САД и ДАД > 50%, у остальных 5 пациентов по исходным показателям ИВ и его средним значениям диагностирована мягкая АГ. Из II группы (сравнения) 9 пациентов имели ИВ САД и ДАД > 50%, остальные 6 по исходным показателям ИВ и его средним значениям имели мягкую АГ. Контрольную группу составили 30 фактически здоровых лиц.

У всех 30 пациентов оценивали неврологический статус, выполняли экспериментально-психологическое исследование с использованием теста Гамильтона для определения депрессии и тревоги, субъективной шкалы оценки астении (MFI-20). Когнитивные функции определялись с помощью теста Бурдона для характеристики внимания, проб на кратковременную и отсроченную память. Исходно и в конце периода наблюдения (21 сутки) проводилось суточное мониторирование (СМ) АД с помощью осциллометрического аппарата AND 2125. Интервал измерений составлял в период бодрствования 15 минут, в период сна 30. ЦГ изучали с помощью реоэнцефалографии в стандартных фронтотастоидальном (FM) и окципитотастоидальном (ОМ) отведениях. Допплерографию сосудов головы выполняли на ультразвуковом комплексе «DOPLEX 2500», доплерографию магистральных сосудов шеи с дуплексным сканированием – на ультразвуковом аппарате «Ультрамарк – 9» с использова-

Таблица 1

## Результаты СМАД в группах до лечения

	АГ + ОНМК в анамнезе			АГ без ОНМК			Контроль		
	Медиана, верхний и нижний квартили								
СИ САД, %	13,5	5,5	15,5	11,5**	1,0	14,0	12,0	10,0	14,0
СИ ДАД, %	11,5*	9,5	21,5	11,0**	2,0	19,0	17,0	13,0	18,0
УП САД, мм рт.ст.	33,0*	28,0	54,0	45,0**	29,0	50,0	24,0	20,0	35,0
СУП САД, мм рт.ст./час	16,5*	11,0	23,5	16,0**	10,0	35,0	8,0	7,0	11,0
УП ДАД, мм рт.ст.	24,0	20,0	35,0	30,0	20,0	35,0	25,0	15,0	30,0
СУП ДАД, мм рт.ст./час	10,0*	8,0	11,5	14,5**	6,0	18,0	7,0	6,0	12,0
Среднее САДд, мм рт.ст.	141,0*	135,0	151,5	143,5**	134,0	151,0	116,0	109,0	120,0
Среднее ДАДд, мм рт.ст.	92,5*	84,5	96,5	87,5**	81,0	94,0	73,0	69,0	76,0
Var САДд, мм рт.ст.	16,0*	13,5	17,5	15,0**	13,0	16,0	9,6	8,9	11,6
Var ДАДд, мм рт.ст.	12,0*	10,0	12,0	12,0**	11,0	13,0	8,3	7,0	9,5
ИВ САДд, %	52,0*	38,5	80,0	56,0**	35,0	74,0	0,0	0,0	4,0
ИВ ДАДд, %	58,0*	29,0	76,5	45,0**	24,0	53,0	0,0	0,0	3,0
Среднее САДн, мм рт.ст.	130,0*	114,5	137,0	126,0**	116,0	151,0	99,0	95,0	104,0
Среднее ДАДн, мм рт.ст.	75,5*	69,5	90,5	80,0**	68,0	92,0	60,0	57,0	65,0
Var САДн, мм рт.ст.***	13,0*	11,0	13,0	10,0	8,0	12,0	8,0	6,5	9,2
Var ДАДн, мм рт.ст.	8,0*	6,5	11,0	8,0	6,0	9,0	7,9	6,0	9,2
ИВ САДн, %***	69,0*	32,5	92,5	61,0**	30,0	87,0	0,0	0,0	0,0
ИВ ДАДн, %, ***	29,5*	10,0	90,0	27,0**	0,0	60,0	0,0	0,0	0,0

Примечание: \* – достоверность различий между I группой и контролем  $p < 0,01$ ; \*\* – достоверность различий между II группой и контролем  $p < 0,01$ ; \*\*\* – достоверность различий между I и II группой  $p < 0,05$ ; показатели, вариационный ряд которых не соответствовал закону нормального распределения признака; СИ – суточный индекс.

нием датчиков 5–10 МГц. Обе группы пациентов получали препарат Нолипрел® форте однократно в сутки. Начальная доза составляла 0,5 таблетки/сут. и титровалась с трехдневным интервалом до получения терапевтического эффекта (достижение целевого уровня АД) или достижения дозы 2 таблетки/сут. Средние дозы в обеих группах были сопоставимы. Сопутствующей антигипертензивной терапии не проводили.

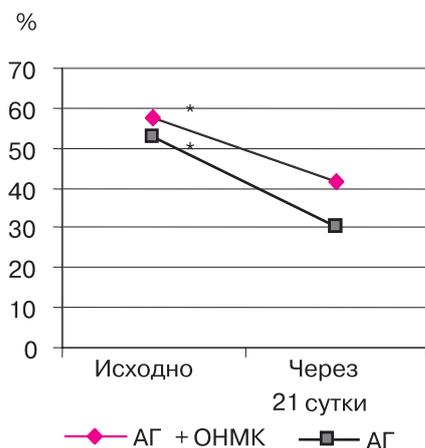
При статистическом анализе использовали программу Microsoft Excel и пакет статистических программ SPSS. Анализ соответствия вариационного ряда закону нормального распределения проводили методами Lilliefors и Shapiro-Wilk. В случае соответствия закону нормального распределения описательные данные представлялись  $M \pm s$ . Для сравнения групп применяли дисперсионный анализ. С целью преодоления эффекта множественных сравнений использовали поправку Тьюки. Для оценки эффективности проводимой терапии применяли парный критерий Стьюдента, для представления корреляций – коэффициент Пирсона ( $r$ ). В случае несоответствия вариационного ряда закону нормального распределения результаты представлялись как Me и интерквартильный интервал; для представления корреляций использовался коэффициент Спирмана ( $R_s$ ). Для оценки эффективности проводимой терапии применяли критерий Wilcoxon.

## Результаты

В ходе исследования у пациентов обеих групп была выявлена корреляционная взаимосвязь массы тела (МТ) и показателей СМАД. С увеличением МТ больных, страдающих АГ, отмечалось увеличение вариабельности (Var) АД ( $r=0,53$ ;  $p < 0,05$ ), а у больных, перенесших ОНМК, в дополнение к этому,

возрастали средние значения и показатели «нагрузки давлением», преимущественно в ночные (н) часы (коэффициент корреляции между МТ и средним САДн составил  $r=0,76$ , а средним ДАДн –  $R_s=0,87$ ;  $p < 0,05$ ). Установлена взаимосвязь длительности АГ, ряда показателей СП АД и ЦГ. Показано, что с увеличением продолжительности АГ увеличивалась скорость утреннего подъема (СУП) САД и ДАД ( $R_s=0,72$ ;  $p < 0,05$ ), а также повышался тонус сосудов среднего калибра ( $r=0,54$ ;  $p < 0,05$ ) в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА).

В ходе исследования обнаружены достоверные различия СП АД между группами. Фактически все показатели СМАД в обеих группах превышали значения контрольной группы (таблица 1). Показано, что у больных АГ + ОНМК имел место достоверно более высокий уровень Var САДн.: 16 мм рт.ст. vs 9,6 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) и показатели ИВн. Установлены достоверные различия параметров ЦГ. У больных I группы (АГ + ОНМК) отмечен более выраженный спазм сосудов малого калибра в бассейне ВСА и увеличение толщины комплекса интима-медиа, нарушение венозного оттока: величина катакроты составила 0,71 с vs 0,59 с у больных II группы (только АГ) ( $p < 0,01$ ). Достоверно выше был тонус сосудов мелкого калибра ( $p < 0,003$ ). У больных I группы выше асим-



Примечание: \* -  $p < 0,05$

Рис. 1 Динамика ИВ САД на фоне терапии.

метрия кровотока в бассейне ВСА и позвоночных артерий (ПА): коэффициент асимметрии в бассейне ВСА составил 79%, в то время как у больных из II группы он был равен 35% ( $p < 0,01$ ). Достоверные отличия между показателями астении, тревоги, внимания в 2 группах, до и после лечения отсутствовали.

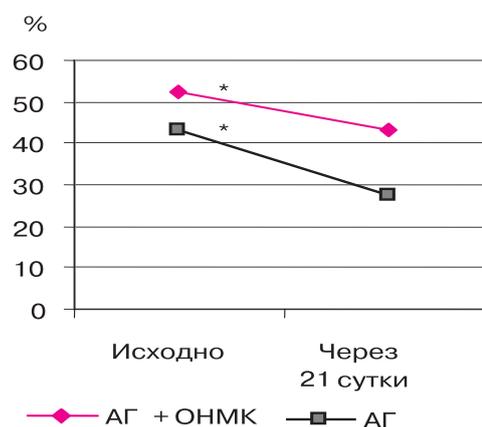
Выявлены влияния различных неврологических синдромов на показатели СМАД ЦГ. У больных АГ + ОНМК, наличие диссомнического и пирамидного синдромов ассоциировалось с увеличением СУП САД ( $R_s = 0,52$ ) и повышением ИВ в дневные (д) и н часы ( $R_s = 0,55$ ;  $r = 0,77$ ;  $p < 0,05$ ) соответственно.

У пациентов обеих групп установлена взаимосвязь уровня АД и частоты амнестических расстройств – с повышением среднего АД увеличивалась частота распространения нарушения памяти ( $R_s = 0,95$ ;  $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что шейно-грудной остеохондроз встречался несколько чаще у пациентов II группы (только АГ), влияние его синдромов (корешкового и вертеброгенного) на показатели СМАД в обеих группах было одинаковым.

Обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь вертебрального, корешкового и вестибуло-мозжечкового синдромов с величиной Вар АДд ( $R_s = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ).

Установлена положительная взаимосвязь распространенности псевдобульбарного синдрома с тонусом сосудов мелкого калибра и показателями венозного оттока ( $R_s = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ).

У пациентов с АГ + ОНМК отмечена отрицательная корреляционная зависимость между величиной ночного снижения (НС) САД ( $R_s = -0,51$ ;  $p < 0,05$ ), ДАД ( $R_s = -0,57$ ;  $p = 0,019$ ) и тонусом сосудов малого калибра. С увеличением



Примечание: \* -  $p < 0,05$

Рис. 2 Динамика ИВ ДАД на фоне терапии

среднего ДАД уменьшалось пульсовое кровенаполнение в бассейне ВСА.

В ходе исследования наблюдали хорошую переносимость Нолипрела® форте, побочных эффектов зарегистрировано не было. При повторном СМАД через 21 сутки от назначения лечения наблюдали снижение показателей ИВ. В I группе (АГ + ОНМК) ИВ САД снизился на 28% (рисунок 1), ДАД на 18% (рисунок 2) от исходных величин. Во II группе (только АГ) присутствовало снижение аналогичных показателей на 43% и 36% соответственно ( $p < 0,05$ ). Динамика показателей ночью характеризовалась несколько более выраженным снижением «нагрузки» САДн у пациентов I группы: ИВ САДн уменьшился на 30% (рисунок 1), в то время как во II – на 21% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 2). Снижение ИВ ДАД было достоверно лишь у пациентов II группы, и составило 23%д и 30%н. Случаев снижения средних значений АД  $> 20\%$  от исходных в группах не зарегистрировано. Целевого уровня АД достигли 9 (60%) пациентов из I группы, и 13 (86,6%) из II от общего числа больных в группе.

Известно, что большое прогностическое значение имеют не только показатели нагрузки давлением, но и величина Вар, СУП АД [11,12]. В ходе исследования достоверной динамики Вар АД получено не было. СУП САД у пациентов I группы снизилась с 23 до 20 мм рт.ст./час, в то время как у пациентов II динамика была более значима: с 21 до 11 мм рт.ст./час ( $p < 0,05$ ).

ОНМК, перенесенное пациентом, служит фактором, препятствующим реализации антигипертензивного эффекта проводимой терапии, что, несомненно, должно приниматься во внимание при подборе доз препаратов. Несмот-

ря на сравнительно более слабый антигипертензивный эффект у больных группы АГ + ОНМК отмечались положительные изменения показателей ЦГ в виде снижения тонуса мелких сосудов в бассейне ВСА на 18% ( $p < 0,01$ ), коэффициента асимметрии в бассейне ПА на 36%. У пациентов только с АГ статистически достоверных изменений не получено. На фоне проводимой терапии у больных, перенесших ОНМК, отмечалось достоверное снижение показателей общей астении. Во II группе наблюдали уменьшение величины общей и психической астении, рост показателя общей активности.

### Обсуждение

В настоящее время принято, что главным следствием структурных и функциональных изменений в центральной нервной системе (ЦНС) является нейрогуморальная дисрегуляция, которая рассматривается как важнейший фактор развития АГ. Основными мишенями действия нейрогормонов являются ЦНС и сосудистый эндотелий. Накоплено большое количество данных о том, что нарушение вазорегуляторной функции ЦНС и эндотелия реализуется посредством уменьшения диаметра резистивных сосудов, что в свою очередь приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления и росту АД [13].

На основании результатов исследования выявлено четкое влияние неврологического статуса пациентов на СП АД и ЦГ. Показано, что наличие ОНМК в анамнезе оказывает отрицательное влияние на параметры СМАД и ЦГ.

Очевидно, ОНМК в анамнезе у больных АГ ассоциируется с более выраженным разбалансированием регуляции сосудистого тонуса и циркадной динамики АД. Сохранение сравнительно высокого АД в остром периоде ИИ можно рассматривать как реакцию адаптации и не следует спешить с достижением общего целевого уровня АД. Данные проведенных исследований убедительно свидетельствуют, что, снижая АД у лиц с цереброваскулярной патологией, следует принимать во внимание более узкий диапазон ауторегуляции мозгового кровотока [12]. Снижение САД у больных АГ III степени с исходных 200-220 мм рт.ст. на 30% приводит к появлению клинических симптомов дисфункции стволовых структур почти у трети больных. А у больных с патологией магистральных артерий головы, редукция мозгового кровотока наступала уже при

снижении АД на 20%. Таким образом, лицам с цереброваскулярной патологией нецелесообразно снижать АД > 20% от исходных цифр [14,15].

Полученные в ходе настоящего исследования результаты, в общем, соответствуют данным литературы [14,15]. Вероятно, полученная в ходе исследования выраженная динамика показателей мозгового кровотока обусловлена наличием более выраженных исходных отклонений параметров ЦГ у больных I группы. Снижение среднего уровня САД у больных I группы в пределах 10-15% сопровождалось улучшением показателей перфузии ГМ. Дальнейшее уменьшение АД, особенно у лиц со сниженной цереброваскулярной реактивностью, может иметь негативные последствия.

Антигипертензивная терапия у больных АГ + ОНМК является неотъемлемым фактором вторичной профилактики повторного инсульта. Об этом со всей очевидностью свидетельствуют результаты исследования PROGRESS. Снижение риска повторного инсульта на 43%, достигнутое у больных, лечившихся комбинацией индапамида и периндоприла, является достаточным обоснованием широкого применения такой комбинации. Особенно следует отметить тот факт, что определенный целевой уровень АД в данном исследовании не планировался [8]. Принимая во внимание вышеизложенные факты, относительно более слабый антигипертензивный эффект проводимой терапии у больных АГ + ОНМК, полученный в ходе исследования, следует расценивать как вполне адекватный, способствующий улучшению показателей церебральной перфузии и когнитивных функций. Основной целью проводимого лечения пациентов является воздействие на конечные точки, сохранение здоровья и продление жизни больных. Понятие целевого уровня АД в данном контексте приобретает большую персонализированность и индивидуальность, учитывающую конкретные особенности каждого пациента.

### Выводы

Наличие в анамнезе перенесенного ОНМК является фактором, накладывающим существенный отпечаток на параметры ЦГ и СП АД.

Нолипрел® форте является эффективным антигипертензивным препаратом, способствующим не только снижению АД, но и улучшению параметров мозгового кровообращения у больных АГ + ОНМК.

## Литература

1. Стулин И.Д., Мусин Р.С., Белоусов Ю.Б. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. *Качест клин прак* 2003; 4: 100-18.
2. Mustacchi P. Risk factors in stroke. *West J Med* 1985; 143(2): 186-92.
3. Tuomilehto J, Nissinen A, Wolf E, et al. Effectiveness of treatment with antihypertensive drugs and trends in mortality from stroke in the community. *Br Med J* 1985; 292(6499): 857-61.
4. Boysen G, Soelberg P, Boas J. Incidence of stroke over a five-year period in Copenhagen city. *Acta neurol Scand* 1986; 73(5): 514-51.
5. Смирнов В.Е., Варакин Ю.А., Горностаев В.Е. и др. Эффективность программы предупреждения инсульта в группе повышенного риска. *Ж невропатол психиатр* 1988; 1: 49-51.
6. MacMahon S, Rogers A. The epidemiological association between blood pressure and stroke: implications for primary and secondary prevention. *Hypertens Res* 1994; 17(Suppl. I): 23-32.
7. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment, and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272-98.
8. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
9. Warlow CP, Dennis MS, van Gijn J, et al. *Stroke. A practical guide for management*. 2nd ed. Blackwell Science 2001; 664.
10. Сорокоумов В.А., Тимофеева А.А., Богатенкова Ю.Д. Особенности антигипертензивной терапии у пациентов с высоким риском нарушений мозгового кровообращения *Артер гиперт* 2003; 9(5): 25-9.
11. Мазур Е.С., Калязина В.В. О клиническом значении вариабельности артериального давления при гипертонической болезни. *Тер архив* 1999; 1: 22-5.
12. Лазарева Н.В., Ощепкова Е.В., Зелвеян П.А. и др. Методические подходы к оценке утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2004; 4: 65-9.
13. Бойцов С.А. Изучение патогенеза артериальной гипертензии продолжается. *Тер архив* 2006; 9: 5-12.
14. Гераскина Л.А., Фоякин А.В., Суслина З.А. Церебральная гемодинамика у больных с сосудистой патологией мозга при управляемом снижении артериального давления. *Российский национальный конгресс кардиологов. Тез докл.* Москва 2001; 92.
15. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. Москва 2006; 200 с.

Поступила 28/12-2006

## Различная эффективность антагониста рецепторов ангиотензина II и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента в коррекции когнитивных нарушений при артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста

С.В. Недогода, У.А. Брель, Т.А. Чаляби

Волгоградский государственный медицинский университет. Волгоград, Россия

## Angiotensin II receptor antagonist and ACE inhibitor effectiveness in cognitive function correction among elderly patients with arterial hypertension

S.V. Nedogoda, U.A. Brel', T.A. Chalyabi

Volgograd State Medical University. Volgograd, Russia

---

**Цель.** Оценить и сравнить эффективность 6-месячной монотерапии лозартаном и лизиноприлом по влиянию на уровень артериального давления (АД), эластичность сосудов и когнитивные функции у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) I-II степеней (ст.) тяжести.

**Материал и методы.** В открытое клиническое исследование включены 15 пациентов (10 женщин и 5 мужчин, средний возраст  $62,5 \pm 2,1$  года) с АГ I-II ст. тяжести, которым назначали лозартан, а также 15 пациентов (11 женщин и 4 мужчины, средний возраст  $64,4 \pm 4,1$  года) с АГ I-II ст. тяжести, которые принимали лизиноприл. Длительность монотерапии – 6 месяцев. Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию, определение скорости распространения пульсовой волны (СПВ), а также нейропсихологическое тестирование для оценки когнитивных расстройств.

**Результаты.** Через 6 месяцев монотерапии лозартаном и лизиноприлом достоверно снизились систолическое и диастолическое АД. Процент лиц, достигших целевого уровня АД, в группах лозартана и лизиноприла составил 40% и 37% соответственно. Практически по всем показателям СМАД лозартан оказался эффективнее лизиноприла; коэффициент остаточного эффекта для лозартана составил – 62%, а для лизиноприла – 51% ( $p < 0,05$ ). Монотерапия лозартаном улучшала показатели когнитивной функции в большей степени, чем лечение лизиноприлом. Достоверно улучшились такие когнитивные показатели, как восприятие, краткосрочная и долгосрочная память. Достоверные различия между препаратами по их влиянию на СПВ отсутствовали. Лозартан и лизиноприл благоприятно влияли на сосудистую жесткость и гипертрофию левого желудочка.

**Заключение.** Лозартан оказывает более позитивное влияние на показатели когнитивных функций, чем лизиноприл, причем различия не связаны с разной антигипертензивной эффективностью. Для коррекции когнитивных нарушений при АГ предпочтителен лозартан.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лозартан, лизиноприл, скорость пульсовой волны, когнитивные функции.

**Aim.** To assess and compare 6-month monotherapy effectiveness for losartan and lisinopril, according to their effects on blood pressure (BP), vascular elasticity, and cognitive function in patients with Stage I-II arterial hypertension (AH).

**Material and methods.** This open clinical trial included 15 patients (10 women, 5 men; mean age  $62,5 \pm 2,1$  years) with Stage I-II AH who received losartan, as well as 15 individuals (11 women, 4 men; mean age  $64,4 \pm 4,1$  years) with Stage I-II AH who received lisinopril. Monotherapy lasted for 6 months. At baseline and 6 months later, all participants underwent 24-hour BP monitoring (BPM), echocardiography, pulse wave velocity (PWV) measurement, and neuro-psychological testing to assess cognitive function.

**Results.** Six-month monotherapy with losartan or lisinopril resulted in significant systolic and diastolic BP reduction. Target BP levels were achieved in 40% and 37% of the participants, respectively. According to 24-hour BPM, losartan was more effective than lisinopril: after-action coefficient was 62% and 51%, respectively ( $p < 0,05$ ). Losartan monotherapy significantly improved cognitive function (including perception, short and long-term memory). PWV effects were similar for both medications. Losartan and lisinopril improved vascular rigidity and left ventricular hypertrophy parameters.

**Conclusion.** Losartan improved cognitive function more effectively than lisinopril, independently of its antihypertensive action. Therefore, losartan should be recommended for cognitive function correction.

**Key words:** Arterial hypertension, losartan, lisinopril, pulse wave velocity, cognitive function.

В последние годы к числу так называемых конечных точек в лечении артериальной гипертензии (АГ) добавились когнитивные нарушения. Доказана их связь с повышением артериального давления (АД) не только в пожилом, но и молодом возрасте. В Maine-Syracuse Longitudinal Study of Hypertension (20 лет наблюдения, 529 участников, 18-46 лет vs 47-83 лет, АД  $>140/90$  мм рт.ст. vs АД  $<120/80$  мм рт.ст.) было выявлено ухудшение когнитивных функций в молодом возрасте на 8,12%, связанное с повышением АД. Снижение памяти, внимания и других когнитивных функций является фактически неотъемлемым спутником старения. По эпидемиологическим данным ~ 70% лиц пожилого возраста имеют проблемы когнитивного характера. Одной из наиболее частых причин их развития является АГ, что подтверждено крупными, рандомизированными, клиническими исследованиями. В связи с этим антигипертензивная терапия (АГТ) должна решать две задачи. Во-первых, АГТ показана с целью профилактики деменции. Во-вторых, не менее важным является лечение АГ у пациентов, уже имеющих когнитивные расстройства. В настоящее время можно считать доказанным тот факт, что снижение АД у пожилых больных АГ уменьшает риск возникновения новых случаев сосудистой, в т.ч. постинсультной деменции, а у больных, страдающих деменцией — темпы ее прогрессирования: исследования SYST-EUR (**S**ystolic hypertension — **E**urope), PROGRESS (**P**erindopril **P**rotection **a**gainst **R**eccurrent **S**troke **S**tudy), MOSES (**M**orbidity and **M**ortality post Stroke: **E**prosartan vs nitrendipine for **S**ecodary **P**revention). Не вызывает сомнения необходимость стойкого снижения АД до целевых уровней для успешной про-

филактики деменции. Необходима не только нормализация АД, но и «чем раньше, тем лучше», в т.ч. для предотвращения болезни Альцгеймера.

В ходе клинических исследований появились данные о преимущественном церебропротективном действии ряда лекарственных препаратов, прежде всего антагонистов рецепторов ангиотензина II (АТ II) (АРА), что делает их препаратами выбора у пациентов с высоким риском когнитивных нарушений.

Изучение влияния различных антигипертензивных препаратов на когнитивные функции у пожилых больных АГ является одним из актуальных направлений в современной кардиологии.

В этой связи было проведено исследование, цель которого — сравнить возможность коррекции когнитивных нарушений у больных АГ при терапии лозартаном (Лозап, ЗЕНТИВА, Чешская Республика) и лизиноприлом (Диротон, ГЕДЕОН РИХТЕР А/О, Венгрия).

## Материал и методы

По дизайну исследование было рандомизированным, сравнительным, в параллельных группах у пожилых пациентов  $> 60$  лет с АГ с легкими и умеренными нарушениями когнитивных функций.

Всем пациентам исходно и после курсовой терапии выполняли суточное мониторирование АД (СМАД) на аппарате «SpaceLabs 90207» (США); в дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) — каждые 30 мин. Анализировались среднесуточные (с), дневные (д) и ночные (н) показатели систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), показатели нагрузки давлением (ИБ), вариабельность (В) АД и ЧСС.

Жесткость артерий эластического типа измерялась исходно и после курсового лечения посредством неинвазивного метода измерения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) с помощью компьютеризирован-

ного автоматического устройства Complior (Colson). Принцип работы этого устройства заключается в определении времени задержки между началом резкого подъема кривых пульсовых волн, зарегистрированных на каротидной, феморальной и лучевой артериях.

В обеих группах исходно и после курса лечения было выполнено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование аппаратом VIVID-3 по стандартной методике для определения толщины миокарда задней стенки левого желудочка (ТМЗС ЛЖ). Результат оценивался в мм.

На протяжении исследования исходно и после лечения у пациентов обеих групп были выполнены общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением креатинина, мочевины, электролитов, липидного спектра, мочевой кислоты.

Для оценки когнитивных нарушений в процессе медикаментозного лечения все больные проходили нейропсихологическое тестирование, позволявшее выявить и оценить когнитивные расстройства: нарушение памяти, внимания, концентрации, умственной работоспособности и психомоторной функции [2]. Для этого использовались следующие тесты: MMSE (Mini-Mental Status Examination), тест Шульте, проба Бурдона, тест Рейтена, тест Векслера, проба на речевую активность, память (10 слов) и серийный счет, кинетическая проба.

**MMSE** – тест, оценивающий умственное состояние, включающий оценку ориентировки во времени, пространстве, восприятие, память, концентрацию и речевые функции. Результат оценивался в баллах.

**Тест Шульте.** Использовались стандартные таблицы Шульте с числами от 1 до 25 и секундомер. Таблица показывалась больному мельком и давалась следующая инструкция: «Показывайте и называйте вслух все числа по порядку от 1 до 25. Постарайтесь делать это как можно скорее, но не ошибайтесь». После этого предъявлялась таблица, включался секундомер. Измерялось время выполнения задания для каждой из 5 таблиц. Уменьшение среднего времени выполнения пробы в результате лечения оценивалось как положительный результат. Результат выражали в секундах (с).

**Проба Бурдона.** Больному давали карандаш, стандартный бланк и следующую инструкцию: «Вы должны просматривать эти буквы слева направо и строчку за строчкой, и вычеркивать все буквы К и Р. Постарайтесь работать как можно быстрее, но без ошибок». Длительность исследования 5 минут (мин.). Оценивалось количество проработанных больным строк и количество допущенных ошибок (пропуски букв либо вычеркивание других букв). Уменьшение ошибок и увеличение количества строк, прорабатываемых пациентом, рассматривались как положительный результат. Результат выражали в с.

**Тест Рейтена.** Использовался стандартный бланк с числами от 1 до 25 и буквами от А до М, расположенными в хаотичном порядке. Бланк показывали больному и давали следующую инструкцию: «Соедините линиями все цифры по порядку от 1 до 25, после чего соедините буквы в алфавитном порядке. Постарайтесь делать это как можно скорее, но не ошибайтесь». Измеряли время выполнения задания в с. Уменьшение времени выполнения задания оценивали как положительный результат лечения.

**Тест Векслера.** Использовался стандартный бланк с цифрами от 1 до 25, которые были расположены в хаотичном порядке. Бланк показывали больному и давали следующую инструкцию: «Соедините линиями все цифры по

порядку от 1 до 25. Постарайтесь делать это как можно скорее, но не ошибайтесь». Измеряли время выполнения задания в с. Уменьшение времени выполнения пробы оценивали как положительный результат лечения.

**Проба на речевую активность.** Свободные ассоциации – больного просили закрыть глаза и называть любые слова, приходящие в голову, как можно в большем количестве; фиксировали количество слов за минуту времени, повторы одних и тех же слов и замены отдельных слов словосочетаниями. Называние глаголов – больной сидит с открытыми глазами и называет глаголы; фиксируется число глаголов за 1 мин. число повторов одних и тех же глаголов и неадекватные слова (словосочетания или не глаголы). Называние растений – больной сидит с открытыми глазами и называет все растения; фиксируется число названных растений, число семантических полей (группировок растений по категориальному признаку, например, вначале перечисляются деревья, затем овощи), повторы одних и тех же слов, число неадекватных слов (словосочетания, не растения).

**Память (10 слов) и серийный счет.** Давалась инструкция следующего характера «Сейчас я буду читать слова, которые Вы должны запомнить. Слов очень много, и с первого раза их запомнить невозможно, но постарайтесь удержать в памяти как можно больше. Порядок слов значения не имеет – запоминайте в любом порядке». Включался секундомер, зачитывались 10 слов: кресло, тарелка, заяц, пальто, яблоко, автобус, озеро, фиалка, рука, декабрь. Слова читались 5 раз, после каждого из них спрашивали больного, что он запомнил. Секундомер останавливали после 5 воспроизведений. Затем давалась инструкция: «А теперь нужно от 100 отнять 7, и от того, что получится снова семь и так до тех пор, пока 100 не кончится». Измерялось время серийного счета, и ответы пациента вносились в протокол. Если больной допускал ошибку, то привлекалось его внимание к ней, что также вносилось в протокол. Затем просили больного вспомнить слова, которые учили, и фиксировали отсроченное воспроизведение. Увеличение количества слов при первом и последнем непосредственном и отсроченном воспроизведениях, уменьшение среднего времени серийного счета и времени запоминания в с. оценивались как положительный результат лечения.

**Кинетическая проба.** Требовалось произвести сжатие руки в кулак. Фиксировалось количество сжатий за 10 секунд, для каждой руки отдельно. Переборы – необходимо было большим пальцем руки по очереди дотронуться до 2, 3, 4, 5 пальца той же руки, а затем перебрать пальцы в обратном порядке (начиная с 5). Фиксировалось время, за которое больной осуществлял 3 перебора: каждый перебор включал движения с 2 по 5 и с 5 по 2 палец. Реципрокные движения – одна кисть сжималась в кулак, а другая одновременно разжималась. Фиксировалось число таких движений за 20 с и количество ошибок: сбои, отставание одной из рук, попеременное выполнение, одновременное сжатие и разжатие обеих рук.

Указанные тесты выполнялись сертифицированными специалистами (психотерапевт и психолог) кабинета психотерапии.

При статистической обработке результатов использовали пакет статистических программ BMDP (BioMedical Department Program). Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после ле-

Таблица 1

Показатели СМАД исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Лозап

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ, %
САД сут., мм рт.ст.	145,9±12,4	132,8±10,6	-9,0*
ДАД сут., мм рт.ст.	86,1±10,6	78,5±9,5	-8,8*
ЧСС сут., уд./мин.	72,4±5,9	74,3±7,4	2,6*
САД д, мм рт.ст.	147,1±11,7	133,0±11,2	-9,0*
ДАД д, мм рт.ст.	88,3±8,9	81,0±7,7	-8,3*
ЧСС д, уд./мин.	74,3±6,6	75,6±7,8	1,7*
ВСАД д, мм рт.ст.	16,6±4,1	14,6±5,7	-12,0*
ВДАД д, мм рт.ст.	11,8±2,6	11,5±2,9	-2,5*
САД н, мм рт.ст.	138,7±9,4	125,6±11,2	-9,4*
ДАД н, мм рт.ст.	80,4±8,6	73,0±8,5	-9,2*
ЧСС н, уд./мин.	67,7±7,2	64,0±8,2	-5,5*
ВСАД н, мм рт.ст.	14,7±3,0	13,6±2,3	-7,5*
ВДАД н, мм рт.ст.	10±1,9	8,9±2,1	-11,0*
ИВ САД сут., %	66,1±12,1	40,2±9,7	-39,2*
ИВ ДАД сут., %	50,6±13,3	37,2±10,3	-26,5*
ИВ САД д, %	61,2±12,6	39,5±11,3	-35,5*
ИВ ДАД д, %	42,4±9,7	29,8±9,4	-29,7*
ИВ САД н, %	73±15,2	47,4±10,2	-35,1*
ИВ ДАД н, %	61,4±11,5	43,6±11,5	-29,0*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

чения использовали парный t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при значении  $p < 0,05$ . Сравнение межгрупповой эффективности различных методов лечения проводилось с использованием теста Даннетта (Dunnett's test) по оценке изменения показателя в сравнении с его исходным уровнем и стандартизации по нему ( $\alpha = 5\%$ ).

**Результаты**

В соответствии с критериями включения группу пациентов, принимающих Лозап, составили 15 больных, 10 женщин и 5 мужчин, средний возраст которых – 62,5±2,1 лет, со средней продолжительностью АГ – 10,3±5,3 лет; АГ была I-II степеней (ст.) по классификации ДАГ. В группу пациентов, принимающих Диротон, включены 15 больных, 11 женщин и 4 мужчины, средний возраст – 64,4±4,1 лет, со средней продолжительностью АГ – 9,5±5,9 лет, также I и II ст.

В соответствии с протоколом после 2 недель «отмывочного периода» пациенты были

В соответствии с протоколом после 2 недель «отмывочного периода» пациенты были

Таблица 2

Показатели СМАД исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Диротон

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ, %
САД сут., мм рт.ст.	142,1±11,9	130,7±10,3	-8,0*
ДАД сут. мм рт.ст.	83,0±7,2	76,5 ±7,3	-7,8*
ЧСС сут., уд./мин.	76,4±6,3	76,1±6,9	-0,4*
САД д, мм рт.ст.	143,8±10,2	131,6±10,9	-8,5*
ДАД д, мм рт.ст.	84,8±7,8	78,5±6,9	-7,6*
ЧСС д, уд./мин.	76,0±7,9	78,0±6,9	2,6*
ВСАД д, мм рт.ст.	15,5±4,7	14,7±3,6	-5,2*
ВДАД д, мм рт.ст.	11,19±2,5	11,1±2,1	-0,8*
САД н, мм рт.ст.	133,0±10,3	123,0±11,7	-7,5*
ДАД н, мм рт.ст.	78,0±9,1	72,0±8,0	-7,8*
ЧСС н, уд./мин.	69,0±7,2	67,2±5,9	-2,6*
ВСАД н, мм рт.ст.	13,9±3,5	13,0±2,9	-6,5*
ВДАД н, мм рт.ст.	10,0±2,8	9,4±2,0	-6,0*
ИВ САД сут., %	76,0±11,1	55,0±10,0	-27,6*
ИВ ДАД сут., %	42,5±10,2	34,0±8,5	-27,1*
ИВ САД д, %	72,5±11,7	50,0±13,1	-31,0*
ИВ ДАД д, %	34,2±9,8	27,5±11,2	-19,6*
ИВ САД н, %	75,0±13,2	59,1±10,7	-21,2*
ИВ ДАД н, %	48,0±11,3	35,3±11,1	-26,5*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

**Таблица 3**

Показатели когнитивных функций исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Лозап

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ, %
MMSE сумма (баллы)	28,6±2,4	29,34±2,1	2,6*
Ориентация во времени	5,0±0	5,0±0	0
Ориентация в месте	5,0±0	5,0±0	0
Восприятие (баллы)	4,75±0,9	4,88±0,9	2,7*
Концентрация внимания (баллы)	4,6±1,1	4,78±0,7	4*
Память (баллы)	4,4±1,6	4,63±1,3	5,2*
Речевые функции (баллы)	4,89±1,3	5,08±0,7	3,9*
Тест Шульце (с)	34,6±5,6	32,2±4,7	-7*
Проба Бурдона (с)	30,6±4,1	29,0±4,5	-5,2*
Первое восприятие (кол-во слов)	4,69±2,0	4,85±2,4	3,4*
Последнее восприятие (кол-во слов)	7,64*±1,4	8,25±1,7	8,0*
Отсроченное восприятие (кол-во слов)	7,45±2,1	7,74±2,1	3,9*
Время запоминания (с)	122,1±7,6	113,9±7,4	-6,7*
Время серийного счета (с)	54,1±6,4	50,8±5,2	-6*
Число слов за 1 мин.	33,0±5,6	33,7±5,5	2,1*
Количество ошибок	0,4±0,2	0,39±0,0	-2,5*
Число слов за 1 мин.	18,9±5,6	21,6±5,6	14,3*
Количество ошибок	0,8±0,2	0,83±0,2	-3,8*
Число слов за 1 мин.	19±4,4	19,9±3,7	4,7*
Количество ошибок	0,4±0,1	0,4±0,1	0
Тест Векслера (с)	55,1±4,7	51,1±5,4	-7,3*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

рандомизированы «методом конвертов» на 2 группы: 15 пациентов принимали Диротон в дозе 20 мг/сут., остальные 15 больных лечились Лозапом в дозе 50 мг/сут.

Основными жалобами у пациентов обеих групп были головные боли различной локализации, шум в голове, головокружение при по-

вышении АД. 3 пациента из группы Лозапа и 2 – из группы Диротона практически не имели никаких жалоб, характерных для повышенного АД.

Монотерапия Лозапом и Диротоном сопровождалась достоверным снижением САД и ДАД (таблицы 1 и 2). При этом процент лиц,

**Таблица 4**

Показатели когнитивных функций исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Диротон

Показатели	Исходно	6 месяцев лечения	Δ, %
MMSE сумма (баллы)	27,7±2,1	28,37±1,9	2,4*
Ориентация во времени (баллы)	5,0±0	5,0±0	0
Ориентация в месте (баллы)	5,0±0	5,0±0	0
Восприятие (баллы)	4,74±0,8	4,84±1,1	2,1*
Концентрация внимания (баллы)	4,59±1,0	4,75±0,9	3,6*
Память (баллы)	4,27±1,2	4,44±1,1	4,0*
Речевые функции (баллы)	4,8±0,6	4,95±1,0	3,2*
Тест Шульце (с)	31,0±5,6	29,1±6,4	-6,1*
Проба Бурдона (с)	30,6±4,1	29,0±3,2	-5,2*
Первое восприятие (кол-во слов)	4,7±2,0	4,9±1,4	4,3*
Последнее восприятие (кол-во слов)	7,6±1,4	8,1±1,3	6,6*
Отсроченное восприятие (кол-во слов)	7,45±2,1	7,7±2,5	3,4*
Время запоминания (с)	122,1±7,6	116,0±5,7	-5*
Время серийного счета (с)	54,1±6,4	51,0±5,5	-5,6*
Число слов за 1 мин.	33,0±5,6	33,8±3,2	2,3*
Количество ошибок	0,4±0,2	0,39±0,1	-2,5*
Число слов за 1 мин. (глаголы)	18,9±5,6	19,8±4,5	4,8*
Количество ошибок	0,81±0,2	0,8±0,2	-1,2*
Число слов за 1 мин. (растения)	19,0±4,4	19,3±6,4	1,6*
Количество ошибок	0,4±0,1	0,39±0,1	-2,5*
Тест Векслера (с.)	55,1±4,7	53,1±5,3	-3,6*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%).

Таблица 5

Показатели СПВ исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Лозап

Показатель	Исходно	6 месяцев лечения	Δ, %
КФ СПВ, м/с	12,6±1,9	11,8±1,6	-6,4*
КЛ СПВ, м/с	9,2±1,0	9,12±1,0	-1,3*
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,1	1,1±0,1	-8,3*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%); КФ – каротидно-фemorальная СПВ; КЛ – каротидно-лучевая СПВ.

Таблица 6

Показатели СПВ исходно и через 6 месяцев у пациентов, принимающих Диротон

Показатель	Исходно	6 месяцев лечения	Δ, %
КФ СПВ, м/с	12,9±1,8	12,5±1,6	-3,1*
КЛ СПВ, м/с	9,2±0,9	8,95±1,0	-2,1*
ТМЗСЛЖ, мм	1,2±0,1	1,1±0,1	-8,3*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с исходным значением; Δ – изменение показателя (%); КФ – каротидно-фemorальная СПВ; КЛ – каротидно-лучевая СПВ.

достигших целевого уровня АД, в группах Лозапа и Диротона составил 40% и 37% соответственно.

По данным СМАД Лозап эффективнее, чем Диротон снижал САД д и ДАД д. Практически по всем показателям СМАД сут., В и ИВ САД и ДАД Лозап оказался эффективнее Диротона (рисунки 1, 2). При этом коэффициент остаточного эффекта для Лозапа составил 62%, а для Диротона – 51% ( $p < 0,05$ ).

По всем показателям когнитивных функций отмечено преимущество Лозапа (таблицы 3, 4). Достоверные различия отмечены по следующим параметрам: восприятие – 2,7% vs 2,1%; память – 5,2% vs 4,0%; текст Векслера – 7,3% vs 3,6%; время запоминания – 6,7% vs 5%; число слов (свободные ассоциации) за 1 мин – 14,3% vs 4,8%, количество ошибок – 3,8% vs 1,2%; особое преимущество Лозапа выявлено для показателей долгосрочной и краткосрочной памяти (рисунок 3). Различия по другим

показателям носят недостоверный характер в силу небольшого количества пациентов.

Достоверные различия между препаратами по влиянию на СПВ и ТЗЛМЛЖ отсутствовали (таблицы 5 и 6). Лозап и Диротон оказывали благоприятное влияние на сосудистую жесткость и гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ).

Важно отметить тот факт, что сравниваемые группы не отличались по достигнутому уровню АД. Следовательно, улучшение когнитивных функций при терапии Лозапом обусловлено не только снижением АД, но и фармакодинамическими особенностями препарата.

Оба режима терапии не оказывали отрицательного влияния на биохимические показатели.

### Обсуждение

В последние годы АРА оказались в центре внимания исследователей по профилактике когнитивных нарушений при АГ. Это обусловлено целым рядом факторов, среди которых главное значение имеют уникальные особенности их фармакодинамики. Доказано, что уровень АТ II в центральной нервной системе напрямую связан со степенью ишемии мозговой ткани; чем выше уровень АТ II, тем меньше зона поражения при инсульте. Полагают, что данный эффект обусловлен стимуляцией рецепторов АТ<sub>2</sub> [1]. Многочисленные клинические данные свидетельствуют в пользу того, что препараты этого класса эффективны не только в профилактике инсульта, но снижении риска и уменьшении степени выраженности деменции [2].

Лозартан стал первым АРА, показавшим церебропротективные свойства в крупном исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint

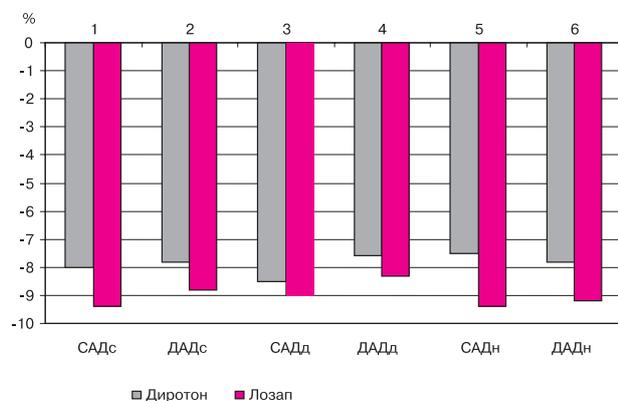


Рис. 1 Изменение средних показателей АД за сутки, дневные (д) и ночные (н) часы в группах пациентов, лечившихся Лозапом и Диротонном.

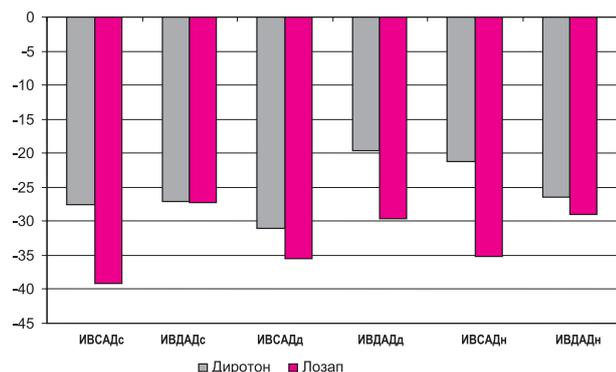


Рис. 2 Изменения показателей ИВ в группах пациентов, лечившихся Лозапом и Диротоном

reduction in hypertension study) [3] с участием 9193 больных в возрасте 55-80 лет, эссенциальной АГ (в положении сидя САД 160-200 мм рт.ст. или ДАД 95-115 мм рт.ст.) и электрокардиографическими признаками ГЛЖ; больные получали либо лозартан, либо атенолол. Основным критерием оценки эффективности АГТ был комбинированный показатель частоты развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Прием лозартана по сравнению с атенололом статистически значимо снижал этот показатель на 13%; при этом частота развития смертельного или не смертельного инсульта снижалась на 25%.

Следующим масштабным исследованием, специально спланированным для оценки возможностей коррекции когнитивных нарушений при АГ, стало исследование SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [4]. В этом международном, многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании изучалось влияние кандесартана на основные сердечно-сосудистые события и когнитивную функцию у пожилых больных мягкой и умеренной АГ. В него были включены 4964 пациента 70-89 лет с уровнем АД 160-179/90-99 мм рт.ст. и индексом деменции  $\geq 24$  по шкале MMSE. Длительность наблюдения составила 2,5 года. Было выявлено снижение риска инсульта на 23,6% ( $p=0,056$ ) и риска нефатального инсульта на 27,8% в группе кандесартана и отсутствие достоверных различий по изменению теста MMSE [5]. Эту относительную неудачу авторы исследования объясняли включением больных с высокими показателями MMSE (в такой ситуации тест малоинформативен и сложно улучшить то, что не нарушено) и недостаточным сроком наблюдения, а также широким использованием эффективной сопутствующей терапии. Тем не ме-

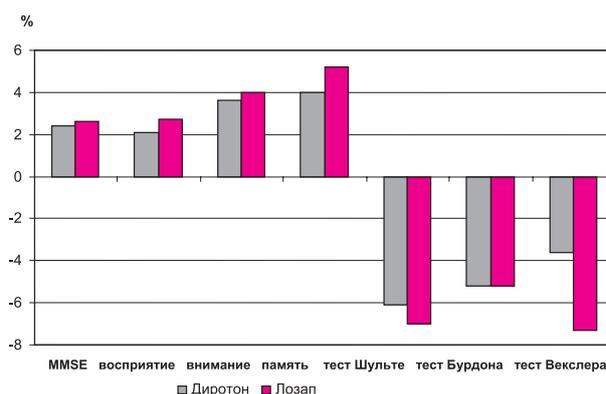


Рис. 3 Изменение когнитивных функций в группах пациентов, лечившихся Лозапом и Диротоном.

нее, некоторые показатели (уровень внимания и эпизодическая память) достоверно улучшились при терапии кандесартаном.

Значимые успехи в отношении церебропротекции при антигипертензивной терапии были получены в исследовании MOSES [6], в котором принимали участие больные, перенесшие мозговую инсульт. Группа активной терапии получала эпросартан в дозе 600 мг/сут., а контрольная группа — антагонист кальция нитрендипин 10 мг/сут., который хорошо зарекомендовал себя как препарат, эффективно снижающий мозговые осложнения АГ в исследовании SYST-EUR. Оценка когнитивных нарушений служила основной вторичной точкой исследования. Главными результатами исследования стали: снижение на 20% общей смертности, всех ССЗ и цереброваскулярных заболеваний; уменьшение на 25% количества повторных инсультов и ассоциированных расстройств (транзиторные ишемические атаки); снижение на 30% первичных сердечно-сосудистых осложнений. При этом наблюдалась сопоставимая частота деменции в обеих группах.

Таким образом, имеющиеся данные предполагают необходимость дальнейшего изучения взаимоотношений АРА и когнитивных нарушений при АГ.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о возможности улучшения когнитивной функции уже через 6 месяцев лечения существенно доступным по стоимости генериком лозартана препаратом Лозап. Его церебропротективные свойства более выражены, чем у генерика ИАПФ лизиноприла Диротона, несмотря на то, что оба эти препарата обладают сопоставимой антигипертензивной эффективностью. Таким образом, получено еще одно клиническое подтверждение того,

что АРА оказывают церебропротективное действие не только за счет снижения АД.

### Выводы

Лозап оказывает более благоприятное влияние на показатели когнитивных функций, чем

Диротон, причем эти различия не связаны с разной антигипертензивной эффективностью препаратов.

Для коррекции когнитивных нарушений при АГ предпочтителен режим терапии с использованием АРА — Лозапа.

### Литература

1. Fournier A, Messerly F, Archad J, et al. Cerebroprotection mediated by angiotensin II: a hypothesis supported by recent clinical trials. *JACC* 2004; 43: 1343-7.
2. Lindholm LH, Ibsen T, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension study (LIFE). *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
3. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
4. Lithel H, Hansson L, Skoog I, et al. The study of cognition and prognosis in the elderly (SCOPE). *J Hypertension* 2003; 21: 875-86.
5. Folstein MF. «Mini-Mental State.» A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189-98.
6. Schrandt J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nifedipine for secondary prevention (MOSES study). *Stroke* 2005; 36: 1218-26.

Поступила 05/03-2007

## Состояние гемореологической системы больных ишемической болезнью сердца: прогностическое значение

Л.И. Малинова, П.Я. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава. Саратов, Россия

## Hemorheological system in coronary heart disease patients: prognostic value

L.I. Malinova, P.Yu. Dovgalevsky

Saratov Research Institute of Cardiology, State Federal Agency for Health and Social Development, Saratov.

**Цель.** Разработать высокочувствительные методы прогноза при ишемической болезни сердца (ИБС) и стратификации риска острого коронарного события (ОКС) по состоянию гемореологической системы с использованием современных биофизических методов ее оценки.

**Материал и методы.** Проведен анализ 7-летнего периода жизни больных ИБС. Оценивались количество и причины повторных госпитализаций; анализировались основные гемореологические параметры, их временные и скоростные характеристики, результаты моделирования состояния гемореологической системы при помощи построения фрагментов фазовых портретов в многомерном фазовом пространстве.

**Результаты.** Вязкость цельной крови была статистически достоверно выше у больных, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени, по сравнению с пациентами без них или с меньшим их количеством. Динамика скоростных показателей вязкости цельной крови коррелировала с частотой госпитализаций по поводу ОКС. Анализ состояния гемореологической системы при помощи построения фрагментов фазовых портретов, выявил ее дестабилизацию, максимально выраженную у лиц, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени.

**Заключение.** Показано прогностическое значение исследования вязкости цельной крови и ее скоростных характеристик у больных ИБС. Разработан алгоритм дифференцированного ведения пациентов с ИБС в зависимости от степени риска развития ОКС по параметрам гемореологической системы.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, гемореология, острое коронарное событие, прогнозирование.

**Aim.** To develop highly sensitive prognostic methods for coronary heart disease (CHD) and acute coronary event (ACE) risk stratification, on the basis of biophysical hemorheological system assessment.

**Material and methods.** Seven-year follow-up data on CHD patients were analyzed: re-hospitalization rate and reasons; main hemorheological parameters, their temporal and velocity characteristics; hemorheological system modeling by creating phase fragments in multi-dimensional phase space.

**Results.** Whole blood viscosity was significantly higher in patients with 3 or more ACE, comparing to ACE-free individuals or participants with <3 ACE. Velocity parameter dynamics correlated with ACE hospitalization rate. Phase fragment method demonstrated hemorheological system destabilization, maximal in patients with 3 or more ACE.

**Conclusion.** Prognostic value of whole blood viscosity and velocity assessment was demonstrated in CHD patients. Various CHD therapy algorithms, depending on hemorheological parameters and ACE risk, were developed.

**Key words:** Coronary heart disease, hemorheology, acute coronary event, prognosis.

---

Совокупность межклеточных взаимодействий, геометрия сосудистого русла, функциональное состояние сосудистой стенки, объединенные многоуровневыми информационными и субстратными связями, представляет собой гемореологическую систему, функция которой – поддержание постоянства динамических параметров кровотока [1]. Локальные параметры тока крови в коронарных артериях (КА) определяют миокардиальную перфузию, нарушение которой является одним из важнейших компонентов формирования и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) [2]. К настоящему времени накоплен достаточный фактографический материал, иллюстрирующий одномоментные «срезы» гемореологической системы больных ИБС. Роль динамического состояния этой системы в формировании острых форм ИБС не ясна, также не изучен вклад в определение прогноза течения и исхода заболевания.

Все вышесказанное обусловило цель настоящего исследования: разработка высокочувствительных методов прогноза течения ИБС и стратификации риска острого коронарного события (ОКС) по состоянию гемореологической системы с использованием современных биофизических методов ее оценки.

## **Материал и методы**

Для достижения указанной цели были обследованы 82 пациента (все мужчины) с ИБС – стенокардией напряжения II и III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов. Критериями включения служили: диагноз стенокардии напряжения, верифицированный типичной клинической картиной, данными стресс-теста на тредмиле или проведением холтеровского мониторирования; перенесенный не позднее, чем за год до включения в исследование, Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ), атеросклеротическое поражение КА по данным селективной коронароангиографии (КАГ).

Критериями не включения являлись: женский пол, ожирение, возраст < 40 и > 74 лет. Из исследования исключались пациенты с тяжелой артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III и выше ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), нарушениями сердечного ритма (кроме нечастой экстрасистолии), пороками сердца (допускались нетяжелые дегенеративные поражения клапанного аппарата сердца без выраженного нарушения внутрисердечной и системной гемодинамики), поражением бронхолегочного аппарата, клинически выраженной патологией печени и почек, любым сопутствующим заболеванием в стадии обострения, указаниями на наследственную отягощенность по ИБС (допускалось указание на наличие АГ как по материнской, так и по отцовской линиям).

У всех пациентов определяли общий анализ крови, уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), глюкозы, креатинина в крови. На момент включения в исследование всем больным измеряли гемореологические параметры кажущейся вязкости цельной крови в диапазоне скоростей сдвига от 300 до 5 Гц, рассчитывали индексы агрегации и деформируемости эритроцитов [3]. Гемореологический статус оценивали при помощи ротационной вискозиметрии. Использовался вискозиметр со свободноплавающим цилиндром – АКР 2, позволяющий оценивать вязкость исследуемого образца в диапазоне скоростей сдвига от 500 до 1 Гц.

Дальнейшее наблюдение продолжалось 7 лет. По результатам наблюдения все больные были разделены на 4 группы (таблица 1). Все пациенты получали комбинированную медикаментозную терапию (таблица 2).

Никто из пациентов, включенных в исследование, не получал специального медикаментозного или немедикаментозного лечения, направленного на улучшение реологических свойств крови. Приверженность пациентов назначенному лечению, оцениваемая по анамнестическим данным, была вариабельной и колебалась от 31% до 72%.

Использовались результаты общеклинического обследования пациента, тяжесть состояния на момент поступления, толерантность к физической нагрузке (ТФН), данные общего анализа крови – количество эритроцитов, уровень гемоглобина, гематокрит (Ht), количество лейкоцитов и тромбоцитов; биохимического анализа – ОХС, ТГ, гликемия, креатинин сыворотки.

Статистическая обработка включала расчет параметров описательной статистики – эксцесс и симметричность. Значения последних в диапазоне от -0,5 до 0,5 считались малыми, а распределение признака – удовлетворяющим законам нормального распределения. Рассчитывали критерии Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Проверка статистических гипотез осуществлялась при помощи критериев Краскелла-Уоллиса, медианного теста. Корреляционный анализ осуществляли методом Спирмена. В качестве регрессионной модели использовали полиномиальную; степень полинома лимитирована размером исследуемой выборки и количеством параметров [4]. Моделирование функционального состояния гемореологической системы осуществлялось при помощи широко распространенного в радиоэлектронике и биофизике построения фрагментов фазовых портретов в многомерном пространстве [5].

## **Результаты**

Количество госпитализаций колебалось от 2 до 8 за 7 лет наблюдения. В половине всех анализируемых случаев отмечали относительно благоприятный вариант течения ИБС (группа I). Увеличение возраста пациентов с ростом числа ОКС не достигла степени статистической достоверности. При анализе указанных групп по основным корональным факторам риска (ФР) обращала на себя внимание их однородность. Количество курильщиков среди обследованных составило 43%-51%. Индекс курильщика – 1,2 сигаре-

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование в зависимости от количества перенесенных ОКС (данные представлены в виде  $M \pm SD$ )

Группы	Число пациентов, n	Средний возраст, годы	Уровень ОХС, мг/дл	Уровень ТГ, мг/дл	Уровень глюкозы, ммоль/л
Группа I – пациенты, не перенесшие ни одного ОКС за исследуемый период времени	41	52,2±8,1	164,8±12,1	89,1±5,8	4,8±0,6
Группа II – пациенты, перенесшие 1 ОКС за исследуемый промежуток времени	19	56,1±5,3	172,1±9,7	94,1±9,1	4,5±0,1
Группа III – пациенты, перенесшие 2 ОКС за исследуемый промежуток времени	10	58,8±6,3	166,4±5,9	79,6±15,3	4,0±0,7
Группа IV – пациенты, перенесшие 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени	12	64,3±5,7	169,3±12,8	86,5±9,5	4,6±0,8

Примечание: за ОКС понимали ИМ и нестабильную стенокардию.

ты/день. Пациенты всех изучаемых групп были сопоставимы по возрасту, гликемии, содержанию ОХС и ТГ (таблица 2).

Имело место повышение вязкости крови практически на всех исследуемых скоростях сдвига с увеличением числа перенесенных ОКС за исследуемый промежуток времени (рисунок 1), достигающее уровня статистической достоверности на низких скоростях сдвига – 20, 10 и 5 Гц, соответственно ( $p=0,042$ ;  $p=0,03$  и  $p=0,029$ ).

Важным фактором, определяющим вязкость крови, является объемная концентрация эритроцитов [6] и лейкоцитов [7]. Были установлены сильные корреляционные связи между вязкостью цельной крови и количеством эритроцитов и лейкоцитов,  $Ht - r=0,71, 0,82$  и

0,69 ( $p=0,001, 0,002$  и  $0,024$ ). В связи с этим были использованы параметры количества эритроцитов, лейкоцитов и  $Ht$  для построения регрессионной модели кажущейся вязкости цельной крови. Чувствительность используемой модели была повышена введением в нее основных биохимических параметров: уровня глюкозы крови, ОХС и ТГ, креатинина. Справедливость модели оценивали методом «остатков» [4]. В конечном варианте наибольшая разница между прогнозируемым и реальным значениями (максимальный остаток) по модулю составила 0,2 сПз, что доказывает высокую точность разработанной модели.

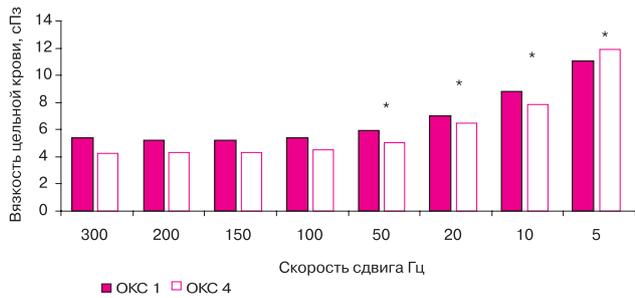
Расчетные параметры кажущейся вязкости цельной крови с использованием разработанной модели использовались для оценки

Таблица 2

Лекарственная терапия у больных, включенных в исследование

Препараты	Группа I (n=41)	Группа II (n=19)	Группа III (n=10)	Группа IV (n=12)
β-адреноблокаторы:				
Метопролол	36	11	9	9
Бетаксолол	2	2	0	1
Карведилол	1	2	0	1
Пропранолол	2	4	1	2
Антиагреганты:				
Аспирин	39	19	9	12
Тиенопиридины	1	0	0	0
Блокаторы Пв/Ша рецепторов тромбоцитов				
Курантил	0	0	1	0
Нитраты по показаниям	35	16	10	12
ИАПФ:				
Эналаприл	17	3	2	5
Квинаприл	2	1	1	0
Фозиноприл	2	0	0	0
Периндоприл	2	1	0	1
Липид-снижающая терапия:				
Симвастатин	1	2	2	1
Аторвастатин	1	0	0	0

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Рис. 1 Сопоставление вязкости цельной крови пациентов с ИБС, не перенесших ни одного ОКС за исследуемый период (ОКС 1) и пациентов, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый период (ОКС 4).

динамики гемореологической системы и составили основу модели состояния гемореологической системы в динамике у больных ИБС. Гемореологическая система отвечает всем требованиям, предъявляемым к биофизическим системам. Это позволило применить описанный выше метод построения фрагментов фазовых портретов в многомерном пространстве для оценки ее состояния и для построения долгосрочного прогноза.

Выявлена практически тождественная динамика вязкости цельной крови на скоростях сдвига 200 и 20 Гц, что позволило, учитывая данные проверки статистических гипотез, остановиться только на параметре вязкости цельной крови на скорости сдвига 20 Гц.

Для количественной оценки частоты и поводов пребывания больного в стационаре рассчитывался «индекс госпитализации», отражающий соотношение количества случаев стационарного лечения к числу пациентов в группе, выраженное в %, а также доля госпитализаций по экстренным показаниям от общего числа случаев лечения пациента в стационарных условиях. Обращало на себя внимание совпадение нарастания вязкости с положительной скоростью и увеличением числа госпитализаций по поводу ОКС (рисунок 2), т. е. рост вязкости крови с положительной скоростью у пациентов может быть чувствительным предиктором ОКС.

Анализ фрагментов фазового портрета позволил выявить ряд общих и отличительных черт поведения гемореологической системы в указанных группах. В целом, у больных всех исследуемых групп отмечалась тенденция к дестабилизации гемореологической системы по всем изученным параметрам. Однако у пациентов, не претерпевших за время наблюдения ни одного ОКС, в течение

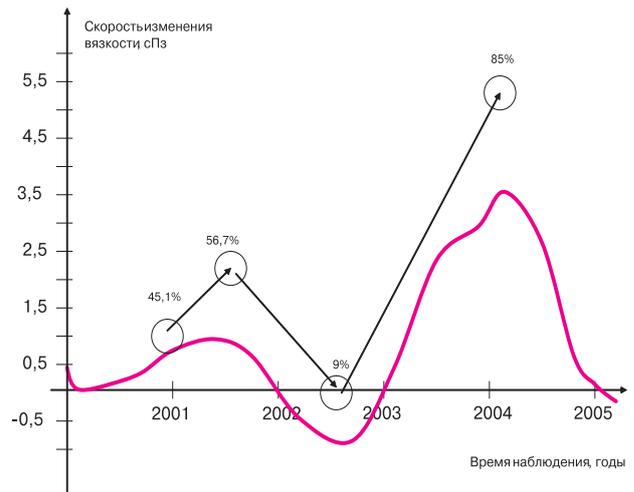


Рис. 2 Сопоставление скорости изменения вязкости цельной крови у больных ИБС, перенесших 2 ОКС за исследуемый период, и доли госпитализаций по поводу ОКС среди всех госпитализаций.

первых 3 лет наблюдения гемореологическая система находилась в относительно стабильном положении. Тогда как у пациентов, перенесших 3 и более ОКС за исследуемый промежуток времени, на начальной этапе наблюдения состояние гемореологической системы было крайне неустойчивым.

### Обсуждение

Рост касательных напряжений, действующих на эндотелиальный слой сосудистой стенки, ведет к механическому повреждению эндотелия и к его функциональной несостоятельности. Напряжение сдвига на сосудистой стенке непосредственно зависит от вязкости цельной крови и влияет на нее. Таким образом, повышение кажущейся вязкости крови у пациентов с ИБС может привести к изменению массообмена между кровью и сосудистой стенкой с последующим усилением тромбоцит- и моноцит-эндотелиального взаимодействия. Последнее обстоятельство не только ускоряет атерогенез, но и снижает тромборезистентность сосудистой стенки. Как исход описанных изменений было обнаружено достоверное повышение риска развития ОКС у больных ИБС с высокими значениями вязкости цельной крови.

Нарушения в системе гемореологии создают благоприятную ситуацию для активации свертывающего звена системы гемостаза. При стенозирующем коронарном атеросклерозе создаются условия для деформационного стресса эритроцитов [8], которые являются од-

ним из основных депо аденозиндифосфата (АДФ) – мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Повышенная агрегационная активность эритроцитов способна нарушать физиологическую функцию эндотелия и, в частности, его тромборезистентность [9]. Локальный воспалительный процесс как один из механизмов дестабилизации существующей атеросклеротической бляшки [10] проявляется повышением уровня провоспалительных цитокинов, которые способны интенсифицировать синтез фибриногена [11], повышающего вязкость цельной крови [12]; одновременно он служит агрегантом для эритроцитов [13], участвует в агрегации тромбоцитов, центрального компонента механизмов свертывания крови [14].

Организм представляет собой систему с высоким уровнем самоорганизации, направленной на поддержание постоянства внутренней среды [15]. Динамика состояния гемореологической системы отражает «запас прочности» организма, позволяющий противостоять патологическим воздействиям и неблагоприятным факторам окружающей среды. Скоростные характеристики гемореологической системы являются чувствительными параметрами для определения прогноза состояния гемореологической системы, а, следовательно, и стратификации риска ОКС у конкретного пациента.

Определение координат особых точек, соответствующих устойчивому или неустойчивому фокусам при анализе фрагментов фазовых портретов, позволяет не только оценить биофизические характеристики исследуемой системы, но и построить прогноз ее дальнейшего «поведения». У обследованных пациентов гемореологическая система находится в неустойчивом положении, что можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак. Однако, скорость «разрушения» системы различна у больных, не перенесших ни одного ОКС и пациентов, претерпевших 3 и более ОКС, что и определяет прогноз и тактику ведения пациентов.

Полученные данные свидетельствуют о

важнейшей роли гемореологии в патогенезе прогрессирования ИБС. Изучение биофизических параметров гемореологической системы позволит прогнозировать риск развития ОКС и осуществлять дифференцированное ведение больных ИБС. Проведенное исследование позволяет оценивать состояние гемореологической системы как прогностический признак течения ИБС, который можно использовать для стратификации риска обострений заболевания.

Таким образом, в группу больных ИБС с высоким риском ОКС следует включать пациентов, у которых: кажущаяся вязкость цельной крови при скорости сдвига  $5 \text{ Гц} > 8,4 \text{ сПз}$ ; выявлена положительная по знаку скорость изменения вязкости цельной крови. У таких больных требуется интенсификация и / или модификация проводимой терапии с последующим контролем состояния гемореологической системы каждые 3 месяца.

К группе пациентов с умеренным риском развития ОКС по результатам исследования гемореологической системы относятся больные, у которых: кажущаяся вязкость цельной крови при скорости сдвига  $5 \text{ Гц}$  находится в диапазоне  $7,20-8,39 \text{ сПз}$  (нестабильное состояние гемореологической системы). Такие больные нуждаются в динамическом наблюдении с контрольным исследованием состояния гемореологической системы через 6 месяцев, по результатам которого возможно их распределение в группу высокого или низкого риска развития ОКС.

К пациентам ИБС с низким риском развития ОКС согласно состоянию гемореологической системы относятся больные, у которых: кажущаяся вязкость цельной крови при скорости сдвига составляет  $5 \text{ Гц} < 7,2 \text{ сПз}$ ; отмечена отрицательная скорость изменения вязкости цельной крови и / или стабильное состояние системы гемореологии. В данной группе больных на фоне продолжения проводимой терапии контрольное исследование состояния гемореологической системы может быть проведено через 1 год.

## Литература

1. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2000; 3: 5-12.
2. Bing RJ, Hellberg K. Coronary Blood Flow in Relation to Angina Pectoris. *Circulation* 1972; 46: 1146-54.
3. Добровольский Н.А., Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков А.В. Анализатор вязкости крови. Реологические исследования в медицине. Москва 1997; 56-9.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Москва «Медиа Сфера» 2006; 305 с.
5. Денисова Т.П., Головачева Т.В., Брук С.Б. и др. Биофизические аспекты системы гемостаза при инфаркте миокарда. Саратов: Изд-во СМУ 2003; 160 с.
6. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. Москва «Медицина» 1982; 272 с.
7. Sutton DW, Schmid-Schonbein GW. Elevation of organ resistance due to leukocyte perfusion. *Am J Physiol* 1992; 262: H1646-50.
8. Санников А.Г., Бродер И.А., Сторожок С.А. Влияние модификаций экстрацеллюлярной среды различными концентрациями CaCl<sub>2</sub> на механические свойства мембраны и метаболизм эритроцитов. *Науч вестн Тюмен ГУ* 2000; 2: 64-75.
9. Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Zhang SNY, et al. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *PNAS* 2004; 101: 14871-6.
10. Engstrom G, Hedblad B, Stavenow L, et al. Fatality of Future Coronary Events Is Related to Inflammation-Sensitive Plasma Proteins: A Population-Based Prospective Cohort Study. *Circulation* 2004; 110: 27-31.
11. Fuller GM, Otto JM, Wolowsky BM, et al. The effects of hepatocyte stimulating factor on fibrinogen biosynthesis in hepatocytes biolayers. *J Cell Biol* 1985; 101: 1481-6.
12. Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, et al. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 870-5.
13. Chen S, Gavish B, Zhang S, et al. Monitoring of erythrocyte aggregate morphology under flow by computerized image analysis. *Biorheology* 1995; 32: 487-96.
14. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. Москва «Спорт и культура» 1999; 464 с.
15. Волькенштейн М.В. Биофизика. Москва «Наука» 1988; 591 с.

Поступила 13/04-2006  
Принята к печати 03/10-2006

## Определение аутоантител против $\beta_1$ -адренорецептора и влияние их удаления на сократительную функцию миокарда левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией

Е.А. Табакьян\*, А.Г. Тоневицкий, Д.М. Атауллаханова\*, А.Ю. Заруба\*, В.В. Кухарчук\*  
НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава, \*НИИ клинической кардиологии  
им. А.Л.Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава.  
Москва, Россия

## $\beta_1$ -adrenoreceptor antibody measurement and antibody removal effects on left ventricular contractility in dilated cardiomyopathy patients

Е.А. Tabakyan\*, A.G. Tonevitsky, D.M. Ataulakhanova\*, A.Yu. Zaruba\*, V.V. Kukharchuk\*

Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, State Federal Agency for Health and Social Development, \*A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

---

**Цель.** Разработать тест-систему для определения аутоантител против  $\beta_1$ -адренорецептора (анти- $\beta_1$ -АР). Изучить влияние удаления аутоантител на сократительную функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ).

**Материал и методы.** Пептиды, соответствующие фрагментам второй внеклеточной петли  $\beta_1$ -АР человека (197-222 а.о.) были синтезированы модифицированным твердофазным методом и лиофилизированы. Контроль молекулярной массы осуществляли с помощью лазерно-десорбционной масс-спектрометрии. Были обследованы 47 больных с целью выявления анти- $\beta_1$ -АР. Из них с диагнозом дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) – 22, ишемическая кардиомиопатия – 8, постинфарктный кардиосклероз – 6, миокардит – 3, алкогольная кардиомиопатия – 1, посттрансплантационная кардиомиопатия – 7. Удаление анти- $\beta_1$ -АР проводили 4 больным с ДКМП: 3 – методом плазмафереза (ПФ) и 1 пациенту – методом иммуноадсорбции (ИА).

**Результаты.** Разработана иммуноферментная тест-система для определения аутоантител с использованием в качестве антигена пептида, содержащего 26 аминокислот второй внеклеточной петли  $\beta_1$ -АР. Показано, что удаление анти- $\beta_1$ -АР у больных ДКМП методами ИА и ПФ приводит к улучшению сократительной функции миокарда ЛЖ.

**Заключение.** Важно выяснить, объясним ли факт улучшения сократительной функции миокарда только удалением анти- $\beta_1$ -АР. Следует разработать более совершенные методы детекции анти- $\beta_1$ -АР, других аутоантител к миокарду, установить их роль в нарушении сократительной функции миокарда.

**Ключевые слова:** аутоантитела против  $\beta_1$ -адренорецептора, иммуноадсорбция, плазмаферез, сократимость миокарда левого желудочка.

**Aim.** To develop a test system measuring  $\beta_1$ -adrenoreceptor antibody (anti- $\beta_1$ -AR) level. To study the effects of autoantibody removal on left ventricular (LV) contractility.

**Material and methods.** Peptides, according to second human extracellular  $\beta_1$ -AR loop fragments (197-222 amino acid fragments), were synthesized by modified hard-phase method and then lyophilized. Molecular mass control was performed by laser desorption mass spectrometry. In total, 47 patients were examined, with the aim of anti- $\beta_1$ -AR detection. Dilated cardiomyopathy (DCMP) was diagnosed in 22 patients, ischemic CMP – in 8, post-infarction cardiosclerosis – in 6, myocarditis – in 3, alcohol CMP – in 1, and post-transplantation CMP – in 7 participants. Anti- $\beta_1$ -AR were removed in 4 DCMP patients, by plasmapheresis (PF; n=3) or immunoadsorption (IA; n=1).

**Results.** A new immuno-enzyme test system for autoantibody detection has been developed, using the second extracellular  $\beta_1$ -AR loop 26 amino acid peptide as the antigen. Anti- $\beta_1$ -AR removal by IA or PF methods resulted in improved LV contractility among DCM patients.

**Conclusion.** It is important to determine whether LV contractility improvement is explained by anti- $\beta_1$ -AR removal exclusively. More advanced methods for anti- $\beta_1$ -AR and other anti-myocardial antibody detection should be developed, and auto-antibodies' role in impaired myocardial contractility should be studied.

**Key words:**  $\beta_1$ -adrenoreceptor auto-antibodies, immuno-adsorption, plasmapheresis, left ventricular myocardial contractility.

## Введение

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) определяется как заболевание сердца, характеризующееся расширением и прогрессирующим нарушением сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) или обоих желудочков. Несмотря на использование для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) новых групп лекарственных препаратов, смертность этой категории больных за 5-летний период составляет от 20-25% до 46% [1,2]. Нарушения гуморального и клеточного иммунитета, а именно аутоиммунная реактивность, рассматривается как один из главных механизмов в патогенезе ДКМП [3]. Показана роль аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецепторам (анти- $\beta_1$ -АР) в нарушении функционирования симпатoadrenalной системы сердца. Установлено, что содержание антител, взаимодействующих с функциональными эпитопами  $\beta_1$ -АР у больных с ДКМП, осложненной желудочковыми аритмиями и нарушениями проводимости, встречается значительно чаще, чем с ДКМП без этих осложнений [4]. Высокий титр анти- $\beta_1$ -АР обнаруживается в сыворотке примерно 35% больных с ДКМП [5].

На основании фармакологических критериев  $\beta$ -АР подразделяют на  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ -подтипы, классически определяя их как рецепторы сердечной ткани, гладких мышц дыхательных путей и жировой ткани, соответственно. В мембранах кардиомиоцитов  $\beta$ -АР представлены в основном  $\beta_1$  и  $\beta_2$ -подтипами. Все подтипы  $\beta$ -АР представляют собой гликопротеины с молекулярной массой порядка 65 кДа. Гены  $\beta$ -АР расположены на длинном плече хромосомы 5, имеют размер порядка 1200 пар оснований и не содержат интронов [6].

$\beta_1$ -АР составляет приблизительно 80% всех  $\beta$ -АР сердца. Подобно  $\beta_2$ -АР (54% полной гомологии),  $\beta_1$ -АР имеет три внеклеточные и три внутриклеточные полипептидные последовательности («петли») с 7 трансмембранными  $\alpha$ -спиралями. Внутриклеточными доменами  $\beta$ -АР

связываются с стимуляторными гетеротримерными гуанинтрифосфат (ГТФ)-связывающими белками (G-белки). Активация  $\beta_1$ -АР нуждается в специфической конформации рецептора, стабилизируемой при помощи агониста [7]. Кроме того, причиной активации рецептора, возможно, является димеризация  $\beta_1$ -АР, что также может лежать в основе агонистических свойств анти- $\beta_1$ -АР антител, обнаруженных у пациентов с ХСН. Стимуляция  $\beta$ -АР вызывает каскад последовательных реакций: во-первых происходит активация G белков, затем аденилатциклазы с последующим образованием циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), и наконец, цАМФ-зависимой протеинкиназы (ПКА). Активированная ПКА последовательно фосфорилирует молекулы, необходимые для регулирования концентрации саркоплазматического  $[Ca^{2+}]$  [7], и, таким образом, возрастает сократимость кардиомиоцитов, хронотропия, склонность к отклонениям от нормы. Активация G белков может также увеличить направленный ток в  $Ca^{2+}$ -каналах L-типа [8].

Важной чертой функционирования  $\beta$ -АР системы является достаточно быстрая потеря чувствительности (десенситизация) в ответ на продолжительное действие или чрезмерно высокую дозу агониста. Десенситизация происходит за счет фосфорилирования рецептора регуляторными киназами. Фосфорилирование снижает способность связанного с агонистом рецептора стимулировать  $G_s$  белок. Для  $\beta$ -АР известно два вида ПКА, вызывающих фосфорилирование, и, следовательно, различные механизмы десенситизации. Быструю десенситизацию  $\beta$ -АР вызывает специфическая  $\beta$ -адренергическая киназа ( $\beta$ -АРК) или другие близко родственные G белок-сопряженные рецепторные киназы (GPK), которая за короткое время (время полуреакции составляет ~ 20 сек.) фосфорилирует связанный с агонистом рецептор. Это фосфорилирование сопровождается связыванием с другим цитозольным белком-кофактором,  $\beta$ -арестином, что приво-

дит к отделению рецептора от G-белка с дальнейшей интернализацией рецептора внутри клетки. Существует также более общая, неспецифическая форма десенситизации (гетерологическая десенситизация), катализируемая цАМФ зависимой PKA, которая действует медленнее (время полуреакции ~ 3,5 мин.) и которая может активироваться, наряду с различными другими лигандами, более низкими, чем для  $\beta$ -АРК, концентрациями  $\beta$ -агонистов. Кроме функционального нарушения сопряжения рецепторов с Gs-белком и их интернализации существует более глобальный процесс десенсибилизации в ответ на длительное (часы или дни) воздействие агониста, который сопровождается необратимой потерей количества рецепторов (downregulation). В основе этого процесса лежат два главных механизма — усиленный распад рецепторов и их сниженный синтез [3].

В экспериментах на животных было показано, что длительная иммунизация пептидом, соответствующим второй экстрацеллюлярной петле  $\beta_1$ -АР вызывала СН, подобную таковой при ДКМП [9]. Экспериментальная модель ДКМП продемонстрирована в работе [10]. Исследователи применили изогенные инъекции анти- $\beta_1$ -АР антисывороток у инбредных крыс для развития у них КМП, возникающей без воспаления. Аутоантитела к  $\beta_1$ -АР иммуноглобулины подкласса G (анти- $\beta_1$ -АР IgG) оказались самодостаточны вызвать множество дисфункций миокарда, характерных для развития систолической СН [10].

Известно, что удаление аутоантител методом иммуноадсорбции IgG приводит к улучшению сократительной функции миокарда, показателей центральной гемодинамики и качества жизни пациентов с ДКМП [11,12].

Остаются не выясненными вопросы: какая стратегия — избирательная иммуноадсорбция (ИА) на сорбентах, содержащих фрагменты второй петли  $\beta_1$ -АР или полное удаление иммуноглобулинов более эффективна; надо ли понижать максимально концентрацию анти- $\beta_1$ -АР или достаточно удалить 60-70% для достижения клинического (терапевтического) эффекта. Во втором случае возможно использование плазмафереза (ПФ), что значительно проще и доступнее. В данной работе впервые сравнили влияние двух методов лечения на состояние насосной функции сердца, течение заболевания и клинический эффект от этих процедур.

## Материал и методы

**Методика определения аутоантител.** Пептиды, соответствующие фрагментам второй внеклеточной петли  $\beta_1$ -АР человека (197-222 а.о.) были синтезированы модифицированным твердофазным методом и лиофилизованы как описано ранее [4]. Контроль молекулярной массы осуществляли с помощью лазерно-десорбционной масс-спектрометрии (Thermo Bioanalysis Corp., Англия).

В иммуноферментном анализе (ИФА) растворы пептидов в карбонатном буфере (0,04 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , pH 9,6) сорбировали по 100 мкл в лунках поливинилхлоридных планшетов (Titertek, Шотландия). Для блокирования неспецифических реакций использовали 5% раствор обезжиренного молока в фосфатно-солевом буферном растворе (ФСБР) pH 7,4, по 100 мкл в лунку в течение 20 мин. при 37°C. Исследуемые сыворотки крови разводили в 3% растворе обезжиренного молока в ФСБР, содержащего 0,05% твина-20, вносили по 100 мкл в лунку и выдерживали на планшете в течение 2 ч при 37°C. Для отмывки планшетов и разведения конъюгата использовали ФСБР, содержащий 0,05% твина-20. В качестве вторых антител использовали конъюгат с пероксидазой хрена кроличьих антител к иммуноглобулинам человека (ИМТЕК, Россия). Конъюгат разводили в ФСБР, содержащем 0,05% твина-20, вносили по 100 мкл в лунки планшета и инкубировали 45 мин. при 37°C. В качестве субстрата использовали раствор о-фенилендиамина и перекиси водорода в фосфатно-цитратном буфере, pH 4,7. Реакцию останавливали 10% раствором серной кислоты, оптическую плотность измеряли на многоканальном спектрофотометре Multiscan MS (Labsystems, Финляндия) при 492 нм. Для контроля сорбции пептидов на планшет использовали систему со стрептавидин-пероксидазой. Для контроля неспецифических реакций в ИФА образцов, содержащих аутоантитела, использовали несорбированные (без антигена) лунки планшета.

Отрицательным контролем служили сыворотки крови здоровых доноров, а положительным — сыворотки крови больных с подтвержденным диагнозом ДКМП, наличием систолической СН, снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 40%, находящиеся на лечении в НИИ трансплантологии.

Для предсказания антигенности используют показатели, отражающие физико-химические характеристики отдельных аминокислот. Метод Хоппа и Вудса базируется на анализе первичной структуры белков и предсказании антигенных эпитопов на основе локальной гидрофильности аминокислотных остатков. Метод Джеймсона и Вульфа основан на анализе доступности аминокислотных остатков растворителю, гибкости углеродного скелета и особенностях вторичной структуры [13].

**Обследование пациентов и проведение процедур ПФ и ИА.** Были обследованы 47 больных с целью выявления анти- $\beta_1$ -АР. Из них с диагнозом: ДКМП — 22; ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) — 8; постинфарктный кардиосклероз (ПИКС) — 6; миокардит (МК) — 3; алкогольная КМП — 1; посттрансплантационная КМП — 7 (после пересадки сердца). Повышенное содержание анти- $\beta_1$ -АР наблюдалось у 7 больных с ДКМП, 3 — с ИКМП, 1 — с МК, 3 — с посттрансплантационной КМП. Удаление анти- $\beta_1$ -АР проводили 4 больным с ДКМП: 3 — методом ПФ и 1 пациенту методом ИА.

Все больные мужчины с ДКМП, систолической СН (ФВ ЛЖ < 40%), наличием анти- $\beta_1$ -АР (дважды подтверждено до проведения процедур). В результате обследова-

ния у них были исключены: коронарная болезнь сердца (КБС) после проведения коронароангиографии (КАГ), клапанные поражения миокарда, алкогольная КМП, артериальная гипертензия (АГ), хронические заболевания легких (бронхит, эмфизема, пневмосклероз), обострение сопутствующих хронических инфекций, сахарный диабет (СД), гипотиреоз. У всех пациентов был синусовый ритм; наличие постоянной формы мерцательной аритмии служило исключаяющим критерием в связи со сложностью точной оценки динамики размеров полостей сердца, ФВ ЛЖ.

Пациенты получали стандартную терапию – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона; один пациент получал дигоксин, не менее 3 месяцев до проведения процедур ИА или ПФ. Терапия не была изменена по завершении процедур. Методы обследования до курса процедур и в последующие контрольные точки: эхокардиография (ЭхоКГ), проба на толерантность к физической нагрузке (ТФН) (тест с 6-минутной ходьбой), суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ ЭКГ); до и после каждой процедуры определение содержания калия, натрия, креатинина, общего белка, альбуминов, IgG в плазме крови, анти- $\beta_1$ -АР.

Процедуры ПФ проводили каждый день курсом по 3-4 дня. Применяли непрерывный ПФ методом плазмасепарации (сепаратор крови COBE-SPECTRA, США). За процедуру удаляли 1/2 объема плазмы. Объем плазмы пациента рассчитывали по номограмме с учетом веса, пола, гематокрита. Замещение в эквивалентном объеме раствором Рингера, реополиглолином, раствором альбумина 5% по 40г за процедуру.

Два курса ИА: первый курс 4 дня подряд по 1 процедуре и второй курс 3 дня подряд осуществляли путем перфузии плазмы, отделенной на сепараторе крови COBE-SPECTRA, поочередно через 2 колонки с поликлональными антителами – против IgG человека (Адсопак, Покард, Россия). Скорость тока плазмы через колонку – 25-30 мл/мин. Объем перфузированной плазмы в среднем за процедуру составил 4700 мл, а время процедуры в среднем – 200 мин. Каждая колонка, прошедшая цикл сорбции Ig, регенерировалась путем последовательного ее промывания: а) 400 мл. физиологического раствора, б) 400 мл. глицинового буфера с pH 2,5 во время чего происходит десорбция Ig, в) 400 мл. фосфатного буфера с pH 7,4 для восстановления физиологического pH колонки, г) 400 мл. физиологического раствора. После этого колонка готова к повторному применению на процедуре или заполнению консервирующим раствором азида натрия и хранения при температуре +4°C до очередной процедуры у данного пациента. Замещение во время ИА не проводили. В качестве антикоагулянта в обоих случаях использовали гепарин.

Непосредственно после последней процедуры курса ПФ и ИА назначали иммунотерапию внутривенно препаратом донорского иммуноглобулина человека Октагам® (ОСТАРНАМА Pharmazeutika Produccion ges m.b.H, Австрия) в дозе 0,25 г/кг.

## Результаты и обсуждение

Известно, что основной мишенью для аутоантител является вторая внеклеточная петля рецептора. В опытах *in vitro* такие антитела

197 200 205 210 215 220 222  
HWWRAESDEARRCYNDPKCCDFVTNR (18,1)  
HWWRAE (27,2) DFVTNR (27,5)  
RAESDE (27,3)  
DEARRCY (27,4)  
ARRCYND (28,2)

Рис. 1 Химически синтезированные фрагменты второй внеклеточной петли (197-222)  $\beta_1$ -АР человека.

оказывали стимулирующее влияние на изолированные крысиные кардиомиоциты.

Для определения сайтов связывания аутоантител провели пептидное картирование второй внеклеточной петли  $\beta_1$ -АР (аминокислотная последовательность 197-222). Химически синтезированы были короткие 6-7 членные пептиды, соответствующие различным фрагментам этой последовательности (рисунок 1). Также был синтезирован 26-членный пептид (197-222). Взаимодействие аутоантител с различными фрагментами  $\beta_1$ -АР изучалось с помощью метода иммуоферментного анализа. Среди коротких пептидов наиболее активными были пептиды (204-210) [DEARRCY] (последовательность аминокислот в белке, заглавные буквы означают первые буквы названия аминокислоты) (рисунок 2). Этот пептид соответствует пикам расчетных профилей антигенности (рисунок 3). При этом для предсказания В-клеточных эпитопов было использовано два метода: шкала гидрофильности и профиль индекса антигенности, включающий в себя такие параметры, как гидрофильность, доступность, подвижность и две шкалы вторичной структуры [4].

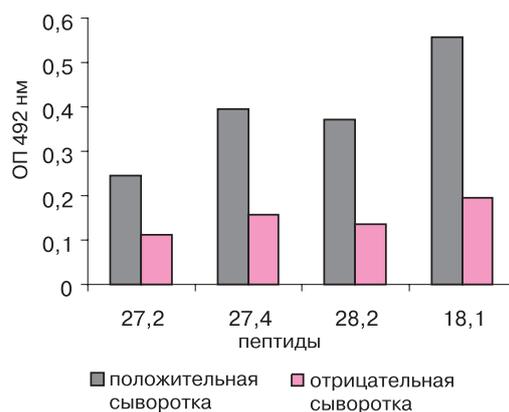
Пептид [DEARRCY] содержит также в своем составе аминокислотный остаток Cys209 (рисунок 3). Аминокислотные остатки Cys131 и Cys209 участвуют в образовании дисульфидной связи между первой и второй внеклеточными петлями рецептора и таким образом играют существенную роль в поддержании правильной конформации лиганд-связывающего центра [14]. По сравнению с короткими пептидами максимальной антигенной активностью в ИФА обладал 26-членный пептид (197-222), что, очевидно, связано с гетерогенностью популяции аутоантител, а также, возможно, со стерическими факторами – меньшей степенью деформации молекулы при иммобилизации.

На следующем этапе работы определяли аминокислотные остатки, гипотетически входящие в состав активного центра  $\beta_1$ -АР. Наиболее исследована структура активно го центра  $\beta_2$ -АР. Агонист-связывающий центр  $\beta_2$ -АР располо-

жен на 1/3 глубины мембранного пакета рецептора (15А°) с внешней стороны клеточной мембраны. Критическими для связывания агониста являются остатки аспарагиновой кислоты (D113) на третьем гидрофобном трансмембранном домене, два остатка серина (S204 и S207) на пятом гидрофобном домене и два остатка фенилаланина (F282 и F290) на шестом гидрофобном домене. Таким образом, существует модель агонист-связывающего сайта  $\beta_2$ -АР, в которой лиганд связывается внутри мембранного гидрофобного кармана рецептора и «заякоривается» специфическими молекулярными взаимодействиями между аминокислотными остатками рецептора и функциональными группами лиганда [15,16]. На рисунке 4 показано выравнивание участков последовательностей III, V и VI трансмембранных доменов  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР; аналогичные аминокислоты  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР совпадают. Таким образом, можно предположить, что для  $\beta_1$ -АР аналогичные аминокислоты также входят в состав активного центра.

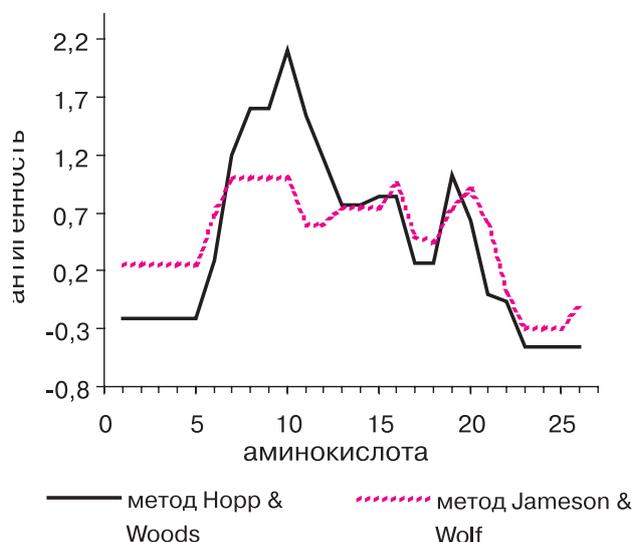
Чтобы определить к какому классу иммуноглобулинов относятся исследуемые аутоантитела в ИФА для проявления реакции использовали меченые пероксидазой моноклональные антитела к различным классам иммуноглобулинов человека. Было установлено, что аутоантитела относятся к иммуноглобулинам М и G, чаще всего имеет место сочетания IgG и IgM. Известно, что IgG и IgM аутоантитела присутствуют при органоспецифических аутоиммунных заболеваниях [17]. При этом патогенность, как правило, характерна для антител к антигенам клеточной поверхности, в частности к рецепторам (т.н. реакция гиперчувствительности II типа). Разработанный метод определения аутоантител был апробирован на образцах сыворотки крови больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и здоровых доноров. Предел чувствительности в тест-системе для несомненно положительных сывороток соответствовал разведению 1/625. Исходя из калибровочной кривой по препарату IgG человека в системе сэндвич-ИФА, ориентировочно оценили концентрацию аутоантител в положительных сыворотках как 5-10 мкг/мл, что приблизительно соответствует 30-70 нМ.

Одной из причин появления таких аутоантител считают наличие перекрестных реакций с бактериальными белками. При хроническом повреждении тканей миокарда, вызванном



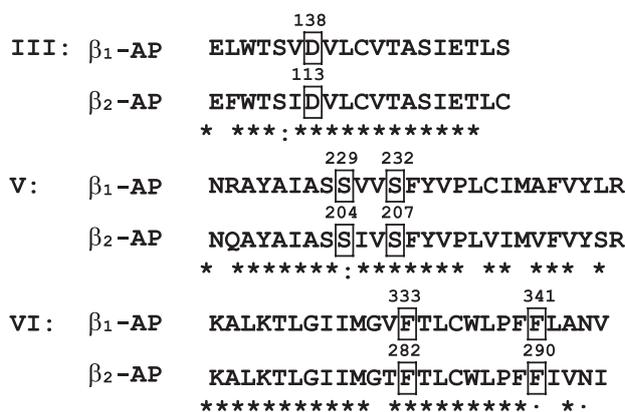
Примечание: концентрации пептидов 27,2; 27,4; 28,2 10 мкг/мл, пептида 18,1-1 мкг/мл.

Рис. 2 Взаимодействие аутоантител с различными фрагментами  $\beta_1$ -АР (разведение сывороток 1/25).



Примечание: последовательность 204-210 подчеркнута, аминокислотный остаток Cys209 помечен звездочкой.

Рис. 3 Расчетные профили антигенности второй внеклеточной петли  $\beta_1$ -АР.



Примечание: идентичные аминокислотные остатки обозначены звездочкой; сходные – двочетием внизу; аминокислотные остатки, входящие в состав активного центра выделены прямоугольниками.

Рис. 4 Выравнивание участков последовательностей III, V и VI трансмембранных доменов  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР.

Таблица 1

Содержание общего белка, IgG, альбумина, анти-β<sub>1</sub>-АР после курсов процедур ПФ и ИА

Пациенты ПФ/ИА	IgG, г/л	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Анти-β-АР A <sub>492</sub> , опт.ед.
	до → после	до → после	до → после	до → после
«С» (ПФ)	12,56 → 3,53	76 → 53	45 → 31	0,40 → 0,26 (K-0,14, K+0,71)
«М» (ПФ)	12,19 → 4,51	74,5 → 45	43,5 → 30	0,48 → 0,29 (K-0,08, K+0,59)
«Л» (ПФ)	12,36 → 3,91	68 → 51	40,6 → 35	0,34 → 0,18 (K-0,16, K+0,5)
«Ш» (ИА)	14,00 → 2,60	65 → 50	43 → 34	0,96 → 0,42 (K-0,38, K+0,98)

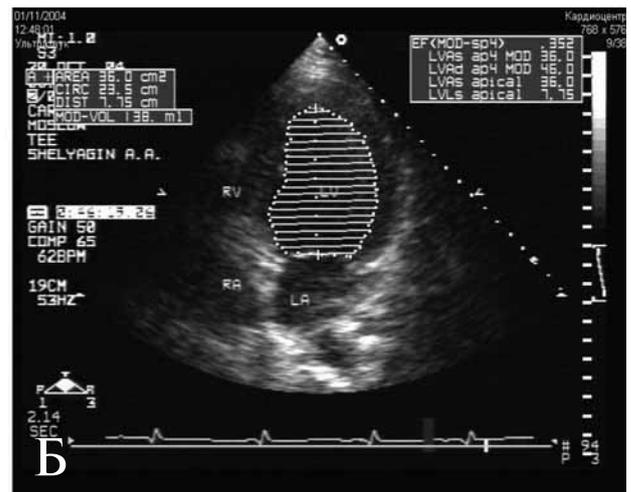
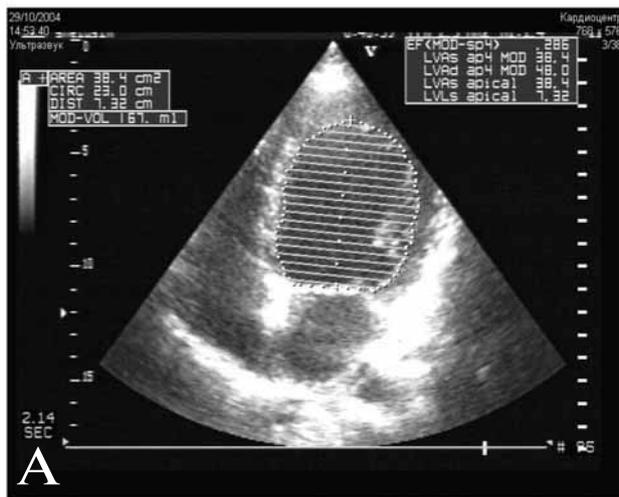
Таблица 2

Результаты ЭхоКГ пациентов с ДКМП до и через 2 недели после курсов ПФ и ИА

Пациенты ПФ/ИА	КДР ЛЖ, см.		КСР ЛЖ, см.		СДЛА, мм рт.ст.		ПЖ, см.		ФВ ЛЖ, %	
	до	после	до	после	до	после	до	после	до	после
«С» (ПФ)	9,1	8,2	-	-	58	45	2,6	2,6	19	23
«М» (ПФ)	6,8	5,8	5,8	4,2	< 25	< 25	3,6	3,6	35	42
«Л» (ПФ)	8,1	8,0	6,7	6,6	> 25	< 25	4,7	3,9	22	26
«Ш» (ИА)	7,2	6,2	6,0	4,6	28	27	2,8	2,8	28,6	34,4

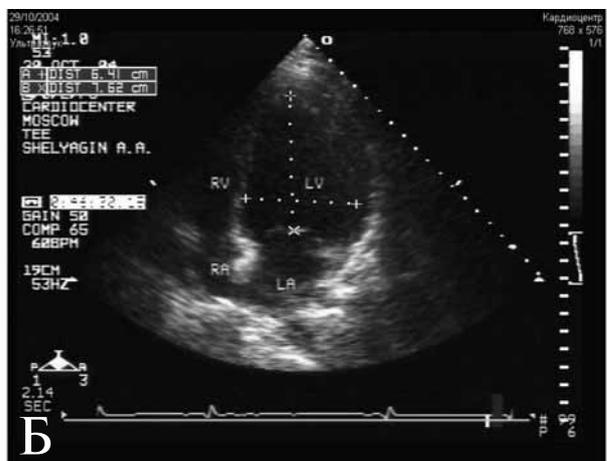
трипаносомой T.stuzi, были обнаружены антитела к внутриклеточным бактериальным белкам, в частности к С-концевым доменам рибосомальных Р белков [18]. Одним из основных антигенных эпитопов при этом является фраг-

мент [AESEE] (последовательность аминокислот в белке, заглавные буквы – первые буквы аминокислоты), расположенный на С-концевом домене рибосомального белка Р0 (34 кДа). Было показано, что антитела к рибосомальным



Примечание: до ИА, КСО 167 мл, ФВ 28,6% (А); через 14 месяцев, КСО 138 мл, ФВ 35,2% (Б).

Рис. 5 А. Б. КСО и ФВ ЛЖ до и через 14 месяцев после 1 курса ИА.



Примечание: до ИА – ИС=0,9 (N – 0,55) (А); через 14 месяцев – ИС=0,84 (Б).

Рис. 6 А. Б. ИС ЛЖ до и через 14 месяцев после 1 курса ИА.

Таблица 3

Расстояние, пройденное за 6 минут в максимально быстром темпе до и через 2 недели после проведения процедур

Пациенты ПФ/ИА	До курса процедур	После курса процедур
«С» (ПФ)	480	540
«М» (ПФ)	515	580
«Л» (ПФ)	480	560
«Ш» (ИА)	725	769

Таблица 4

Динамика ЖНР сердца после иммуноадсорбции

Тип НРС	До Ig-афереза	2 недели после Ig-афереза	4 месяца после Ig-афереза	1,5 года после Ig-афереза
	$\beta_1$ -АТ (+)*	$\beta_1$ -АТ (-)*	$\beta_1$ -АТ (+)	$\beta_1$ -АТ (-)
ЖЭ Общее число	4432	3391	6455	7300
ЖЭ – Пары	254	102	209	74
ЖТ/ЖЭ в ЖТ	16/50	3/9	17/56	4/14

Примечание:  $\beta_1$ -АТ (+) – наличие аутоантител;  $\beta_1$ -АТ (-) – отсутствие аутоантител.

Р белкам трипаносомы перекрестно реагируют со второй внеклеточной петлей  $\beta_1$ -АР человека и в опытах *in vitro* оказывают стимулирующее влияние на крысиные неонатальные кардиомиоциты. Полагают, что появление перекрестных реакций антител связано с гомологией аминокислотных последовательностей антигенных эпитопов этих белков. Фрагмент [AESEE] белка Р0 трипаносомы обладает высокой гомологией с фрагментом (201-205)  $\beta_1$ -АР человека (рисунок 1). Таким образом, можно предположить, что являясь первоначально антителами к бактериальным белкам, аутоантитела к  $\beta_1$ -АР человека играют существенную роль в патогенезе СН.

Пациенту: «Ш» 30 лет, вес 85 кг, рост 181 см, индекс массы тела (ИМТ) 25,7 кг/м<sup>2</sup>, дважды проводили курсы ИА (с разницей в полгода) из 4 и 3 процедур.

Пациентам: «С» 37 лет, вес 94 кг, рост 183 см, ИМТ 28,5 кг/м<sup>2</sup>; «М» 30 лет, вес 77 кг, рост 174 см, ИМТ 25,6 кг/м<sup>2</sup>; «Л» 30 лет, вес 91 кг, рост 193 см, ИМТ 24,5 кг/м<sup>2</sup> проводили курсы ПФ.

В таблице 1 представлена динамика уровней белков плазмы крови после 3 (пациенты «С» и «М»), 4 (пациент «Л») процедур ПФ и 3 процедур ИА (пациент «Ш»).

Проведение курса ПФ с замещением 40 г альбумина за каждую процедуру вызывало умеренное снижение его содержания. Осложнений во время курса процедур, связанных с колебаниями уровня альбумина, не отмечено, при этом, концентрация альбумина через 3 дня после окончания курсов процедур существенно не отличалась от исходного.

С помощью ИА удается эффективнее снизить уровень IgG. Однако неселективное удаление IgG методом ПФ было достаточным

для существенного снижения концентрации анти- $\beta_1$ -АР. Удаление анти- $\beta_1$ -АР при ПФ оказалось сравнимо с таковым при применении ИА.

Изменение показателей, характеризующих состояние насосной функции сердца через 2 недели после окончания курсов процедур, представлены в таблице 2: размеры левого желудочка (ЛЖ) сердца, конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ, а также размеры правого желудочка (ПЖ), величина систолического давления в легочной артерии (СДЛА), ФВ ЛЖ.

Незначительное уменьшение размеров ЛЖ сердца, увеличение ФВ наблюдали в случаях применения как ПФ, так и ИА. У 2 больных при ПФ наблюдали снижение СДЛА, уменьшение размера ПЖ, что также может быть результатом улучшения насосной функции сердца. Ухудшения показателей гемодинамики не наблюдалось ни в одном случае.

Изменение ТФН оценено при проведении пробы с 6-минутной ходьбой. Незначительная положительная динамика присутствовала во всех случаях (таблица 3).

Пациенту «Ш» процедуры ИА выполняли на 1,5-2 года раньше, чем остальным пациентам, в связи с чем возможно представить результаты ЭхоКГ через 14 месяцев после проведения первого курса процедур ИА (рисунки 5 А и Б). Конечный систолический объем (КСО) ЛЖ уменьшился, а ФВ ЛЖ увеличилась через 14 месяцев после 1-го курса ИА. Уменьшение КСО сопровождалось снижением конечного диастолического объема (КДО) с 234 мл перед курсом ИА, до 203 мл после ИА, соответственно), увеличением ФВ ЛЖ с 28,6% до 35,2%.

Увеличение ударного объема, однако, не отмечено — 67 мл до и 65 мл через 14 месяцев. Улучшение сократимости миокарда ЛЖ, вероятно, также связано с его ремоделированием, на что указывает изменение индекса сферичности (ИС) ЛЖ — отношение размеров ЛЖ по длинной и короткой осям. При ДКМП это отношение приближается к единице (рисунок 6).

Положительная динамика размеров полости ЛЖ и показателей сократимости через 2 недели после ИА сохранялась после 14 месяцев наблюдения (рисунки 6 А, Б). Результаты наблюдения пациента после процедур ИА и иммунотерапии согласуются с результатами, опубликованными немецкими исследователями (кратковременный эффект и отдаленные результаты) [11, 12].

У пациента «Ш» также удалось проследить связь между повышением уровня анти  $\beta_1$ -АР IgG и частотой желудочковых нарушений ритма (ЖНР) сердца: желудочковых экстрасистол (ЖЭ), эпизодов желудочковой тахикардии (ЖТ). Данные представлены в таблице 4.

Что касается динамики ЖНР через 2 недели после проведения процедур ПФ, то существенных положительных или отрицательных изменений не наблюдалось.

## Литература

- Grogan M, Redfoeld MM, Bailey KR, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC* 1995; 26(1): 80-4.
- Erdmann E. The management of the heart failure — an overview. *Basic Res Cardiol* 2000; 95: 13-7.
- Freedman NJ, Lefkowitz RJ. Anti- $\beta_1$ -adrenergic receptor antibodies and heart failure: causation, not just correlation. *J Clin Invest* 2004; 113: 1379-82.
- Шумаков В.И., Рулева Н.Ю., Коробов Н.В. и др. Разработка аналитического метода на основе иммуноферментного анализа для определения аутоантител к  $\beta_1$ -адренорецепторам в сыворотке крови больных с дилатационной кардиомиопатией. *Вест трансплант искусств орг* 1999; 34-41.
- Caforio AL, Goldman JH, Baig MK, et al. Cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy become undetectable with disease progression. *Heart* 1997; 77: 62-7.
- Tomaszewski M, Brain NJ, Charchar FJ, et al. Essential Hypertension and  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Gene. *Hypertension* 2002; 40: 286-91.
- Lohse MJ, Engelhardt S, Eschenhagen, T. What is the role of  $\beta$ -adrenergic signaling in heart failure? *Circ Res* 2003; 93: 896-906.
- Lader AS, Xiao YF, Ishikawa Y, et al. Cardiac  $G_{\alpha}$  overexpression enhances L-type calcium channels through an adenylyl cyclase independent pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 9669-74.
- Matsui S, Fu ML, Hobeke JJ. Peptides derived from cardiovascular G-protein-coupled receptors induce morphological cardiomyopathic changes in immunized rabbits. *Mol Cell Cardiol* 1977; 29: 641-55.
- Jahns R, Boivin V, Hein L, et al. Direct evidence for a  $\beta_1$ -adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2004; 113: 1419-29.
- Knebel F, Bohm M, Staudt A, et al. Reduction of morbidity by immunoadsorption therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004; 97(3): 517-20.
- Felix SB, Staudt A, Dorffle WD, et al. Hemodynamic Effects of Immunoadsorption and Subsequent Immunoglobulin Substitution in Dilated Cardiomyopathy. Three-Month from a Randomized Study. *JACC* 2000; 35(6): 1590-8.
- Wisdom G.V. Peptide Antigens. Oxford University Press Inc. Oxford New York Tokyo 1994; 252.
- Fraser CM. Site-directed mutagenesis of  $\beta$ -adrenergic receptors. *J Biol Chem* 1989; 264: 9266-70.
- Strader CD, Candelore MR, Hill WS, et al. Identification of two serine residues involved in agonist activation of the  $\beta$ -adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1989; 264: 13572-80.
- Tota MR, Candelore MR, Dixon RAF, Strader CD. Biophysical and genetic analysis of the ligand binding site of the beta-adrenoceptor. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 4-6.
- Naparstek Y, Plotz PH. The role of autoantibodies in autoimmune disease. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 79-104.
- Kaplan D, Ferrari I, Bergami PL, et al. Antibodies to ribosomal P proteins of *Trypanosoma cruzi* in Chagas disease possess functional autoreactivity with heart tissue and differ from anti-P autoantibodies in lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10301-6.

## Выводы

Выполнен эпитопный анализ аутоантител анти —  $\beta_1$ -АР в сыворотках больных ДКМП. Основным эпитопом для аутоантител является аминокислотная последовательность DEAR-RCY. Разработана иммуноферментная тест-система для детекции аутоантител с использованием в качестве антигена пептида, содержащего 26 аминокислот второй внеклеточной петли  $\beta_1$ -АР.

Удаление аутоантител анти —  $\beta_1$ -АР у больных ДКМП методами ИА и ПФ улучшает насосную функцию сердца. Это улучшение функции сердца через 2 недели после курсов ПФ сравнимо с таковым при проведении ИА. Следует отметить удовлетворительную переносимость больными процедур ПФ и ИА; побочные реакции, осложнения отсутствовали.

В дальнейшем важно выяснить объясним ли факт улучшения сократительной функции миокарда только удалением анти- $\beta_1$ -АР, или же необходимо удаление и других аутоантител. Для этого необходимо создать более совершенные методы детекции анти- $\beta_1$ -АР, других аутоантител к миокарду, установить их роль в нарушении сократительной функции миокарда.

Поступила 14/04-2006  
Принята к печати 29/05-2006

## Депрессивные расстройства и их коррекция в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом

Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург, Россия

## Depressive disorders and their correction in complex treatment of metabolic syndrome patients

Yu.P. Uspensky, E.V. Balukova

I.I. Mechnikov St. Petersburg State Medical Academy. St. Petersburg, Russia

**Цель.** Изучить клинические и метаболические эффекты селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралина при включении его в комплексную терапию больных с метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 36 больных с МС. В зависимости от проводимого лечения и наличия психологических изменений все пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам основной группы помимо базисной терапии, в случае выявления депрессивных расстройств (ДР), дополнительно назначался СИОЗС сертралин в дозе 50 мг/сут. однократно утром; курс терапии – 8 недель. Группу сравнения составили пациенты, получавшие только базисную терапию. У пациентов двух групп оценивались клинические, биохимические и психофизиологические характеристики.

**Результаты и обсуждение.** У 77,8% больных с МС были диагностированы ДР различного уровня. Отмечалась сопряженность между клиническими, метаболическими проявлениями МС и степенью выраженности ДР. При включении в комплексную терапию сертралина наблюдалась более быстрая стабилизация гемодинамики, регрессия клинических, психопатологических показателей, уровня гликемии, сыровороточных липопротеидов.

**Заключение.** Включение в комплексную терапию МС, сопряженного с ДР, СИОЗС сертралина улучшает результаты лечения, обладает положительным клиническим, метаболическим действием.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, депрессивные расстройства, антидепрессанты, сертралин.

**Aim.** To study clinical and metabolic effects of selective serotonin re-uptake inhibitor (SSTI) sertraline in complex treatment of metabolic syndrome (MS) patients.

**Material and methods.** Thirty-six MS patients were divided into two groups, according to treatment program and psychological symptoms. Intervention group received basic therapy and, in case of depressive disorders (DD) diagnosed, sertraline (50 mg/d), once per day in the morning, for 8 weeks. Control group received basic therapy only. In all participants, clinical, biochemical, and psycho-physiological parameters were assessed.

**Results.** DD of varying severity were diagnosed in 77,8% of MS patients. Clinical and metabolic MS symptoms correlated with depression severity. Adding sertraline to complex treatment was associated with hemodynamics stabilization, clinical and psychopathological symptom regression, glucose and serum lipoprotein level normalization.

**Conclusion.** Adding sertraline to complex treatment of MS associated with DD improved therapy effectiveness and demonstrated beneficial clinical and metabolic effects.

**Key words:** Metabolic syndrome, depressive disorder, antidepressants, sertraline.

---

Метаболический синдром (МС) – понятие, введенное Hanefeld M, 1991, находится в зоне самого пристального внимания широкого круга различных специалистов: эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и др.

Сегодня не вызывает сомнения, что практически все составляющие МС являются строго установленными факторами риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а их сочетание многократно ускоряет развитие и прогрессирование этих болезней [2].

С другой стороны, следует признать отсутствие единого мнения о причине инициации метаболических расстройств в патогенезе МС. Большинство авторов считают первичным расстройством инсулинорезистентность (ИР), к которой в последующем присоединяются другие звенья формирования МС, приводящие в итоге к появлению осложнений, самыми частыми и тяжелыми из которых являются ССЗ – артериальная гипертензия (АГ), острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), инфаркт миокарда и недостаточность кровообращения [8]. К сожалению, активное изучение собственно соматической составляющей МС: несбалансированное избыточное питание, гиподинамия, курение, и других факторов, ассоциированных с образом жизни и наследственной детерминацией, в большинстве случаев происходит при явном или скрытом игнорировании психосоматических аспектов [4], что резко снижает эффективность лечебных и превентивных мероприятий.

В этих условиях усугубляются коморбидные метаболические личностные нарушения, что, в конечном итоге, способствует развитию стойкой фиксации расстройств психосоматических и сомато-психических взаимоотношений [1]. Проспективные наблюдения показали, что в течение 10 лет после дебюта сахарного диабета у 48% молодых людей развиваются психические расстройства, которые ассоциируются с неблагоприятным исходом заболевания [11]. Принципиально важно отметить, что на первый план у данной категории больных выступают депрессивные расстройства (ДР), являющиеся ФР ухудшения гликемического контроля, развития осложнений. Весьма показательны данные о распространенности коморбидных депрессий, которые варьируют в широких пределах от 14,4% до 41,3%, причем тяжесть ДР коррелирует со многими симптомами МС [6,7].

На современном этапе признается наличие биологического субстрата, общего для депрессии и МС. Доминирующей является связь между депрессией и гиперреактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы с усилением выработки кортизола. Хроническая гиперкортизолемиа приводит к формированию ИР, АГ, гиперпродукции стероидов, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений. При ДР существует дисбаланс вегетативной нервной системы с активацией симпатического отдела, что приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде

вследствие возрастания частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и силы сокращения миокарда [5,9]. Еще один механизм взаимосвязи депрессии и ишемической болезни сердца (ИБС) обусловлен нарушениями в свертывающей системе крови. Установлено, что у пациентов с депрессией имеются значительные дефекты физиологических характеристик тромбоцитов, таких как повышенный уровень внутриклеточного свободного кальция, гиперпродукция тромбоцитарного фактора IV и  $\beta$ -тромбоглобулина, что способствует более активной агрегации тромбоцитов [3].

Таким образом, прямое патофизиологическое воздействие депрессии на сердечно-сосудистую систему способствует к развитию ФР атеросклероза, опасных для жизни клинических проявлений ИБС, формированию патологического стереотипа пищевого поведения. Депрессия отрицательно влияет на приверженность больных лечению. При наличии депрессии больные реже придерживаются здорового образа жизни, хуже выполняют врачебные рекомендации по соблюдению диеты, отказу от курения, оптимизации режима физической активности.

Представленные данные диктуют необходимость своевременного распознавания и лечения ДР у больных с МС.

Целью данного исследования явилось изучение клинических и метаболических эффектов селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС) сертралина – международное непатентованное название (Асентра, КРКА, Словения), при включении его в комплексную терапию больных МС.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 36 больных с МС. Соотношение мужчин и женщин – 1:2,6 (n=10 и n=26 соответственно). Средний возраст больных – 51,8±4,3 года. Диагноз МС устанавливался на основании критериев, предложенных Национальным институтом здоровья США в 2001г.

В зависимости от лечения и наличия психологических изменений все пациенты были разделены на 2 группы. Пациентам I (основной) группы (n=22; мужчины – 8, женщины – 14), помимо базисной терапии, в случае выявления ДР, сочетающихся с выраженными проявлениями личностной (ЛТ) и ситуационной тревожности (СТ), дополнительно назначался антидепрессант Асентра (сертралин) в дозе 50 мг/сут. однократно утром. Курс терапии – 8 недель. Во II группу (сравнения) вошли пациенты (n=14; мужчины – 4, женщины – 10), получавшие только базисную терапию. Динамика клинических, лабораторных и психологических показателей в группах обследованных изучалась по окончании курсовой терапии.

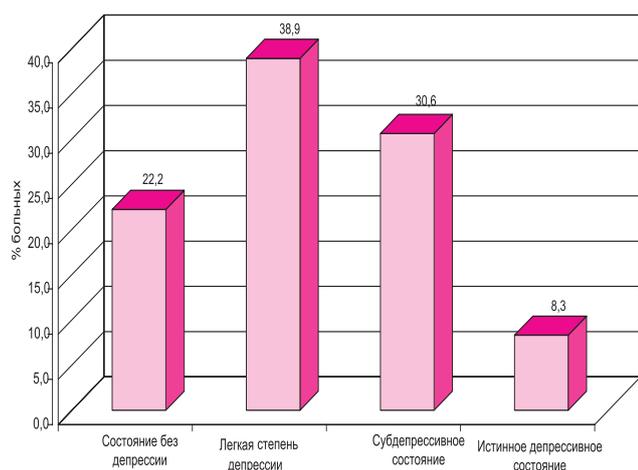


Рис.1 Распределение пациентов с МС в зависимости от выраженности проявлений депрессии по данным шкалы Цунга.

Выбор препарата был обусловлен рядом особенностей, позволяющих его применение у данной категории пациентов. Данные, полученные в многоцентровом, открытом, пилотном исследовании SADHART (The Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial), показывают, что сертралин не обладает кардиотоксичностью; он не влияет на проводящую систему сердца (продолжительность интервалов PR, QRS, QT), на фракцию выброса левого желудочка, не вызывает изменений ЧСС, уровня АД. По сравнению с другими антидепрессантами, сертралин обладает минимальным риском межлекарственных взаимодействий, поскольку ингибирует только один изомер (1A2) цитохрома P-450, участвующего в окислительном метаболизме лекарственных средств различного механизма действия [10]. В этой связи применение Асентры у полиморбидных больных, постоянно принимающих несколько лекарственных средств, представляется предпочтительным. Асентра обладает высокой селективностью, что обеспечивает ее хорошую переносимость и безопасность.

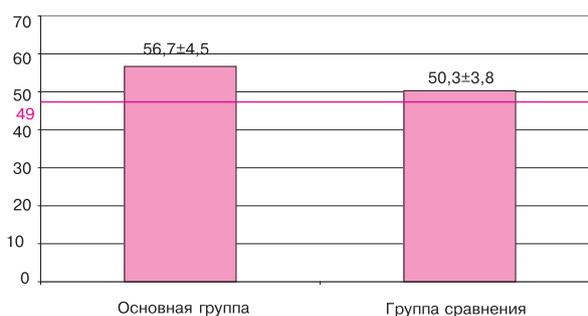
Степень выраженности клинических проявлений МС определялась методом субъективной самооценки больными собственных ощущений с использованием градации в баллах: 0 – отсутствие признака, 1 – признак выражен слабо, 2 – признак выражен умеренно, 3 – признак резко выражен.

Лабораторные методы включали исследование липидного спектра крови: общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛНП), липопротеиды очень низкой плотности (ЛОНП), липопротеиды высокой плотности



Примечание: по оси абсцисс – группы наблюдения, по оси ординат – баллы.

Рис. 3 Выраженность ЛТ и СТ у больных с МС по данным опросника Спилбергера-Ханина.



Примечание: по оси абсцисс – группы наблюдения, по оси ординат – баллы.

Рис. 2 Выраженность ДР у больных с МС по данным шкалы Цунга.

(ЛВП), триглицериды (ТГ), индекс атерогенности; уровень гликемии; исследование свертывающей системы крови: протромбиновый индекс, фибриноген, время рекальцификации, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

Комплекс исследования психологического статуса пациентов включал опросник депрессии Цунга, шкалу депрессии Гамильтона (HDRS), опросник Спилбергера-Ханина для оценки ЛТ и СТ, шкалу уровня астении.

Все клинические и лабораторные показатели, зарегистрированные у больных, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа на персональном компьютере. Из вероятностно-статистических методов применяли корреляционный анализ, позволяющий установить статистически значимые связи между зарегистрированными показателями.

## Результаты и обсуждение

**Исследование психологического статуса пациентов.** В проведенном исследовании установлено, что из всех обследованных пациентов с МС (n=36) у 28 (77,8%) больных имели место ДР; легкая степень депрессии диагностирована у 14 (38,9%). В клинической картине преобладали жалобы на снижение фона настроения, уровня активности, работоспособности, повышенную утомляемость, утрату интересов и способности получать удовольствие. Субдепрессивное состояние отмечено у 11 (30,6%) больных; оно харак-

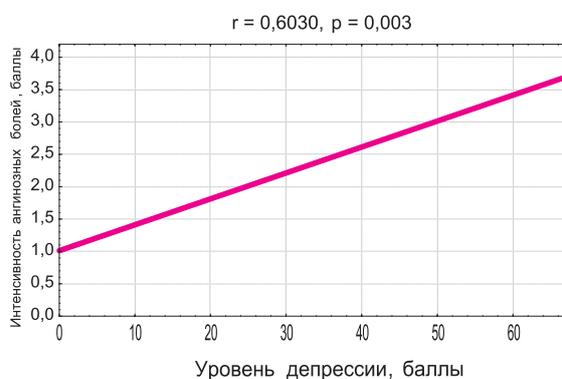


Рис. 4 Зависимость между интенсивностью ангинозных болей и степенью выраженности ДР (шкала Цунга).

Таблица 1

Динамика лабораторных показателей на фоне дифференцированной терапии у больных с МС

Показатели, Ммоль/л	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС	7,78±1,74	6,48±1,45	6,99±1,22	6,78±1,39
ТГ	1,73±0,99	1,64±0,66	1,82±0,54	1,74±0,63
ХС ЛНП	4,29±1,27	4,08±0,97	4,33±1,56	4,29±1,44
ХС ЛОНП	0,94±0,09	0,88±0,08	0,88±0,08	0,86±0,05
ХС ЛВП	1,78±1,3	1,91±1,19	1,95±1,1	1,94±0,08
Гликемия натощак	8,1±1,5	7,4±1,2	7,8±0,9	6,9±1,3

теризовалось многообразием жалоб и их несоответствием объективным признакам заболевания. Соматические ощущения сопровождалось переживанием недостаточной ценности собственной личности, пессимистической оценкой перспективы, психоастеническими затруднениями в ситуациях принятия решений и межличностного взаимодействия. Истинное депрессивное состояние диагностировано у 3 (8,3%) пациентов (рисунок 1). Средний уровень депрессии по шкале Цунга у данной категории больных составил 56,7±4,5 балла (рисунок 2), шкале HDRS – 15,5±2,5 балла. У больных с МС в основной группе выявлялись повышенные уровни ЛТ – 54,2±3,7 балла и в большей степени РТ – 59,5±4,8 балла (рисунок 3). Уровень астении составил 98,3±5,6 балла, что соответствует ее умеренной степени выраженности.

Существенно важным явился факт наличия сопряженности между степенью выраженности клинических и метаболических проявлений МС и уровнем ДР. У больных МС отмечалась положительная взаимосвязь между интенсивностью ангинозных болей ( $r=0,6030$ ;  $p=0,003$ ) (рисунок 4), частотой приступов за неделю ( $r=0,6723$ ;  $p=0,002$ ), выраженностью одышки ( $r=0,6656$ ;  $p=0,001$ ), уровнем АД ( $r=0,2344$ ;  $p=0,001$ ) и степенью депрессии.

У больных с наличием депрессивного состояния был более высокий уровень гликемии (ри-

сунки 5) и атерогенной фракции ХС ЛНП, что указывает на общность патофизиологических механизмов МС и депрессии.

**Дифференцированный подход к терапии МС.**

Сравнительное исследование, проведенное в параллельных группах, показало более высокую эффективность базисной терапии МС при включении в ее состав антидепрессанта Асентры. Динамика клинических симптомов заболевания в группе, получавшей комбинированную терапию с подключением Асентры, выражалась в достоверном снижении частоты и интенсивности ангинозных болей, одышки, стабилизации гемодинамики. Обращало на себя внимание, что на фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика уровня гликемии, сывороточных липопротеидов, однако эти изменения были статистически незначимы, что может быть связано с непродолжительностью курса лечения (таблица 1). В первые дни приема Асентры у части больных отмечались незначительное головокружение, эмоциональная лабильность, нарушение сна. Данные симптомы проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата.

Динамика показателей психологического статуса больных с МС представлена на рисунках 6, 7, 8. В основной группе больных согласно данным шкалы Цунга, отмечалось достоверное снижение уровня депрессии с 56,7 до 46,7 баллов (17,6%). По данным HDRS уровень депрессии в

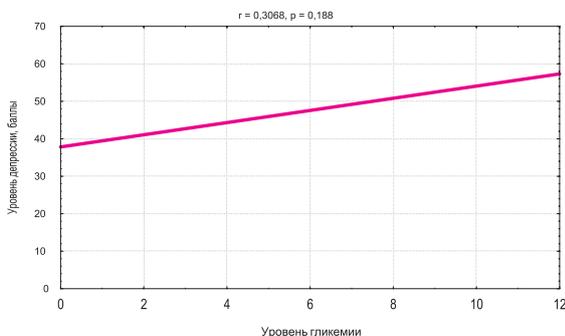
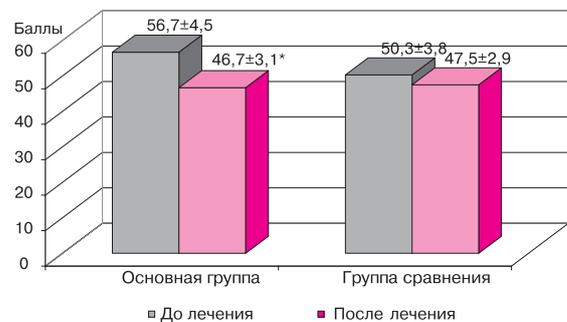
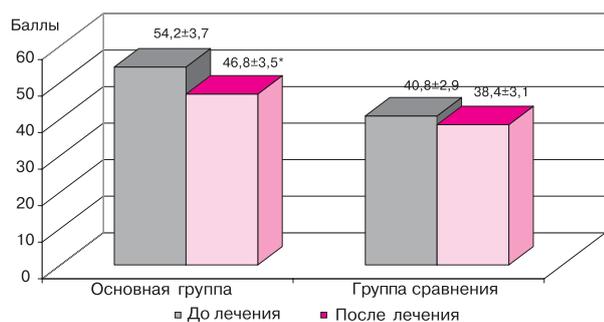


Рис. 5 Зависимость между уровнем гликемии (ммоль/л/ и степенью выраженности ДР (шкала Цунга, баллы)).



Примечание: \* -  $p<0,05$  - различия статистически достоверны  
Рис. 6 Динамика уровня депрессии по шкале Цунга на фоне дифференцированной терапии.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  - различия статистически достоверны; по оси абсцисс - группы наблюдения, по оси ординат - баллы

Рис. 7 Динамика ЛТ на фоне дифференцированной терапии у больных с МС.

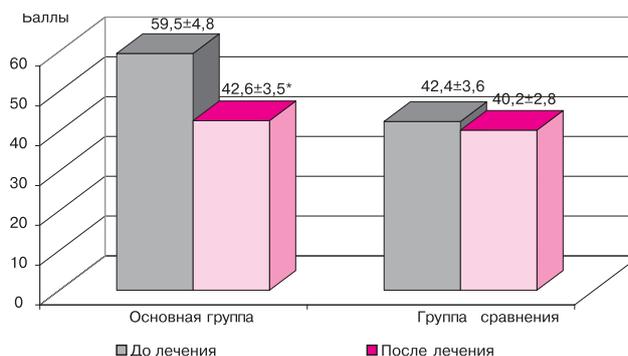
основной группе уменьшился с 15,5 до 6,7 баллов (56,7%) ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения ДР имели тенденцию к снижению – с 50,3 до 47,5 баллов по шкале Цунга, с 11,8 до 8,4 по HDRS, однако динамика имела статистически незначимый характер. Регресс показателей ЛТ и СТ больных основной группы характеризовался большей выраженностью – с 54,2 до 46,8 баллов (13,7%) и с 59,5 до 42,6 баллов (28,4%), соответственно, чем в группе сравнения, где изменения показателей были статистически незначимы. Уровень астении уменьшился с  $98,3 \pm 5,6$  до  $76 \pm 4,4$  баллов.

## Выводы

При обследовании и лечении больных с МС необходимо учитывать возможность сопряженности его основных клинических проявлений с депрессией, наличие которой значительно отягощает течение и исходы заболевания. Степень

## Литература

1. Задонченко В.С. Психологические особенности и качество жизни больных артериальной гипертензией с метаболическими факторами риска. Кардиология 2002; 42(9): 15-9.
2. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома связано с высоким риском атеросклеротических заболеваний. Кардиоваск тер профил 2004; 1: 56-9.
3. Оздоева Л.Д., Небиеридзе Д.В., Погосова Г.В. и др. Взаимосвязь факторов риска атеросклероза и тревожно-депрессивных состояний у мужчин из неорганизованной популяции. Кардиоваск тер профил 2003; 1: 59-64.
4. Симаненков В.И., Успенский Ю.П. От теории психосоматической медицины – к терапевтической практике. Медлайн-экспресс 2006; 4(187): 3-7.
5. Carney RM, Freedland KE, Rich MW, et al. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. Ann Behav Med 1995; 17: 142-9.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  - различия статистически достоверны; по оси абсцисс - группы наблюдения, по оси ординат - баллы

Рис. 8 Динамика СТ на фоне дифференцированной терапии у больных с МС.

выраженности клинических симптомов заболевания ассоциирована с формированием более выраженного комплекса психических расстройств, из которых наиболее значимыми в клиническом и прогностическом плане являются ДР, способствующие формированию психологической дезадаптации и оказывающие отрицательное влияние на течение основного заболевания.

Диагностика и коррекция ДР обеспечивают клинические преимущества для данной категории пациентов и ассоциированы с положительной динамикой показателей, составляющих основные кластеры МС.

Перспективным для использования в клинической практике для категории пациентов с МС, исходя из соотношения «эффективность-безопасность», является дженерик сертралина антидепрессант Асентра.

6. Coodnick PJ, Henry JH, Buki VM. Treatment of depression in patient with diabetes mellitus. J Clin Psychiatry 1995; 56(4): 128-36.
7. Coodnick PJ, Kumar A, Henry JH, et al. Sertraline in coexisting major depression and diabetes mellitus. Psychopharmacol Bull 1997; 33(2): 261-4.
8. Krook A, O Rahilly S. Bailleres Clinical Endocrinology and Metabolism. -10-th Ed. London 1996; 97-122.
9. Manuck S, Olsson G, Hjemdahl P, et al. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patient? A pilot study. Psychosom Med 1992; 54: 102-8.
10. Shapiro PA, Lesperance F, Frasura-Smith N, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial). Am Heart J 1999; 137: 1100-06.
11. Sunita M. Depressive Symptoms Predict Hospitalization for Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus. Pediatrics 2005; 115: 1315-9.

Поступила 21/02-2007

## Определение риска сердечно-сосудистых осложнений при плановых кардиохирургических вмешательствах

Г.И. Сидоренко, С.М. Комиссарова

Республиканский научно-практический центр «Кардиология». Минск, Республика Беларусь

### Cardiovascular event risk assessment in planned cardosurgery interventions

G.I. Sidorenko, S.M. Komissarova

Republic Scientific and Clinical Center "Cardiology". Minsk, Belarussia

---

**Цель.** Изучить особенности количественного определения миокардиального, коронарного и нейровегетативного резервов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) перед плановой хирургической реваскуляризацией миокарда для объективизации риска периоперационных осложнений.

**Материал и методы.** Обследованы 62 больных ИБС с крупноочаговым кардиосклерозом с ХСН III функционального класса NYHA перед кардиохирургической реваскуляризацией миокарда. Инструментальные исследования включали: коронарографию, эхокардиографию, суточное мониторирование электрокардиограммы, анализ вариабельности сердечного ритма, тест 6-минутной ходьбы с краткосрочным холтер-мониторированием.

**Результаты.** Обсуждаются возможности объективизации оценки риска сердечно-сосудистых осложнений при кардиохирургических вмешательствах. Предложено определение адаптационной способности сердечно-сосудистой системы в клинических условиях с количественной оценкой степени их выраженности для определения риска кардиохирургических вмешательств в дополнение к общепринятой системе EUROSCORE.

**Заключение.** Предложенное количественное определение резервов адаптации, не усложняя предоперационное обследование, сможет не только оценить риск, но и наметить пути предварительной подготовки наиболее уязвимых аспектов системы кровообращения.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, хирургическая реваскуляризация, риск периоперационных осложнений, адаптационный резерв, парные нагрузочные тесты.

**Aim.** To investigate quantitative assessment of myocardial, coronary and neuro-vegetative reserves in coronary heart disease (CHD) and chronic heart failure (CHF) patients before planned interventional myocardial revascularization, to objectivize peri-intervention complication risk.

**Material and methods.** In total, 62 CHD patients with macrofocal cardiosclerosis and NYHA Functional Class (FC) III CHF were examined before planned interventional myocardial revascularization. Instrumental tests included: coronarography, echocardiography, 24-hour ECG monitoring, heart rate variability analysis, 6-minute walking test with short-term Holter monitoring.

**Results.** Risk objectivization potential for peri-intervention cardiovascular complications is discussed. The authors propose to qualitatively assess cardiovascular system adaptation ability in clinical settings, in addition to traditional EUROSCORE system.

**Conclusion.** The proposed qualitative adaptation reserve assessment, not complicating pre-intervention examination, not only evaluates risk level, but also provides insights on protection of the most vulnerable cardiovascular system components.

**Key words:** Coronary heart disease, interventional revascularization, peri-intervention complication risk, adaptation reserve, paired stress tests.

---

Для стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при кардиохирургических вмешательствах широко используются различные индексы и стандартизованные оценочные шкалы, основанные на клинических критериях [1-6]. Американская коллегия врачей рекомендует всех пациентов перед операцией оценивать с помощью индекса Detsky AS 1986 [3], при котором выделяются 3 класса степени риска. Более позднее руководство, разработанное рабочей группой American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) [4], установило 4 упрощенных критерия, соотнеся их с категориями большого, среднего и малого риска. К категории большого риска относят нестабильные коронарные синдромы, застойную сердечную недостаточность, значимые аритмии, тяжелые клапанные пороки сердца. Средние и малые включают: стенокардию I-II функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе давностью > 6 месяцев, компенсированную хроническую сердечную недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД), пожилой возраст.

В Белоруссии наибольшей популярностью пользуется шкала EUROSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evolution), по которой определяется балльная оценка пациент-зависимых, сердце-зависимых и операционно-зависимых факторов риска (ФР). При этом к высокому риску (>6 баллов) отнесены экстренные операции на аорте и других магистральных сосудах, ИМ, осложненный разрывом межжелудочковой перегородки, или длительно идущие операции, связанные с большими водно-электролитными нарушениями или с потерей крови. Средний и низкий риски включают: нестабильную стенокардию (НС), дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) – фракция выброса (ФВ) ЛЖ <30%, ИМ давностью < 90 дней, легочная гипертензия (ЛГ), возраст > 60 лет, неврологические нарушения [5].

Однако до настоящего времени отсутствуют рекомендации по неинвазивной оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы больных перед кардиохирургическим вмешательством, позволяющие количественно определить функциональные резервы, т. е. своеобразные «тыловые позиции», иногда существенно влияющие на исход операции.

Речь идет о стратификации риска ССО у пациентов при выполнении плановых кардиохи-

рургических вмешательств. В то же время операции по экстренным показаниям производят в зависимости от степени экстренности и их относят по шкале EUROSCORE к категории «высокого кардиального риска».

Целью настоящего исследования является количественное определение миокардиального, коронарного и нейровегетативного резервов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с ХСН перед плановой хирургической реваскуляризацией миокарда для объективизации риска периоперационных осложнений.

## Материал и методы

В исследование были включены 62 больных ИБС со стенокардией напряжения (СН) II-III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов, с ХСН II-III ФК Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) и ФВ ЛЖ < 45% (средняя ФВ ЛЖ –  $38,8 \pm 1,88\%$ ) в возрасте 42-69 лет (средний возраст  $56, \pm 4,6$ ), 50 мужчин и 12 женщин. Другими критериями включения в исследование были документированный ИМ в анамнезе с зубцом Q на электрокардиограмме (ЭКГ) давностью не менее 6 месяцев, многососудистое поражение коронарных артерий (КА) (в среднем  $3,1 \pm 0,02$  сосудов), синусовый ритм, стабильное состояние в течение 2 последних недель и более.

Из исследования исключались: Q-ИМ давностью < 6 месяцев, острый коронарный синдром (ОКС), клапанные пороки сердца, СД I типа, атриовентрикулярная (АВ) или синоатриальная (СА) блокады более чем I степени, наличие частой желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) и пароксизмальной желудочковой тахикардии (ЖТ), а также патология опорно-двигательного аппарата и другие нарушения, препятствующие выполнению теста 6-минутной ходьбы (6МТХ).

Больные находились в кардиохирургическом отделении для последующей плановой реваскуляризации миокарда и прошли комплексное клиничко-инструментальное обследование, включающее коронаровентрикулографию (КВГ), суточное мониторирование (СМ) ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), стресс-ЭхоКГ с добутамином, исследование вариабельности сердечного ритма (ВСР) на программно-техническом комплексе «БРИЗ».

В настоящем исследовании акцент делался на парные нагрузочные пробы [8]. Это обусловлено установленной ранее закономерностью [9], доказывающей развитие механизма адаптации к прерывистой ишемии (preconditioning) после перенесенной ишемии. Данный феномен позволяет не только констатировать факт развития адаптации, но и дать ему количественную оценку [10]. В качестве нагрузки был избран простой и доступный 6МТХ, который за последние годы получил широкое распространение. Проводили парные 6МТХ с интервалом 30 минут под контролем краткосрочного холтер-мониторирования в виде двух эпизодов с количественным определением показателей работы, мощности и метаболической стоимости физической нагрузки (ФН). Учитывали наличие определенной диссоциации между показателями гемодинамики с величиной ФН [11,12]. Определяли дистанцию (S, м) и время (t, с) ходьбы до наступления рассогласования величины ФН с направленностью трендов частоты сердечных сокращений (ЧСС); S и t до максимального смещения сегмента ST, а так-

же время восстановления депрессии сегмента ST. Рассчитывались работа (А, Дж) по формуле:  $A = m(0,657 \cdot t + 1,19 \cdot S)$ , где:  $m$  – масса тела (кг),  $t$  – время (с); мощность (W)  $W = A/t$  (ватт) [13]; показатель метаболической стоимости по формуле:  $MET = (13W/m + 3,5)/3,5$  [14]; индекс адаптации (ИА) как отношение параметров работы, мощности и MET при повторной ФН к первому тесту по формуле:  $IA = A_2/A_1$ . Если величина ИА была  $> 1$ , то это трактовалось как наличие резерва адаптации и, напротив, при  $IA < 1$  – как истощение резерва адаптации [10].

Для анализа ВСР был выбран простой и доступный способ ее оценки на коротких участках ЭКГ (5-минутная запись) после каждого из парных бМТХ с интервалом 30 минут. Оценивали усредненный интервал RR (RRi, мс), стандартное отклонение величин интервалов RR (SDNN, мс), среднеквадратичное отклонение абсолютных приращений длительности кардиоциклов (rMSSD, мс), а также спектральные мощности высокочастотных (HF, %), низкочастотных (LF, %), очень низкочастотных (VLF, %) колебаний и отношение LF/HF. Подробное описание методики анализа ВСР приведено ранее [7].

Для клинической проверки эффективности определения резервов адаптации были выделены две группы, сопоставимые по возрасту, полу, ФК ХСН и степени выраженности систолической дисфункции (средняя ФВ  $38,8 \pm 1,8\%$ ). В I группу ( $n=44$ ) вошли больные с хорошей переносимостью ФН при бМТХ. Больные II группы ( $n=18$ ) характеризовались усилением симптомов ХСН (одышка, утомляемость) и/или ангинозных болей при проведении бМТХ. По шкале EUROSCORE пациенты обеих групп имели средний балл  $4,8 \pm 0,7$ .

Статистическая обработка выполнена при помощи пакета программ STATISTICA 6.0. Сравнение параметров осуществлялось с использованием критерия Пирсона. Для исследуемых показателей ВСР были построены многоходовые таблицы частот, с помощью которых выявлены максимально информативные показатели изменений ВСР, наиболее тесно связанные с периоперационными осложнениями.

## Результаты

Результаты парного нагрузочного тестирования пациентов I и II групп с количественным определением выполненной А, W и MET представлены в таблице 1.

При втором тестировании у обследуемых I группы пройденная S традиционного бМТХ и S до рассогласования величины нагрузки с динамикой ЧСС, выполненная А, затраченная W и количество MET увеличивались, что наглядно отражает ИА указанных параметров, тогда как у больных II группы, напротив, ИА указанных величин уменьшался.

Эти данные свидетельствуют о более высокой адаптации к ФН у больных в I группе, что было подтверждено клиническим наблюдением в послеоперационном периоде, протекающем без осложнений и, напротив, истощение адаптационных резервов во II группе.

При ЭхоКГ сразу после бМТХ у больных I

группы было обнаружено достоверное улучшение нарушений локальной сократимости миокарда (ИНЛС) ЛЖ на высоте второй ФН, и, напротив, ухудшение ЛС у больных II группы. После выполнения первой ФН у больных I группы наблюдалось увеличение ИНЛС на 13,6% по сравнению с исходным состоянием – с  $2,21 \pm 0,08$  до  $2,51 \pm 0,09$  ( $p=0,05$ ); после второй ФН величина ИНЛС у больных I группы достоверно уменьшилась на 20,2% по сравнению с первой ФН –  $2,51 \pm 0,09$  и  $2,08 \pm 0,12$  соответственно ( $p=0,03$ ). Тогда как у больных II группы ИНЛС увеличивался с  $2,33 \pm 0,07$  до  $2,54 \pm 0,08$  ( $p=0,05$ ) после первой ФН и с  $2,54 \pm 0,08$  до  $2,68 \pm 0,08$  ( $p<0,05$ ) после второй, свидетельствуя об ухудшении ЛС и истощении миокардиального резерва у больных II группы.

Сопоставление результатов оценки резерва коронарного кровообращения в указанных двух группах больных представлено в таблице 2.

При втором тестировании интеграл смещения сегмента ST и t восстановления после ишемии в I группе достоверно уменьшались ( $p<0,05$ ). Выполненная А, затраченная W и число MET в I группе при втором тестировании увеличились, что отражает величина ИА указанных параметров: ИА А – 1,29; ИА W – 1,04; ИА MET – 1,03; тогда как во II группе величины вышеуказанных параметров уменьшались и, соответственно, снизился ИА (ИА А – 0,65; ИА W – 0,51; ИА MET – 0,60; ( $p<0,001$ )).

Эти данные свидетельствуют о подключении механизма адаптационной защиты и повышении толерантности к ишемии во время второго нагрузочного теста у больных I группы с сохраненным коронарным резервом, и истощением коронарного резерва в группе II, что нашло подтверждение в осложненном течении периоперационного периода, сопровождающегося острой недостаточностью ЛЖ, потребностью во вспомогательном кровообращении (внутрибаллонная аортальная контрпульсация) и инотропной поддержке (кардиотонические средства).

Для быстроты и простоты определения резервов адаптации миокардиальной и коронарной функций можно пользоваться ИА, определяемыми по S традиционного бМТХ и S до максимальной депрессии сегмента ST в условиях парных ФН, которые имеют прямую корреляционную связь с индексом А ( $r=0,80$ ,  $p<0,001$ ), индексом MET ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ) и индексом W ( $r=0,64$ ,  $p<0,001$ ). Полученные результаты показывают реальность определения адаптационной

**Таблица 1**

Параметры парных 6МТХ с интервалом 30 минут с определением дистанции ходьбы до момента рассогласования величины ФН с динамикой ЧСС у больных I и II групп

Параметры	I группа (n=44)		II группа (n=18)	
	Тест I	Тест II	Тест I	Тест II
S 6МТХ, м	346,8±95,4	391,9±91,9 <sup>^</sup>	302,1±108,6**	286,1±136,9
S до рассогласования ЧСС и нагрузки, м	242,9±75,2	292,6±67,1 <sup>^^</sup>	194±92,9	134,3±83,5
A до рассогласования нагрузки и ЧСС, Дж	37732,3±11062**	45299±10278 <sup>^^</sup>	30216±12227**	20706±13270
ИА А	1,2		0,68	
W, Вт	159,1±32,7	165,1±34,2 <sup>^</sup>	135±37,6	125,6±24,3
ИА W	1,04		0,93	
Количество MET	7,98±3,3*	8,26±4,2 <sup>^</sup>	7,26±3,1*	6,87±2,8
ИА MET	1,04		0,94	

Примечание: достоверность различий между 1 и 2 тестом: \* –  $p < 0,01$  и \*\* –  $p < 0,001$ ; достоверность различий между основной группой и группой риска: <sup>^</sup> –  $p < 0,01$  и <sup>^^</sup> –  $p < 0,001$ .

способности сердечно-сосудистой системы в клинических условиях с количественной оценкой степени их выраженности и могут быть использованы для определения риска осложнений кардиохирургических вмешательств в дополнение к общепринятой системе EUROSCORE.

На следующем этапе исследования проводилось определение адаптационного резерва защиты нейрогуморальной регуляции по данным ВСР. Сопоставление результатов изучения ВСР в указанных двух группах пациентов при проведении парных 6МТХ отражено в таблице 3.

Подробно неблагоприятные сдвиги ВСР в исходном состоянии и после 6МТХ были описаны ранее [7]. При повторном тестировании через 30-минутный интервал временные показатели ВСР в I группе увеличивались и отношение их при повторном тестировании было  $> 1$ :  $SDNN_2/SDNN_1=1,1$ ;  $RRi_2/RRi_1=1,2$ ;  $rMSSD_2/rMSSD_1=1,2$ ; во II группе уменьшались и их отношение было  $< 1$ :  $SDNN_2/SDNN_1=0,45$ ;  $RRi_2/RRi_1=0,86$ ,  $rMSSD_2/rMSSD_1=0,59$ ). Также отмечалось увеличение показателей высокочастотной и низкочастотной составляющей спектра при повторном тестировании в I группе –  $HF_2/HF_1=1,4$ ;  $LF_2/LF_1=1,1$ ;  $VLf_2/VLf_1=1,1$  и,

напротив, их уменьшение во II группе –  $HF_2/HF_1=0,95$ ;  $LF_2/LF_1=0,89$ ;  $VLf_2/VLf_1=0,98$ .

Эти данные свидетельствуют о высокой адаптационной способности нейрогуморальной системы регуляции в I группе, что подтверждалось клиническим наблюдением и результатами холтер-мониторирования в послеоперационном периоде. Напротив, истощение адаптационных возможностей во II группе сопровождалось такими осложнениями, как фибрилляция желудочков в раннем послеоперационном периоде у 4 пациентов, неустойчивая ЖТ у 5, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий у 5 больных.

При последовательном просмотре частоты распространения неблагоприятных изменений ВСР, были построены многовходовые таблицы частот и выявлены максимально информативные показатели ВСР, ассоциированные с осложненным течением послеоперационного периода: низкие значения  $RRi < 700$  мс,  $SDNN < 55$  мс,  $LF < 25\%$  и  $VLf < 14\%$ ; отсутствие прироста указанных показателей после 6МТХ; ИА нейровегетативной регуляции  $< 1$ .

В качестве примера представлены данные обследования больного А., 55 лет, которому планировали хирургическую реваскуляризацию миокарда. Клини-

**Таблица 2**

Параметры парных 6МТХ, отобранные для анализа степени выраженности ишемии миокарда у больных I и II групп

Параметры	I группа (n=44)		II группа (n=18)	
	Тест I	Тест II	Тест I	Тест II
Интеграл смещения ST мкВ·мин	385,4±76,2	258,6±66,4*	536,1±192,1 <sup>^</sup>	600,1±78,9
S до тах смещения ST, м	249,1±44,1	231,7±43,2	206,1±103,2 <sup>^</sup>	115,1±25,2*
t восстановления после ишемии, с	89,9±9,8	72,6±6,8	176,3±11,4	262,1±23,4 <sup>^^</sup>
A до макс. депрессии ST, Дж	30595±12205	39593±16441*	27100±11557 <sup>^</sup>	17613±8800**
ИА А	1,29±0,07		0,65±0,02	
W, Вт	159,7±39,6	165,1±42,3	156,5±36,3**	80,1±11,3 <sup>^^</sup>
ИА W	1,04±0,04		0,51±0,01	
Количество MET	8,54±4,4	8,77±3,9	8,22±4,5*	4,96±1,1 <sup>^</sup>
ИА MET	1,3±0,04		0,60±0,01	

Примечание: достоверность различий между 1 и 2 тестом: \* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; достоверность различий между основной группой и группой риска: <sup>^</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>^^</sup> –  $p < 0,001$ .

Показатели ВРС, отобранные для анализа нейровегетативного резерва адаптации у больных ИБС с ХСН в I и II группах

Параметры	I группа (n=48)		II группа (n=12)	
	I тест	II тест	I тест	II тест
SDNN, мс	64,1±15,3 <sup>^</sup>	66,5±14,6 <sup>^</sup>	47,2±12,6	44,5±8,8
IA SDNN	1,04		0,93	
RRi, мс	835±123,2 <sup>^</sup>	907,6±120,5 <sup>***^</sup>	773,3±68,3 <sup>^</sup>	733±60,1 <sup>*^</sup>
IA RRi	1,09		0,95	
rMSSD, мс	25,9 (16,0-40,0) <sup>^</sup>	29,9 (16,4-44,4) <sup>^</sup>	15,5 (7,3-32,4)	10,4 (5,4-17,8)
IA rMSSD	1,15		0,67	
HF, %	42,2±12,2	43,2±13,1 <sup>^</sup>	39,3±8,6	33,2±8,4 <sup>*</sup>
IA HF	1,02		0,84	
LF, %	38,2±6,4	39,5±7,5	38,9±8,6	37,1±7,9
IA LF	1,03		0,95	
VLF, %	18,4±8,6 <sup>^</sup>	21,6±9,1	25,2±6,8 <sup>^</sup>	23,3±6,9 <sup>^</sup>
IA VLF	1,17		0,92	

Примечание: указаны  $m \pm SD$ ; \* – приведены медианы; в скобках – 25-й и 75-й квартили распределения показателя; достоверность различий между I и II тестом: \*\* –  $p < 0,01$ ; достоверность различий между основной группой и группой риска: ^ –  $p < 0,01$ .

ческий диагноз: ИБС, стенокардия напряжения III ФК, постинфарктный (ИМ 2003г) и атеросклеротический кардиосклероз с частой ЖЭ. Атеросклероз аорты, стенозирующий атеросклероз КА, ХСН III ФК NYHA. По данным ЭхоКГ: левое предсердие (ЛП) 48 мм, конечный диастолический размер 75 мм, конечный систолический размер 60 мм, конечный диастолический объем 280 мл, конечный систолический объем 179 мл, ФВ ЛЖ 34%, ИНЛС 2,4, давление в легочной артерии 37 мм рт.ст. По данным СМ регистрировались частые политопные ЖЭ и короткие пароксизмы ЖТ. По шкале EUROSCORE был определен риск осложнений 5 баллов. S при традиционном БМТХ на первом тестировании составляла 330 м, при повторном после 30-минутного отдыха – 290 м, IA по пройденной S составил 0,87. S до рассогласования величины нагрузки и ЧСС при первом тестировании была 167 м, при повторном – 68 м, IA по пройденной S составил 0,41. Резерв миокардиальной функции, определяемый по изменению ИНЛС при первом тестировании 2,50, при повторном 2,64, IA ЛС составил 0,94. По выполненной А при первом тестировании – 25215 Дж, при повторном тестировании – 10012 Дж и IA составил 0,39. Соответственно по затрачиваемой W – 0,66, по MET – 0,65. Резерв коронарной функции по S до максимальной депрессии сегмента ST составил 0,90, по А – 0,83, W – 0,80, MET – 0,80, время восстановления ишемии увеличилось со 124 с до 595 с. По данным ВСП регистрировалась депрессия RRi (660 мс), SDNN (46 мс), LF (28%), VLF (13%) в исходном состоянии и отсутствие их прироста после ФН. При повторном тестировании не наблюдалось расширения вышеуказанных показателей и их IA был < 1. Полученные данные свидетельствовали об истощении миокардиального, коронарного и нейрогуморального резервов адаптации, что подтвердилось наличием осложнений в послеоперационном периоде: продолжительная инотропная поддержка (минренон 0,75 мкг/кг/мин), повторные ИМ, частая ЖЭ, короткие пароксизмы ЖТ, требовавшие применения антиаритмической терапии. В дополнение к шкале EUR-

USCORE можно уточнить наличие истощенного резерва миокардиальной функции (IA 5 баллов: 0,41), коронарного кровообращения (IA 5 баллов: 0,94) и нейрогуморального резерва (IA 5 баллов: 0,90).

### Обсуждение

Изложенные данные обеспечивают перспективу определения операционного риска, неотступно стоящую перед клиницистами-кардиологами и кардиохирургами, когда при плановых оперативных вмешательствах требуется достаточно быстро и точно оценить риск послеоперационных осложнений.

Не претендуя на замену общепринятой шкалы EUROSCORE, оправдавшей себя в процессе кооперативных исследований и привлекающей простотой и скоростью определения, предложено дополнить ее оценкой резервных адаптационных возможностей, выраженных в количественной форме. Это тот важный фактор, который не учитывается в шкале EUROSCORE. Определение парных нагрузочных проб может быть проведено за короткое время (< 1 часа) и с минимальным контролем. IA, определяемый по соотношению реакции на обе S, может сочетаться с показателями шкалы EUROSCORE. Например, отношения типа

$$\frac{EUROSCORE}{IA_{\text{миокард.резерв}}}; \quad \frac{EUROSCORE}{IA_{\text{коронар.резерв}}}; \quad \frac{EUROSCORE}{IA_{\text{ВСП}}}$$

Нетрудно убедиться, что при IA > 1, свидетельствующем об имеющихся резервах адаптации, обобщенный показатель шкалы EUROSCORE будет снижен, регистрируя уменьшение риска ССО. Напротив, при IA < 1, указывающем на истощение резерва адаптации, обобщенный показатель будет увеличен, свидетельствуя о высоком риске возможных ССО.

Хотя феномен адаптации чаще всего трактуется как адаптация к прерывистой ишемии миокарда, в то же время механизм адаптации охватывает широкий диапазон адаптивных возможностей организма. В работах Ф.З. Меерсона и его школы указано: «...адаптация к одному какому-нибудь фактору или ситуации неизбежно включает и адаптацию к другим факторам, или, выражаясь точнее, адаптация к данному конкретному фактору всегда оказывается по своему содержанию шире и масштабней адаптации только к одному фактору» [15].

### Заключение

Предложенное количественное определение риска послеоперационных осложнений, не усложняя предоперационное обследование, поможет не только оценить риск, но, и наметить пути предварительной подготовки наиболее уязвимых сторон системы кровообращения. Не

### Литература

1. Goldman L. General anesthesia and noncardiac surgery in patients with heart disease. In: E. Braunwald (ed): Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, WB Saunders, 1997.
2. Mangano DT. Perioperative cardiac mobility. Anesthesiology 1990; 72: 153-84.
3. Detsky AS, Abrams HB, Mc Laughlin JR, et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. J Gen Intern Med 1986; 1: 211-9.
4. ACC/ANA guidelines for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. Circulation 1996; 93: 1280-317.
5. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur J Cardiothorac Surg 1999; 16: 9-13.
6. American College of Physician. Clinical guideline. Guidelines for assessing and managing the perioperative risk from coronary artery disease associated with major noncardiac surgery. Ann Intern Med 1997; 127: 309-12.
7. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Золотухина С.Ф. Вариабельность сердечного ритма и ее клиническое значение в определении риска послеоперационных осложнений при кардиохирургических вмешательствах. Мед новости 2005; 8: 89-94.
8. Ковальчук Ю.А., Русецкая В.Г., Сидоренко Г.И. Возможности парных велоэргометрических проб в оценке функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных ишемической болезнью сердца с приступами стено-

обязательно при проведении тестирования определять момент рассогласования динамики ЧСС с величиной ФН. Можно просто определить отношение двух S при повторном тестировании, что позволяет ориентироваться в состоянии резервов адаптации.

Выдающийся отечественный клиницист С.П. Боткин открывал свой курс клиники внутренних болезней следующим утверждением: «Если бы жизнь животного организма была подведена под точные математические законы, то применение наших естественно-научных сведений к индивидуальным случаям не встречало бы тогда никаких затруднений. Практический врач мог бы тогда с точностью...определить представившиеся ему на том или ином субъекте расстройства и... принять те или другие меры для исправления какого-нибудь недостатка» [16]. Приближается время реализации предвидения великого отечественного клинициста.

- кардии напряжения. Кардиология 1997; 4: 40-3.
9. Сидоренко Г.И., Гуринов А.В. Феномен прерывистой ишемии у человека и его роль в клинических проявлениях ишемической болезни сердца. Кардиология 1997; 10: 4-16.
10. Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М., Островский Ю.П. Вопросы адаптации в клинической кардиологии (количественная оценка резервов адаптации по данным preconditioning). Кардиология 2006; 3: 19-24.
11. Сидоренко Г.И., Фролов А.В. Модификация клинической классификации сердечной недостаточности с количественной оценкой функциональных нарушений. Кардиология 2002; 12: 13-7.
12. Сидоренко Г.И., Фролов А.В., Станкевич В.И., Воробьев А.П. Некоторые итоги и перспективы исследований сердечной недостаточности. Кардиология 2002; 3: 4-8.
13. Cavagna G, Thues A, Zamboni A. The sources of external work in level walking and running. J Physiol 1976; 262(3): 639-57.
14. Valeur N, Cleemensen P, Sannamakik, et al. The prognostic value of pradischarge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis: a DANAMI-2 substudy. Eur Heart J 2005; 26: 119-27.
15. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическим нагрузкам. Москва «Медицина» 1988; 493 с.
16. Боткин С.П. Курс клиники внутренних болезней. Москва «МедГИЗ» 1950; Том первый: 29 с.

Поступила 30/06-2006

Принята 20/12-2006

## Сравнение отдаленных результатов эндоваскулярного лечения и коронарного шунтирования в течение 5 лет наблюдения

В.Г. Сейидов, А.Я. Фисун<sup>1</sup>, В.В. Евсюков, И.В. Любчук<sup>2</sup>, С.Е. Бобырев<sup>3</sup>, Э.В. Арутюнов<sup>2</sup>

Владивостокский государственный медицинский университет; 1государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва; 2Военно-морской клинический госпиталь ТОФ, Владивосток; 3Рязанский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова. Россия

## Long-term results of endovascular intervention and coronary artery stenting: five-year follow-up

V.G. Seyidov, A.Yu. Fisun<sup>1</sup>, V.V. Evsyukov, I.V. Lyubchuk<sup>2</sup>, S.E. Bobyrev<sup>3</sup>, E.V. Arutyunov<sup>2</sup>

Vladivostok State Medical University; <sup>1</sup> State CME Institute, Education Ministry, Moscow; <sup>2</sup> Military Navy Clinical Hospital, Pacific Navy, Vladivostok; <sup>3</sup> I.I. Pavlov Ryazan State Medical University. Russia.

---

**Цель.** Сравнить отдаленные результаты эндоваскулярного вмешательства (ЭВВ) – ангиопластики и стентирования коронарных артерий с коронарным шунтированием (КШ). Оценить влияние дислипидемии, сахарного диабета (СД) и системного воспаления на рецидив стенокардии в течение 5 лет после ЭВВ.

**Материал и методы.** В период 1989-2005гг были проанализированы отдаленные результаты за 5 лет наблюдения 793 больных после КШ и 272 пациентов после ЭВВ.

**Результаты.** Через 5 лет после оперативного лечения по сравнению с госпитальным периодом происходит значительное увеличение количества больных с рецидивом стенокардии. На частоту рецидива стенокардии в отдаленном периоде после операции влияет повышение общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, липопротеида (α), С-реактивного белка, наличие СД.

**Заключение.** По сравнению с консервативным при оперативном лечении отмечены лучшее качество жизни, меньшее число случаев стенокардии III-IV функциональных классов и летальных исходов. В течение 5 лет наблюдения повторное ЭВВ по эффективности не уступает КШ, однако при этом необходимо предусматривать возможность выполнения 2,6 повторных процедур ЭВ.

**Ключевые слова:** эндоваскулярное вмешательство, коронарное шунтирование, отдаленные результаты.

**Aim.** To compare long-term results of coronary artery (CA) angioplasty and stenting. To assess dyslipidemia, diabetes mellitus and systemic inflammation effects on angina recurrence during five post-intervention years.

**Material and methods.** During 1989-2005, five-year follow-up results for 793 patients with CA stenting and 272 patients with angioplasty were analyzed.

**Results.** At five years after endovascular intervention, comparing to hospitalization period, the number of patients with recurrent angina substantially increased. Long-term recurrent angina rates were affected by increased levels of total cholesterol, low-density lipoproteins, alpha-lipoprotein, C-reactive protein, and concomitant diabetes mellitus.

**Conclusion.** Comparing to conservative treatment, coronary intervention was associated with better quality of life, reduced rates of III-IV functional class angina and death. In five-year follow-up, repeated endovascular intervention is as effective as coronary artery stenting, but as many as 2,6 repeated angioplasty procedures might be needed.

**Key words:** Endovascular intervention, coronary stenting, long-term results.

---

В течение последних 15 лет наблюдается отчетливая тенденция в преимуществе хирургических методов лечения — аортокоронарное (АКШ), маммарокоронарное шунтирование (МКШ), эндоваскулярное лечение (ЭВЛ), тяжелых форм ишемической болезни сердца (ИБС) над консервативным лечением [2,10]. Альтернативой КШ в настоящее время является чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) и интракоронарное протезирование с использованием внутрисосудистых стентов [1]. ЧТКА имеет ряд преимуществ перед КШ: меньшая травматичность и смертность, отсутствие серьезного анестезиологического пособия, более короткий срок госпитализации, быстрое восстановление активности больного, возможность повторных вмешательств [10-12]. Имеют место существенные ограничения ангиопластики (АП): анатомическая недоступность ряда поражения коронарных артерий (КА), высокая частота рецидива стенокардии, неоднозначность отдаленных результатов ЧТКА [2,3,5,8]. КШ более предпочтительно перед ЭВЛ в случае протяженного стеноза КА > 20 мм, трехсосудистом поражении и поражении ствола левой КА [1,8,12]. В 1962г Sabiston D. выполнил аутовенозное АКШ, а в 1964г Колосовым В.И. была выполнена операция реваскуляризации миокарда путем МКШ. Принятая сейчас во всем мире техника АКШ, обеспечивающая восстановление адекватного коронарного кровотока, была предложена Favalo R. в 1968г [7,9]. Увеличившееся за последние годы количество прооперированных пациентов позволяет изучить отдаленные результаты операций у различных категорий больных [4,6,13].

Целью настоящего исследования было сравнение отдаленных результатов ЭВЛ и КШ, оценка влияния дислипидемии (ДЛП), артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), маркеров системного воспаления на клинические проявления ИБС через 5 лет после хирургической реваскуляризации миокарда.

## Материал и методы

На базе кардиологического отделения, отделения для лечения больных инфарктом миокарда (ИМ) военно-морского клинического госпиталя ТОФ (г.Владивосток), кардиологического отделения Военно-морского госпиталя (г.Петропавловск-Камчатский) в период 1989-2005г были обследованы и подготовлены к ЭВЛ 1704 больных. Коронароангиография (КАГ) выполнена в центральных лечебных учреждениях Вооруженных Сил РФ — ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 3-ЦВКГ им. А.А. Вишневого, 32-й ЦВМКГ,

ВМедА им. С.М. Кирова, а также во Всероссийском кардиологическом научно-производственном комплексе Росздрава, Научном центре сердечно-сосудистой хирургии РАМН им. А.А. Бакулева, 15 городской клинической больнице г. Москвы, НИИ кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, по результатам которой выполнена оперативная реваскуляризация миокарда. 168 пациентов отказались от предложенного хирургического вмешательства, лечились только консервативно и составили контрольную группу. 46 пациентам оперативная реваскуляризация миокарда не выполнялась в связи с диффузным характером поражения КА. Остальным 1490 больным произведена инвазивная реваскуляризация миокарда; из них 1078 пациентам — КШ в условиях холодной медикаментозной кардиopleгии и искусственного кровообращения с использованием микрохирургической техники, а 412 — ЧТКА. Все пациенты мужчины; средний возраст — 54,4±12,2 года.

Следует отметить, что в настоящей работе анализируются отдаленные результаты ЭВЛ, выполненного в рамках не одного лечебного учреждения (или одной операционной бригады), а в разных лечебных учреждениях Центрального региона РФ и у пациентов обширной территории — Приморского края и Камчатки, что в большей степени соответствует реальной ситуации для отдаленных регионов РФ.

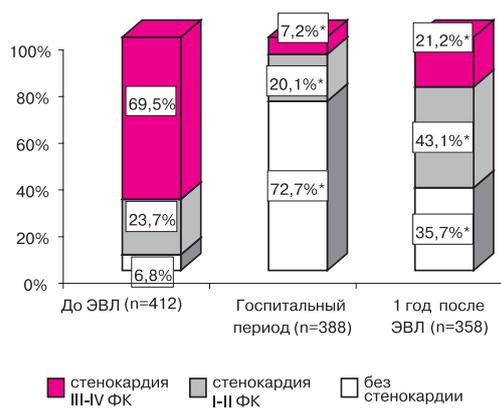
Через 1 год после инвазивного лечения был обследован 161 больной, которому имплантированы 180 проволочных стентов без покрытия и 197 больных, которым было выполнено 226 процедур АП. Отдаленные результаты интракоронарных вмешательств через 5 лет (60±8,3 месяцев) проанализированы у 273 пациентов. Из них у 147 пациентов после АП и у 126 пациентов после стентирования КА (СКА). В течение первого года (12±3,9 месяцев) после КШ обследованы 1009 больных и 152 пациента, лечившихся консервативно. Изучено влияние морфологии поражения КА на частоту развития рестеноза через год после эндоваскулярного вмешательства (ЭВВ) с учетом морфологической классификации стенозов, предложенной в США Американской коллегией кардиологов (АСС) и Американской ассоциацией сердца (АНА) 1988, 1993 и с протоколом исследования ТМІ ІІІ (Thrombolysis in Myocardial Ischemia ІІІ) [11,13]. Через 5 лет (60±7,2 месяцев) после КШ были обследованы 793 пациента и 81 больной, лечившийся консервативно.

### Статистический анализ результатов исследования.

Для статистической обработки результатов использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ . Выживаемость больных анализировали по методу Каплана-Мейера. Все статистические расчеты выполнены с помощью пакета статистического анализа Analysis ToolPak-VBA, входящего в состав надстроек электронной таблицы Microsoft Excel 2000.

## Результаты и обсуждение

После выполнения всех видов ЭВЛ (рисунок 1) по сравнению с догоспитальным периодом произошло значительное уменьшение числа больных со стенокардией ІІІ-ІV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов с 69,5% до 7,2%



Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

Рис. 1 Клинические проявления ИБС в течение 1 года после всех видов ЭВЛ.

( $p < 0,05$ ) и увеличение числа пациентов без симптомов стенокардии с 6,8% до 72,7% ( $p < 0,05$ ).

Через 1 год после ЭВЛ по сравнению с госпитальным периодом происходит значительное ухудшение результатов. Отмечаются уменьшение числа пациентов без симптомов стенокардии с 72,7% до 35,7% ( $p < 0,05$ ), существенное увеличение количества больных стенокардией I-II ФК с 20,1% до 43,1% ( $p < 0,05$ ) и стенокардией III-IV ФК с 7,2% до 21,2% ( $p < 0,05$ ). В группе больных, перенесших АП, по сравнению с группой пациентов, которым выполнено СКА, было достоверно больше количество больных стенокардией III-IV ФК – 27,4% и 13,7% соответственно ( $p < 0,05$ ) и в 2 раза меньше число пациентов без симптомов стенокардии – 27,4% и 45,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). Количество больных стенокардией I-II ФК достоверно не отличалось – 45,2% и 40,4% соответственно ( $p > 0,05$ ). Через год при контрольной КАГ у 75,6% пациентов после СКА и у 59,7% больных после АП был получен хороший результат КАГ ( $p < 0,05$ ). Рестеноз (сужение просвета КА в месте выполнения процедуры  $> 50\%$ ) был выявлен в 20,5% случаев в группе СКА и в 34,1% в группе АП ( $p < 0,05$ ); окклюзия в 3,9% и 6,2% соответственно ( $p > 0,05$ ).

Проведена оценка влияния морфологии поражения КА на частоту развития рестеноза через год после операции (рисунок 2) с учетом морфологической классификации стенозов, предложенной в США, АСС и АНА [11, 13]. Стеноз «А» типа – дискретный (длина стеноза  $< 10$  мм), концентрический, простой доступ, ровный контур, отсутствие или незначительный кальциноз, неустьевая локализация, отсутствие в области стеноза крупной ветви и тромбоза; Тип «В» – тубулярный (длина=10-20 мм), эксцентрический, умеренная извитость (не  $> 2$  изгиба  $> 45^\circ$ ), умерен-

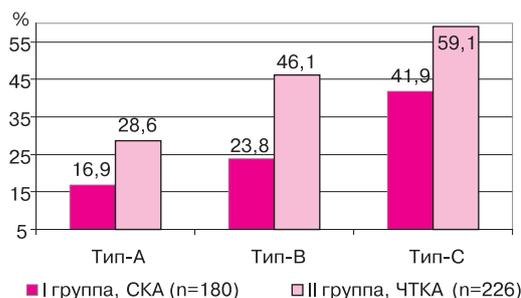


Рис. 2. Влияние морфологии поражения КА по классификации АНА&АСС, 1988, 1993 на частоту развития рестеноза (окклюзии) через 1 год после операции.

ная ангуляция ( $45-90^\circ$ ), неровный контур, умеренный или выраженный кальциноз, окклюзия давностью  $< 3$  месяцев, устьевое или бифуркационное расположение, наличие тромбоза. Стеноз относится к В1 типу, если содержит один морфологический признак и к В2 типу, если 2 и более признаков. Тип «С» – диффузный (длина  $> 20$  мм), выраженная извитость ( $> 3$  изгиба  $> 45^\circ$ ), выраженная ангуляция (изгиб артерии в зоне стеноза  $> 90^\circ$ ), окклюзия давностью  $> 3$  месяцев, угроза окклюзии большой боковой ветви во время процедуры.

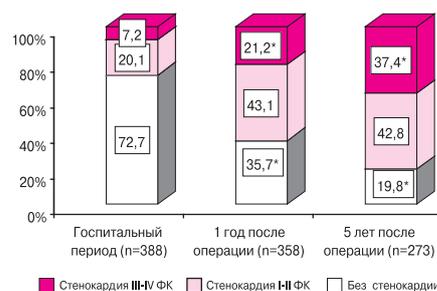
Получено достоверное увеличение частоты рестеноза у пациентов в группе СКА и АП при поражениях типа «С» – 41,9% и 59,1% соответственно, по сравнению с поражениями типа «А» – 16,9% и 28,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, на частоту рестеноза в отдаленном периоде после ЭВЛ значительно влияет исходная морфология поражения КА. При «С» типе поражения КА, по сравнению с «А» типом, рестеноз встречается в 2-2,5 раза чаще, независимо от способа ЭВВ.

Через 1 год после операции результаты ЭВЛ ухудшаются, но все равно остаются значительно лучше по сравнению с группой консервативного лечения. Группа консервативного лечения характеризовалась менее благоприятным клиническим течением ИБС: стенокардия III-IV ФК наблюдалась у подавляющего большинства больных – 77,0%, а без симптомов стенокардии были только 4,6% пациентов ( $p < 0,05$ ). Чаще наблюдался ИМ – 12,4% по сравнению с группой больных, которым выполнена АП – 2,5% и СКА – 2,4% ( $p < 0,05$ ). Летальность в группе больных консервативного лечения также была достоверно выше (9,5%) по сравнению с группами ЭВЛ – 2,0% и 1,9% соответственно ( $p < 0,05$ ). Через 5 лет после всех видов ЭВЛ (рисунок 3) по сравнению с результатами годовичного наблюдения происходит значительное ухудшение результатов лече-

ния, отмечается статистически достоверное уменьшение числа пациентов без симптомов стенокардии с 35,7% до 19,8% ( $p < 0,05$ ) и увеличение количества больных стенокардией III-IV ФК – с 21,2% до 37,4% ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий в количестве пациентов со стенокардией I-II ФК не выявлено – 43,1% и 42,8% соответственно ( $p > 0,05$ ). Таким образом, после ЭВЛ, в период от 1 до 5 лет происходит уменьшение числа больных без симптомов стенокардии и увеличение количества пациентов со стенокардией III-IV ФК ~ 4% в год. В группе больных, перенесших СКА, по сравнению с группой пациентов, которым выполнена АП, было достоверно меньше пациентов со стенокардией III-IV ФК – 29,4% и 44,2% ( $p < 0,05$ ) и больше пациентов без симптомов стенокардии – 25,4% и 15% соответственно, ( $p < 0,05$ ).

Через 5 лет после операции происходит значительное ухудшение клинических результатов ЭВЛ, но по сравнению с консервативным оно имеет значительные преимущества. После эндоваскулярного лечения 19,8% больных были свободны от стенокардии, в то время как при медикаментозном лечении только 2,5% не имели приступов стенокардии при привычной физической нагрузке ( $p < 0,01$ ). В группе консервативного лечения отмечалось значительное преобладание лиц с тяжелыми ФК стенокардии (III-IV ФК) – 82,7% по сравнению с пациентами, подвергшимися ЭВЛ – 37,4% ( $p < 0,05$ ). В этой группе достоверно чаще развивались ИМ, летальность за 5 лет наблюдения была выше – 33,8% по сравнению с группой СКА – 11,9%, АП – 13,8% и всей группой ЭВЛ – 12,9% ( $p < 0,05$ ). Достоверные различия в летальности в зависимости от вида ЭВЛ через 5 лет после операции отсутствовали.

До КШ пациенты имели в основном III-IV ФК стенокардии – 74,2% и были статистически сопоставимы по сопутствующим заболеваниям и ФК стенокардии с группой больных консервативного лечения. I-II ФК стенокардии наблюдался у 20,2% больных, без приступов стенокардии было всего 5,6%. Через 1 месяц после КШ у подавляющего большинства больных отсутствовали симптомы стенокардии – 74,8%, стенокардия I-II ФК имела место у 18,8%, стенокардия III-IV ФК у 6,4%. В группе больных консервативного лечения на стационарном этапе лечения большая часть больных имела стенокардию высокого ФК, ангинозные боли полностью прекратились лишь у 10,2% пациентов, стенокардия I-II ФК диагностирована у 33,4%, III-IV ФК – у

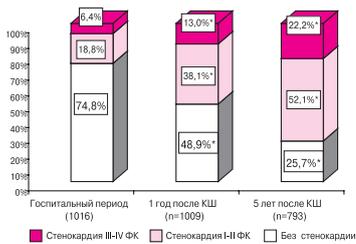


Примечание: \* -  $p < 0,05$ .

Рис. 3 Клинические проявления ИБС через 5 лет после всех видов ЭВЛ.

56,4% больных. По сравнению с госпитальным периодом, через 1 год после КШ состояние пациентов ухудшилось, отмечалось достоверное уменьшение числа больных без симптомов стенокардии с 74,8% до 48,9% ( $p < 0,05$ ), увеличение числа больных стенокардией I-II ФК с 18,8% до 38,1% ( $p < 0,05$ ), а также стенокардией III-IV ФК с 6,4% до 13,0% ( $p < 0,05$ ). В эти сроки перенесли ИМ 2,1% больных, умерли от коронарных инцидентов 0,9% больных. По сравнению с результатами годичного наблюдения (рисунок 4), через 5 лет после КШ достоверно уменьшилось число больных без симптомов стенокардии с 48,9% до 25,7% ( $p < 0,05$ ), увеличилось количество пациентов со стенокардией I-II ФК с 38,1% до 52,1% ( $p < 0,05$ ), а также достоверно увеличилось число больных стенокардией III-IV ФК с 13,0% до 22,2% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, через 5 лет после операции произошло почти двукратное увеличение числа больных стенокардией.

Через 1 год после КШ не выявлено достоверных различий в рецидиве стенокардии в зависимости от применяемого анастомоза. Через 5 лет в группе больных с венозными анастомозами по сравнению с группой больных, которым был установлен наряду с венозными еще и один артериальный шунт, чаще наблюдалась стенокардия III-IV ФК 25,5% и 14,4% соответственно ( $p < 0,05$ ) и меньше было пациентов без симптомов стенокардии 21,7% и 35,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Эти данные отражают большую «физиологичность» артериальных анастомозов. В тоже время число пациентов со стенокардией I-II ФК, частота ИМ, повторная госпитализация, летальность, порог нагрузки, время нагрузки по данным велоэргометрии, объемные показатели левого желудочка, локальная и общая сократимость миокарда в обеих группах достоверно не отличались. Это подтверждает то, что в течение 5 лет после КШ оба метода оперативной реваскуляризации миокарда достаточно эффективны.

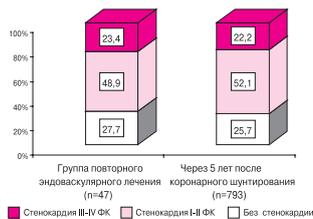


Примечание: \* p<0,05.

Рис. 4 Клинические проявления ИБС в течение 5 лет после всех видов КШ.

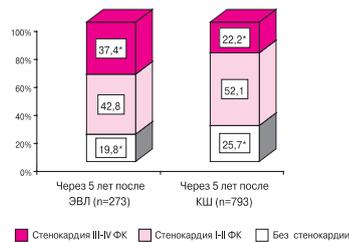
При сравнении отдаленных результатов через 5 лет наблюдения 273 пациентов после ЭВЛ и 793 пациентов после КШ (рисунок 5) было показано, что после КШ отмечаются более благоприятные результаты по сравнению с ЭВВ. Достоверно реже наблюдается рецидив стенокардии III-IV ФК – 22,2% и 37,4% соответственно (p<0,05), и было больше пациентов без симптомов стенокардии при привычных нагрузках – 25,7% и 19,8% соответственно (p<0,05). При этом достоверные различия в частоте перенесенных ИМ, формирования сердечной недостаточности > I ФК по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA), повторных госпитализаций и летальности за 5 лет наблюдения отсутствовали (p>0,05).

Несмотря на то, что при КШ по сравнению с ЭВЛ в отдаленном периоде реже отмечается рецидив стенокардии, при АП имеется возможность выполнения повторных процедур при развитии рестеноза. Поэтому представляет значительный интерес сравнение отдаленных результатов КШ и ЭВЛ в группе больных, которым были выполнены повторные процедуры при появлении клинических показаний (рисунок 6). Всего нуждались в повторных эндоваскулярных вмешательствах в течение 5 лет наблюдения 51,7% пациентов, однако по различным объективным и субъективным причинам повторные ЭВВ выполнены только у 17,2%. Среднее количество повторных ЭВВ на одного больного в течение 5 лет составило 2,2±0,5 в группе СКА,



Примечание: p>0,05.

Рис. 6 Клинические проявления ИБС в группе больных повторного ЭВЛ и КШ в течение 5 лет после операции (n=840).



Примечание: \* - p<0,05.

Рис. 5 Клинические проявления ИБС при ЭВЛ и КШ через 5 лет после операции (n=1066).

2,8±0,6 в группе АП и 2,6±0,6 при всех видах ЭВВ.

При сравнении отдаленных клинических результатов лечения в группе больных повторных процедур ЭВЛ с группой КШ продемонстрировано, что достоверные различия в рецидиве стенокардии за 5 лет наблюдения отсутствовали. Оба метода в равной степени эффективны, однако в группе ЭВЛ на каждого пациента в течение 5 лет было выполнено 2,6±0,6 повторных процедур ЭВВ.

Таким образом, сравнивая отдаленные результаты КШ и ЭВЛ в группе больных повторных ЭВВ, последнему следует отдать предпочтение ввиду его меньшей травматичности. ЭВЛ должно быть предпочтительнее при наличии технических возможностей его выполнения с учетом особенностей КА и изначально должно предполагать возможность выполнения повторных процедур.

При анализе влияния ДЛП на характер течения ИБС после инвазивной реваскуляризации миокарда через 1 год и 5 лет после эндоваскулярного вмешательства выявлена достоверная зависимость между повышенным уровнем общего холестерина, липопротеида (а), холестерина липопротеинов низкой плотности и рецидивом стенокардии III-IV ФК. В настоящем исследовании не выявлено достоверных различий между уровнем триглицеридов, липопротеидов высокой плотности и клиническими проявлениями ИБС в отдаленном периоде после ЭВЛ и КШ.

При ЭВЛ хирургическое вмешательство вызывает активацию местного и системного воспаления. При изучении влияния различных факторов системного воспаления на течение ИБС у больных в отдаленном периоде после операции через 1 год и 5 лет после ЭВВ и КШ отмечается достоверное повышение уровня С-реактивного белка в группе больных с рецидивом стенокардии по сравнению с группой больных без стенокардии (p<0,05). Это свидетельствует о более вы-

раженном системном воспалительном процессе в течение всего периода наблюдения в группе больных с рецидивом стенокардии.

Из всех пациентов, которым была выполнена оперативная реваскуляризация миокарда, СД наблюдался у 22%. В связи с этим актуальным является вопрос об отдаленных результатах оперативного лечения у этой категории пациентов. Через 1 год после операции не выявлено влияния СД на частоту рецидива стенокардии, толерантность к нагрузке, частоту ИМ, острого нарушения мозгового кровообращения и летальность. Через 5 лет после операции в группе больных с СД появилось больше пациентов с рецидивом стенокардии III-IV ФК, и была выше летальность.

В течение последних 10 лет наблюдается отчетливая тенденция в предпочтении эндоваскулярных методов лечения тяжелых форм ИБС над КШ [8,9,12]. Однако при этом на первый план выходят проблемы рестенозов и ухудшения отдаленных клинических результатов после ЭВВ [4,10]. В настоящем исследовании имела место достаточно высокая частота развития рестенозов

через 1 год после ЭВВ: у 20,5% больных после СКА и 34,1% после АП. Через 5 лет наблюдения при ЭВЛ больше, чем при КШ, увеличивается число больных с рецидивом стенокардии. Однако, в группе повторного ЭВВ, оно не уступает по эффективности КШ. При этом необходимо предусматривать возможность выполнения 2,6 повторных процедур АП в течение 5 лет.

### Заключение

Несмотря на то, что через 5 лет после хирургического лечения клинические результаты значительно ухудшаются, они все равно остаются значительно лучше по сравнению с консервативным лечением. При оперативном лечении в отдаленном периоде уменьшились число больных стенокардией III-IV ФК и летальность. Необходимо отдавать предпочтение СКА перед АП, особенно при морфологическом «С» типе поражения КА, ДЛП и СД. В течение 5 лет наблюдения повторное ЭВВ по эффективности не уступает КШ, однако при этом необходимо предусматривать возможность выполнения 2,6 повторных процедур АП.

### Литература

1. Абугов С.А., Пурецкий М.В., Руденко П.А. и др. Результаты эндоваскулярного стентирования бифуркационных стенозов у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1998; 8: 7-11.
2. Араблинский А.В. Транслюминальная баллонная ангиопластика у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Клиническая медицина 2001; 1: 14-8.
3. Бабунашвили А.М., Кавтеладзе З.А., Дундуа Д.П. и др. Зависимость непосредственного успеха транслюминальной коронарной ангиопластики от локализации и характера атеросклеротического поражения в коронарной артерии. Кардиология 1998; 8: 18-27.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. Санкт-Петербург 1999; 200-37.
5. Лупанов В.П. Вторичная профилактика ИБС. РМЖ 2005; 13(11): 747-50.
6. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология. Успехи неудачи, перспективы. Кардиология 1996; 3: 4-8.
7. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 2: 4-10.
8. Сидельников А.В. Сравнительная оценка отдаленных результатов стентирования коронарных артерий провололочным стентом Crossflex и транслюминальной баллонной ангиопластики у больных ИБС. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2002.
9. Соловьев Г.М. Операции на коронарных артериях при ишемической болезни сердца без искусственного кровообращения. Кардиология 1998; 8: 4-7.
10. Чазов Е.И. Проблемы лечения больных ишемической болезнью сердца. Тер архив 2000; 9: 5-9.
11. De Scheerder, Chevalier B, Vassanelli C, et al. European freedom stent registry. Eur Heart J 1997; 18: 156.
12. Geerling J. Сравнение результатов коронарного шунтирования и коронарной ангиопластики. Cell Ther 2005; 10: 28-30.
13. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. For the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. N Engl J Med 1994; 331: 1044-50.

Поступила 17/05-2006  
Принята к печати 22/09-2006

## Исследование эффективности, безопасности и влияния на функциональное состояние эндотелия гиполипидемической терапии аторвастатином у больных ишемической болезнью сердца, перенесших чрескожные коронарные вмешательства.

М.П. Мальгина, О.И. Игнатьева\*, Н.В. Морошкина\*, Ю.В. Скоробогатова, А.О. Недошивин\*, О.А. Беркович\*

ФГУ НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова Росздрава, \*Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова. Санкт-Петербург, Россия

## Effectiveness, safety, and endothelial function effects of atorvastatin lipid-lowering therapy in coronary heart disease patients undergoing percutaneous coronary intervention

M.P. Mal'gina, O.I. Ignatyeva\*, N.V. Moroshkina\*, Yu.V. Skorobogatova, A.O. Nedoshivin\*, O.A. Berkovich\*

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, State Federal Agency for Health and Social Development, \*I.P. Pavlov St. Petersburg State Medical University. St. Petersburg, Russia

---

**Цель.** Изучить липидные и плейотропные эффекты аторвастатина у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших реваскуляризацию миокарда методом чрескожных коронарных интервенций.

**Материал и методы.** В исследование включены 40 больных ИБС после успешной коронарной ангиопластики со стентированием. Критерии включения: первичная гиперлипидемия с уровнем общего холестерина  $> 4,5$  ммоль/л, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП)  $> 2,5$  ммоль/л, триглицеридов  $\leq 3,5$  ммоль/л. Стартовая доза аторвастатина составила 20 мг/сут. Эндотелиальная функция оценивалась в пробе с реактивной гиперемией с расчетом показателя эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД). Выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа. Оценка производилась исходно и через 26 недель терапии.

**Результаты.** К концу 14-недельного периода лечения целевой уровень ХС ЛНП  $< 2,5$  ммоль/л был достигнут у 56% пациентов, к концу 26 недели терапии – у 74%. Средняя величина ЭЗВД до начала терапии составила  $2,8 \pm 1,23$ , через 26 недель –  $2,984 \pm 0,881$  ( $p=0,12$ ). Доля отрицательных ЭЗВД исходно была 56,5%, при контроле – 34,78%. Обнаружена тенденция к увеличению ЭЗВД, снижению доли отрицательных ЭЗВД, что косвенно свидетельствует об улучшении сосудодвигательной функции эндотелия на фоне длительной терапии аторвастатином. Препарат в дозе 20 мг/сут. не вызывал клинически значимых нежелательных явлений в течение всего курса терапии.

**Заключение.** Лечение аторвастатином имеет высокую гиполипидемическую эффективность, безопасность. Препарат обладает плейотропными действиями, что указывает на целесообразность его применения у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда.

**Ключевые слова:** чрескожные коронарные интервенции, реваскуляризация миокарда, аторвастатин, гиполипидемические и плейотропные эффекты.

**Aim.** To study lipid-lowering and pleiotropic atorvastatin effects on lipid metabolism, endothelial function, fibrinogen level in coronary heart disease (CHD) patients who underwent myocardial revascularization (percutaneous coronary intervention).

**Material and methods.** The study included 40 CHD patients who underwent successful coronary angioplasty and

stenting. Inclusion criteria were: primary hyperlipidemia with total cholesterol (CH) level  $>4,5$  mmol/l, low-density CH (LDL-CH) level  $>2,5$  mmol/l, and triglycerides level  $\leq 3,5$  mmol/l. Initial atorvastatin dose was 20 mg/d. Endothelial function was assessed in reactive hyperemia test, with calculation of endothelium-dependent vasodilatation (EDVD) parameter. Carotid artery ultrasound, with intima-media thickness assessment, was performed. The participants were examined at baseline and after 26 therapy weeks.

**Results.** By the end of 14-week therapy period, target LDL-CH level  $<2,5$  mmol/l was achieved in 56% of the patients, and by the end of Week 26 – in 74%. Mean EDVD was  $2,8 \pm 1,23$  at baseline and  $2,984 \pm 0,881$  26 weeks later ( $p=0,12$ ). Baseline and control negative EDVD percentage was 56,5% and 34,78%, respectively. Therefore, long-term atorvastatin therapy was associated with improved EDVD, decreased negative EDVD percentage, and improved vasoactive endothelial function. Atorvastatin dose of 20 mg/d caused no clinically significantly adverse events during 26-week therapy course.

**Conclusion.** Lipid-lowering therapy with atorvastatin is highly effective and safe. Due to its pleiotropic action, the medication should be used in patients after myocardial revascularization.

**Key words:** Percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization, atorvastatin, lipid-lowering and pleiotropic effects.

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза и их осложнения – главная причина смертности и инвалидизации населения в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию [3,5]. Наиболее распространенными осложнениями атеросклероза являются инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт и гангрена нижних конечностей. Широкое применение статинов – ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) обусловлено массивной доказательной базой, подтвердившей эффективность влияния препаратов не только на параметры липидного обмена, но и выявившей «нелипидные» (плейотропные) действия статинов. Плейотропные или дополнительные эффекты гиполипидемической терапии (ГЛТ) статинами связаны, прежде всего, с положительным влиянием на функцию эндотелия (ФЭ). К эндотелий-зависимому действию статинов относятся [1,7]:

- снижение активности восстановленной никотинамидадениндинуклеотид-оксидазы, что приводит к уменьшению окислительного стресса;
- уменьшение синтеза эндотелина-1;
- снижение экспрессии рецепторов ангиотензина-I (АТ I);
- снижение экспрессии тканевого активатора плазминогена, повышение экспрессии ингибитора активатора плазминогена и, как следствие, уменьшение риска тромбозов;
- увеличение активности NO-синтетазы с улучшением вазодилатирующей ФЭ;
- влияние на процессы дифференцировки эндотелиальных клеток и улучшение процессов неоваскуляризации и реэндотелизации сосудов;

- уменьшение экспрессии адгезивных молекул и подавление процесса воспаления;
- ингибирование процесса апоптоза.

Снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в комплексе с улучшением ФЭ приводит к замедлению развития атеросклероза. Окисленные ЛНП нарушают ФЭ и ведут к активации его клеток. Статины нивелируют эти эффекты за счет снижения уровня циркулирующих окисленных ЛНП, а также за счет прямого действия на эндотелиальные клетки, что приводит к увеличению активности NO-синтетазы, подавлению экспрессии вазоконстрикторных агентов и снижению продукции реактивных окислительных субстанций [1,7].

Аторвастатин – синтетический статин, который в настоящее время хорошо изучен во многих международных исследованиях и доказал свою эффективность [6,9,10]. Действие препарата оценивалось при остром коронарном синдроме [11,12], у пациентов с сахарным диабетом (СД) [10]. В настоящее время проводится ряд исследований по применению препарата у больных без гиперлипидемии (ГЛП). В выполненных работах, благодаря высокой активности препарата, был достигнут и поддерживался существенно более низкий уровень ХС ЛНП, чем в длительных испытаниях других ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы. В них впервые удалось сравнить эффективность и безопасность различных режимов ГЛТ [2]. Аторвастатин не только эффективно снижает уровень липидов, но вызывает благоприятные изменения сосудистой стенки, т. е. оказывает не только гиполипидемическое, но и антиатеросклеротическое действия [8].

В настоящем исследовании оценивалась эффективность аторвастатина (Торвакард,

Неделя исследования	Дизайн исследования			
	0	2	14	26
Визит	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Липидограмма	+	+	+	+
Б\х анализ крови: АЛТ, АСТ, КФК	+	+	+	+
ЭЗВД		+		+
Осмотр больных	+	+	+	+

ЗЕНТИВА, Чешская Республика) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших операцию реваскуляризации миокарда методом коронарной ангиопластики (КАП) со стентированием. Этим пациентам показан постоянный, регулярный прием статинов с жестким контролем биохимических показателей липидного обмена с целью достижения целевого уровня ХС ЛНП более низкого, чем в общей популяции. Необходимо достижение оптимального уровня ЛНП  $\leq 2,5$  ммоль/л для снижения риска прогрессирования атеросклероза и, как следствие, уменьшения количества повторных госпитализаций и хирургических вмешательств [3,5].

Цель исследования – изучить липидные и плейотропные эффекты аторвастатина, его влияние на показатели липидного обмена, ФЭ у больных ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда методом чрескожных коронарных интервенций.

В задачи исследования входили:

– оценка динамики показателей липидного профиля (ЛП) у больных ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования (КШ) или КАП, через 14 и 26 недель терапии препаратом Торвакард в дозе 20 мг/сут.

– изучение влияния аторвастатина на ФЭ сосудов – эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) в пробе с реактивной гиперемией.

### Материал и методы

В исследование были включены 40 пациентов с ИБС, которым была выполнена КАП со стентированием. Критериями включения в исследование послужили: первичная ГЛП с уровнем общего ХС (ОХС)  $> 4,5$  ммоль/л, ХС ЛНП  $> 2,5$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $\leq 3,5$  ммоль/л. Обязательными условиями были возраст пациентов  $\geq 18$  лет и информированное согласие на участие в исследовании.

Не участвовали в исследовании следующие категории больных:

– лечившиеся в предшествующие периоды ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы ( $< 1$  месяца до включения в исследование);

– отмечавшие непереносимость ингибиторов ГМГ-

КоА-редуктазы в анамнезе, а также имевшие противопоказания к назначению этой группы препаратов;

– перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 3 месяцев;

– с нарушением функции почек (уровень креатинина  $> 0,13$  ммоль/л);

– с заболеваниями печени, сопровождающимися повышением печеночных ферментов – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) в 2 раза по сравнению с нормой;

– с повышением креатининфосфокиназы (КФК) в 5 раз по сравнению с нормой;

– с выраженным ожирением – индекс массы тела (ИМТ)  $> 35$ ;

– с алкогольной и лекарственной зависимостью;

– с потенциальной возможностью беременности

ЭЗВД оценивалась в пробе с реактивной гиперемией.

Среди участников исследования: 12 женщин и 28 мужчин, в дальнейшем один больной был исключен из анализа результатов в связи с семейной ГЛП. Только в одном случае прием препарата был прекращен по медицинским показаниям вследствие индивидуальной непереносимости, выразившейся в появлении петехиальной сыпи. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $58 \pm 8,5$  лет. Большинство пациентов (31 из 40) после перенесенной операции продолжали активно работать и только 9 больных пенсионного возраста не работали, хотя отмечали более высокий уровень активности по сравнению с предоперационным периодом. На момент включения в исследование продолжительность ИБС составляла 1 месяц – 18 лет. 2 больных до КАП перенесли операцию КШ, 64,1% перенесли один и более ИМ. После КАП 12,8% имели клинический синдром стенокардии, у остальных пациентов болевой синдром отсутствовал. Все пациенты имели сочетание многих факторов риска (ФР), в т.ч.: 61,5% продолжали курить, у 64,1% отмечен отягощенный семейный анамнез по ИБС. Подавляющее большинство больных (87,2%) страдали артериальной гипертензией, у 12,8% диагностирован СД; практически у половины больных (46,2%) было ожирение разной степени выраженности. Средний рост пациентов составил  $170,7 \pm 9,3$  см, средний вес  $83,2 \pm 15,1$  кг, ИМТ  $28,4 \pm 4,1$  кг/м<sup>2</sup>. 87,2% пациентов относились к возрастной группе  $> 55$  и 45 лет для мужчин и женщин, соответственно. Малоподвижный образ жизни вели  $> 74\%$  исследуемых. У 74,4% ИБС сочеталась с патологией желудочно-кишечного тракта, почек, легких, эндокринной системы (рисунок 1).

Все пациенты получали комбинированную антигипертензивную, антиангинальную, антитромботическую терапию. 97,7% лечились  $\beta$ -адреноблокаторами, 7,7% – нитратами, 12,8% – антагонистами рецепторов к АТ II, 46,2% – блокаторами кальциевых каналов, 23,1% – диуретиками, 79,5% – ингибиторами ангиотензин-превраща-

щающего фермента, 5,1% – антигипертензивными препаратами центрального действия, 100% больных получили антитромботическую терапию аспирином и клопидогрелем.

Все пациенты группы наблюдения соблюдали режим приема Торвакарда в течение 26 недель и придерживались гиполипидемической диеты.

ФЭ оценивалась по результатам пробы с реактивной гиперемией. Определялся диаметр левой ПА исходно и после 90 секунд компрессии. По формуле рассчитывался показатель ЭЗВД.

Выполняли ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) исходно и через 26 недель после начала терапии Торвакардом.

Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Сбор, хранение и обработка результатов исследований осуществлялась на основе базы данных, реализованной с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel-2000 для операционной системы Microsoft Windows-98 (фирма «Microsoft», США). Были использованы методы вариационной статистики с выведением среднего значения квадратичной ошибки и расчетом критерия достоверности t по Стьюденту. Этот критерий позволяет судить о достоверности различий совокупностей со сравнительно небольшим числом вариантов. Достоверными считали такие различия, при которых вероятность нулевой гипотезы не превышает 0,05 (p<0,05).

## Результаты

**Эффективность.** Изменения показателей ЛП при приеме Торвакарда в дозе 20 мг/сут. представлены в таблице 2 в динамике через 14 и 26 недель. Анализ липид-снижающего действия Торвакарда через 14 и 26 недель терапии в процентном соотношении к исходному представлен на рисунке 2. К концу 14-недельного периода терапии целевой уровень ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л был достигнут у 56% пациентов, к концу 26 недели терапии – у 74% (рисунок 3). Таким образом, Торвакард в дозе 20 мг/сут. обеспечил коррекцию ХС ЛНП до целевого уровня у большинства пациентов в соответствии с Рекомендациями экспертов ВНОК 2004.

Средняя величина ЭЗВД до начала терапии

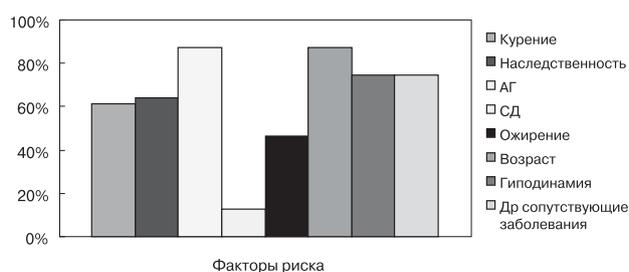


Рис. 1 Распространенность ФР.

составила  $2,8 \pm 1,23$ , через 26 недель –  $2,984 \pm 0,881$  (p=0,12). Доля отрицательных ЭЗВД до терапии была 56,5%, при контрольном визите – 34,78%. На основании полученных данных можно сделать вывод о наметившейся тенденции к увеличению показателя ЭЗВД, доля отрицательных ЭЗВД снизилась, что косвенно свидетельствует об улучшении сосудодвигательной функции эндотелия на фоне длительной терапии Торвакардом. У большинства пациентов при ультразвуковом исследовании сонных артерий было обнаружено атеросклеротическое поражение, что оценивалось по ТИМ и/или наличию бляшек в сонных артериях. Полученные результаты свидетельствуют о наличии мультифокального атеросклероза с более агрессивным течением у пациентов, перенесших операцию реваскуляризации коронарных артерий (КА).

**Переносимость.** Торвакард в дозе 20 мг/сут. не вызывал клинически значимых негативных явлений у пациентов в течение 26-недельного курса терапии. При целенаправленном опросе больные не отмечали мышечной слабости или повышенной утомляемости. Изменения в лабораторных показателях с повышением АСТ или АЛТ более, чем в 2 раза по сравнению с исходным, или нарастание КФК более, чем в 3 раза по сравнению с верхним показателем, соответствующим нормальному значению, отсутствовали.

Таблица 2

Исходные показатели ЛП и их изменение через 14 и 26 недель лечения Торвакардом в дозе 20 мг/сут.

Показатель	Исходно ммоль/л	Значение среднего показателя			
		Через 14 недель		Через 26 недель	
		ммоль/л	(%)	ммоль/л	(%)
ОХС	$5,5 \pm 0,91$	$4,5 \pm 0,78^*$	-19	$3,96 \pm 0,8^*$	-28
ХС ЛНП	$3,66 \pm 0,7$	$2,5 \pm 0,74^{**}$	-31	$2,20 \pm 0,7^{**}$	-40
ХС ЛВП	$1,25 \pm 0,25$	$1,40 \pm 0,29$	+12	$1,44 \pm 0,3$	+15
ХС ЛОНП	$0,77 \pm 0,32$	$0,67 \pm 0,29$	-13	$0,54 \pm 0,2$	-30
ТГ	$1,7 \pm 0,71$	$1,48 \pm 0,65^{***}$	-13	$1,34 \pm 0,5^{***}$	-21
КА	$3,47 \pm 0,97$	$2,29 \pm 0,98$	-34	$2,19 \pm 0,9$	-37

Примечание: достоверность различий с исходными показателями: (\*) - при p<0,01, (\*\*) - при p<0,001, (\*\*\*) - при p<0,05; ЛВП - липопротеины высокой плотности; ЛОНП - липопротеины очень низкой плотности; КА - коэффициент атерогенности.

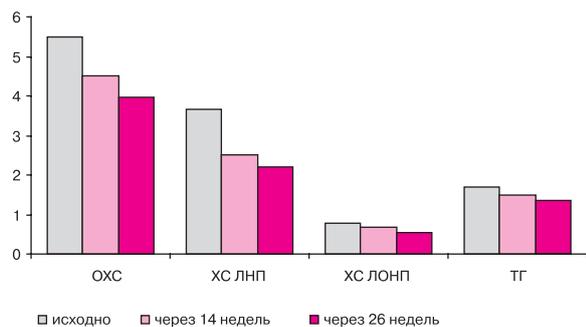


Рис. 2 Липид-снижающий эффект Торвакарда через 14 и 26 недель лечения.

## Обсуждение

Впервые КАП была выполнена в 1977г Gruentzig А, как хирургический метод реваскуляризации миокарда [4]. С 1977г по 1980г в мире было произведено 377 процедур, в настоящее время в США ежегодно проводится ~ 1 млн. вмешательств и > 2 млн. во всем мире [3,5]. Столь широкое распространение метода обусловлено успешным сочетанием эффективности и безопасности. Десятилетняя выживаемость после чрескожных коронарных интервенций составляет в целом 89,5%-95% при однососудистом поражении и 81% при многососудистом поражении [5].

У пациентов со стабильной ИБС чрескожные коронарные вмешательства должны рассматриваться как возможный первоначальный метод реваскуляризации миокарда при наличии объективных признаков ишемии и практически любом типе поражения КА с одним лишь исключением, когда хронические тотальные окклюзии не могут быть пройдены проводником во время ангиографического исследования [3,5]. Решение о рекомендации выполнения чрескожного коронарного вмешательства либо КШ должно основываться на технических возможностях кардиологического или хирургического отделений, характеристиках поражения КА и выборе пациента. КАП следует применять с оговорками у пациентов с СД, многососудистым поражением и с незащищенным стенозом ствола левой КА [3,5].

Эффективность чрескожных коронарных интервенций высока, но долгосрочный клинический эффект может быть нивелирован рецидивом ишемии миокарда в послеоперационном периоде. Существует две принципиально различающиеся по механизму развития причины рецидива ишемии: рестеноз в стенке и прогрессирование атеросклероза. Причины, патогенез, методы коррекции рестенозов в данном исследовании не обсуждаются, но прогресси-

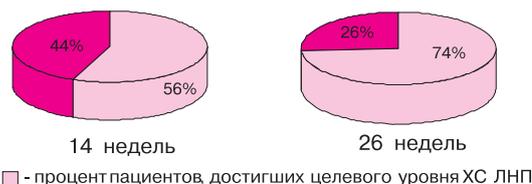


Рис. 3 Динамика достижения целевых уровней ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л через 14 и 26 недель терапии Торвакардом в дозе 20 мг/сут.

рование атеросклероза является точкой приложения назначения статинов.

В группе пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, характерно, как правило, более агрессивное течение атеросклероза, распространены наиболее атерогенные типы дислипидемий IIa и IIb по классификации Fredrickson D 1967. Распространенность атеросклеротического процесса носит преимущественно мультифокальный характер [8], что подтверждено в данном исследовании наличием атеросклероза брахиоцефальных артерий; многие пациенты страдали облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Перечисленные обстоятельства требуют более агрессивной тактики в отношении данной категории пациентов, более жесткого контроля показателей ЛП и влияния на другие модифицируемые ФР атеросклероза и ИБС. В настоящем исследовании получены статистически достоверные результаты положительной динамики показателей ЛП на фоне терапии Торвакардом в дозе 20 мг/сут.; у более 70% пациентов достигнуты целевые уровни ХС ЛНП, достоверно повышался уровень ХС ЛВП. Переносимость препарата была хорошей, только в одном случае отмечено развитие петехиальной сыпи, возможно не связанной с исследуемым препаратом, который, однако, был отменен. Получены данные о наметившейся тенденции к улучшению ЭЗВД (статистически недостоверной вероятно из-за малой выборки и короткого срока наблюдения) и снижении доли отрицательных ответов ЭЗВД, что может прогнозировать улучшение ФЭ при длительной терапии статинами.

В итоге по результатам исследования подтверждены высокие гиполипидемическая эффективность и безопасность терапии Торвакардом, обозначены Торвакардом плейотропные влияния, что является основанием для рекомендации назначения Торвакарда пациентам, перенесшим реваскуляризацию миокарда.

## Литература

1. Wolfrum S, Jensen KS, Liao JK. Endotelium- Dependent Effects of Statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 729-36.
2. McKenney JM. An Assessment of Statin Safety. *Am J Manag Care* 2006; 12(11 Suppl): S310-7.
3. Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention. A Report of the American Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113(7): e166-286.
4. Kaltenbach M. The first coronary angioplasties in Germany. *Z Kardiol* 2005; 94: 152-62.
5. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26(8): 804-47.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
7. Ti M, Losordo DW. Statins and the endothelium. *Vascul Pharmacol* 2007; 46(1): 1-9.
8. Derk CT, Jimenez SA. Statins and the vasculopathy of systemic sclerosis: potential therapeutic agents? *Autoimmun Rev* 2006; 5(1): 25-32.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investing tors. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average cholesterol concentrations, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (Ascot-LLA): a Multicentre controlled lipid-lowering trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
10. Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary Prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685-96.
11. Schwartz GG, Ollson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. MIRACLE study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
12. Canno CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy- thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid- lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.

Поступила 19/03-2007

---

## Эндотелиальные вазоактивные медиаторы у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца

А.В. Ягода, Н.Н. Гладких

Ставропольская государственная медицинская академия. Ставрополь, Россия

### Endothelial vasoactive mediators in young patients with minor heart anomalies

A.V. Yagoda, N.N. Gladkikh

Stavropol State Medical Academy. Stavropol, Russia

---

**Цель.** Определить состояние регуляторных вазоактивных медиаторов – эндотелина-1 (ЕТ-1), 6-кето-простагландина  $F_{1\alpha}$  (6-кето-PGF $_{1\alpha}$ ), тромбоксана  $B_2$  (ТХВ $_2$ ) у молодых пациентов с малыми аномалиями сердца (МАС) на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

**Материал и методы.** Обследованы 53 пациента, 37 мужчин и 16 женщин, средний возраст  $22,0 \pm 0,8$  лет. Концентрации ТХВ $_2$ , 6-кето-PGF $_{1\alpha}$  и ЕТ-1 в плазме крови определяли иммуноферментными методами.

**Результаты.** Выявлены особенности концентраций вазоактивных медиаторов при различных вариантах МАС. У пациентов с тремя МАС определен высокий уровень ЕТ-1. В группе больных с пролапсом митрального клапана (ПМК) II степени, сочетающимся с аномально расположенной хордой и/или при митральной регургитации II степени отмечено повышение содержания ТХВ $_2$  без значимого тромбоксан-простациклинового дисбаланса. У больных с миксоматозной дегенерацией ПМК зарегистрированы высокая концентрация ЕТ-1 в плазме крови и преобладание ТХВ $_2$  над 6-кето-PGF $_{1\alpha}$ .

**Заключение.** У больных с МАС установлено нарушение функционального состояния эндотелия. Степень выраженности модификаций наиболее существенна при наличии трех МАС и миксоматозной дегенерации ПМК.

**Ключевые слова:** малые аномалии сердца, эндотелиальная дисфункция, вазоактивные медиаторы.

**Aim.** To investigate regulatory vasoactive mediators – endothelin-1 (ET-1), 6-keto-prostaglandin  $F_{1\alpha}$  (6-keto-PGF $_{1\alpha}$ ), thromboxane  $B_2$  (TXB $_2$ ) – in young patients with minor heart anomalies (MHA) and non-differentiated connective tissue dysplasia (CTD).

**Material and methods.** Fifty-three patients, 37 men and 16 women (mean age  $22,0 \pm 0,8$  years) were examined. Plasma concentrations of TXB $_2$ , 6-keto-PGF $_{1\alpha}$  and ET-1 were measured by immuno-enzyme methods.

**Results.** Some specific features of vasoactive mediators in MHA were observed. In patients with three MHA, ET-1 level was increased. In Stage II mitral valve prolapse (MVP), combined with atopic chord (AC) and/or Stage II mitral regurgitation, TXB $_2$  level was increased, without any significant thromboxane-prostacyclin dysbalance. In patients with mixomatous MV degeneration, plasma ET-1 concentration was increased, and TXB $_2$  level was higher than that of 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ .

**Conclusion.** In MHA patients, functional endothelial status is disturbed. Disturbance severity is maximal in three MHA and mixomatous MV degeneration..

**Key words:** Minor heart anomalies, endothelial dysfunction, vasoactive mediators.

---

Эндотелий является модулятором многих биологических и физиологических свойств сосудистой стенки, в частности регулирует тонус сосудов, гемостаз, транспорт липидов и иммунологическую реактивность. Нарушение вазорегуляции считается одним из ранних проявлений эндотелиальной дисфункции (ЭД) [8,10,13]. Местный контроль тонуса сосудов и склонности к росту гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки осуществляется эндотелием через освобождение сосудорасширяющих и сосудосуживающих факторов. К эндотелиальным факторам дилатации относятся простагландин I<sub>2</sub>, оксид азота (NO), натрийуретический пептид С типа, адреномедулин; к факторам констрикции – эндотелин (ЕТ), тромбоксан (ТХ) А<sub>2</sub>, простагландин (PG) F<sub>2α</sub>, эндопероксиды и др. [2,16,17]. При сердечно-сосудистых заболеваниях способность эндотелиальных клеток к высвобождению релаксирующих факторов уменьшается, тогда как образование сосудосуживающих медиаторов сохраняется или возрастает [12].

Нарушения вазомоторной функции эндотелия были установлены у больных врожденными пороками сердца [1]. Вместе с тем практически отсутствуют данные о состоянии эндотелиальной вазорегуляции при других весьма распространенных в популяции изменениях сердечной архитектоники – малых аномалиях сердца (МАС), включающих пролабирование клапанов, аномально расположенные хорды (АРХ), аневризмы перегородок, синусов Вальсальвы и их комбинации.

МАС часто рассматривают как клиническую модель недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ). У подростков с ДСТ отмечено преобладание прессорных сосудистых реакций над депрессорными, особенно при отягощенной наследственности по артериальной гипертензии (АГ) [3]. Установле-

на более низкая реакция микроциркуляторного русла на ацетилхолин, отражающая дисфункцию эндотелия, у больных АГ и ДСТ по сравнению со случаями АГ без ДСТ [5]. Полагают, что проявления выраженной ЭД у больных АГ, сочетающейся с ДСТ, являются наследственно детерминированными [5]. Проспективное наблюдение пациентов с ДСТ и кардио-респираторными синдромами обнаружило закономерности в регуляции артериального давления (АД): тенденцию к гипотонии на фоне симптоматики вегетососудистой дистонии в подростковом возрасте; периоды гипотонии, сменяющиеся к 18-20 годам эпизодами нестойкого повышения АД; возникновение в последующем достаточно стабильной АГ [7].

Пациенты с МАС как проявлением недифференцированной ДСТ представляют фенотипически и клинически гетерогенную группу [6]. Иногда МАС являются инцидентными находками, поскольку их клиническая симптоматика минимальна или отсутствует. Вместе с тем существует мнение, что с годами МАС могут становиться причиной развития разнообразных осложнений или усугублять течение других патологических состояний [4,6]. В связи с этим выявление субклинических нарушений эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса у пациентов с МАС представляет несомненный клинический интерес, ибо может способствовать разработке новых дифференциально-диагностических критериев, позволяющих рассматривать конкретные варианты МАС в ассоциации с возможными осложнениями, определяя необходимость специального наблюдения и профилактических мероприятий.

Цель работы – определить состояние регуляторных вазоактивных медиаторов – ЕТ-1, 6-кето-PGF<sub>1α</sub>, ТХВ<sub>2</sub> у молодых пациентов с МАС на фоне недифференцированного синдрома ДСТ.

**Таблица 1**

Эхокардиографическая характеристика пациентов с МАС

Вариант МАС	n (%)
ПМК I ст.	9 (16,9%)
ПМК II ст.	4 (7,6%)
ПМК I ст. + АРХ	24 (45,3%)
ПМК II ст. + АРХ	6 (11,3%)
ПМК I ст. + АРХ + АМПП (ПТК)	4 (7,6%)
АРХ	6 (11,3%)

Примечание: АМПП – аневризма межпредсердной перегородки, ПТК – пролапс трикуспидального клапана.

## Материал и методы

Обследованы 53 пациента с МАС; 37 мужчин и 16 женщин; средний возраст 22,0±0,8 лет, без сопутствующей органической патологии. Во всех случаях МАС обнаружены внешние признаки ДСТ. Наличие совокупности МАС и внешних признаков ДСТ, не соответствующих в полной мере ни одному из известных наследственных синдромов, позволило верифицировать недифференцированную форму ДСТ. Распределение больных по группам в зависимости от варианта МАС представлено в таблице 1. Следует отметить, что у большинства пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) II степени (ст.) наблюдалась митральная регургитация II ст., в то время

Таблица 2

Концентрации вазоактивных медиаторов у пациентов с различными вариантами МАС ( $\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$ )

Группы обследованных	ЕТ-1, фмоль/мл	6-кето-PGF <sub>1α</sub> , пг/мл	ТХВ <sub>2</sub> , пг/мл
ПМК I ст. (n=9)	1,3±0,1	56,6±6,2	67,1±9,5
ПМК II ст. (n=4)	1,5±0,4	70,0±15,5	80,0±7,5
ПМК I ст. + АРХ (n=24)	2,1±0,4	61,5±3,8	65,5±3,9
ПМК II ст. + АРХ (n=6)	1,6±0,1	81,9±16,8	83,5±9,5 <sup>*(***)</sup>
ПМК I ст. + АРХ + АМПП (ПТК) (n=4)	7,8±2,3 <sup>**</sup>	88,1±4,1	72,4±1,4
АРХ (n=6)	1,8±0,2	46,1±1,9	46,3±1,7
Контрольная (n=10)	1,4±0,4	53,9±8,7	53,3±3,3

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; \*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с другими группами МАС; \*\*\* –  $p < 0,05$  в сравнении с АРХ; АМПП – аневризма межпредсердной перегородки; ПТК – пролапс трикуспидального клапана.

как при ПМК I ст. доминировала регургитация I ст. Миксоматозная дегенерация створок при ПМК эхокардиографически (ЭхоКГ) была определена у 5 (12%) больных: 3 – в группе ПМК I ст. + АРХ, 2 – в группе ПМК II ст. + АРХ. У всех пациентов с миксоматозной дегенерацией створок регистрировалась митральная регургитация II ст. Контрольную группу составили 10 практически здоровых людей; 7 мужчин, 3 женщины; средний возраст 24,3±0,2 года, без внешних и ЭхоКГ признаков ДСТ. Группы пациентов с МАС (основная) и практически здоровых людей (контрольная) не различались по доле курящих – 9,4% и 10,0% соответственно.

Концентрации ТХВ<sub>2</sub> (стабильного метаболита ТХ А<sub>2</sub>), 6-кето-PGF<sub>1α</sub> (стабильного метаболита PGI<sub>2</sub>) и ЕТ-1 в плазме крови определяли иммуноферментными методами с использованием наборов фирмы «Amersham».

Результаты обработаны статистически с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2000 для Windows XP, Primer of Biostatistics 4.0 для Windows 98. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней±стандартная ошибка средней. Для определения межгрупповых и внутригрупповых различий использовали t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критерия множественных сравнений Ньюмена-Кейлса. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В общей группе пациентов с МАС уровни ЕТ-1 (2,0±0,3 фмоль/мл), 6-кето-PGF<sub>1α</sub> (64,3±2,9 пг/мл) и ТХВ<sub>2</sub> (67,3±2,9 пг/мл) имели тенденцию к повышению ( $p > 0,05$ ). Изменения в концентрации эндотелий-зависимых вазоактивных факторов отражают особенности функционального фенотипа эндотелия у молодых пациентов с МАС.

Одним из важнейших условий сохранения сосудистого тонуса является равновесие между продукцией простаноидов-антагонистов. Сбалансированное действие ТХ и простаглицлина (РГХ) обеспечивает не только физиологический контроль за сосудистым тонусом, но и адекватный системный кровоток [16]. При оценке содержания ТХВ<sub>2</sub> и 6-кето-PGF<sub>1α</sub> в качестве показателей активности альтернативных модуляторов локального сосудистого тонуса у

пациентов с МАС установлено преобладание ТХВ<sub>2</sub>, достоверно не отличающееся от контрольных значений.

Анализ вазоактивных медиаторов у больных с разными анатомическими вариантами МАС (таблица 2) продемонстрировал наиболее высокие концентрации мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиальной природы – ЕТ-1 в группе с 3 сердечными микроаномалиями. При этом уровень ЕТ в среднем был достоверно выше контрольного и более высоким, чем в других группах МАС. Известно, что предшественник ЕТ-1 и высокая плотность эндотелиновых рецепторов в ткани миокарда связаны с не только васкулярной, но и кардиальной активностью пептида [2]. В этих условиях увеличение выработки способствует развитию, а при патологии усугубляет процесс сердечно-сосудистого ремоделирования за счет митогенной активности [14]. Увеличение массы ГМК, в свою очередь, повышает периферическое сосудистое сопротивление и степень вазоконстрикции в ответ на нейрогормоны [11].

В большинстве случаев концентрации 6-кето-PGF<sub>1α</sub> и ТХВ<sub>2</sub> в крови больных независимо от варианта МАС существенно не отличались от нормы за исключением высокого уровня ТХВ<sub>2</sub> в группе ПМК II ст. + АРХ, который мог быть обусловлен преобладанием у данной категории больных выраженной митральной регургитации. Для уточнения этого вопроса показатели вазоактивных медиаторов были рассмотрены в группах больных ПМК с митральной регургитацией 0-I ст. (n=33) и II ст. (n=15). Оказалось, что при II ст. митральной регургитации содержание ТХВ<sub>2</sub> в сыворотке (76,4±6,0 пг/мл) было более высоким, чем у пациентов с 0-I ст. митральной регургитации (65,6±4,0 пг/мл;  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в уровне других вазоактивных веществ при различных ст. регургитации не наблюдалось. Воздействие гемодинамических нагрузок на

Таблица 3

Уровни эндотелий-зависимых факторов у пациентов с ПМК с учетом наличия миксоматозной дегенерации его створок ( $\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$ )

Группы обследуемых	ЕТ-1, фмоль/мл	6-кето-PGF <sub>1α</sub> , пг/мл	ТХВ <sub>2</sub> , пг/мл	ТХВ <sub>2</sub> /6-кето-PGF <sub>1α</sub>
С миксоматозной дегенерацией (n=5)	5,6±0,5*	52,0±5,5	80,1±4,6	1,5±0,2*
Без миксоматозной дегенерации (n=42)	2,0±0,4	64,2±3,4	69,0±3,4	1,1±0,05

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравниваемых группах больных.

эндотелиальные структуры больных с ДСТ относится к числу факторов, изменяющих адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов, основного источника ТХ. В этой связи представляют интерес данные о существовании прямой зависимости ст. агрегации тромбоцитов при ПМК от тяжести митральной регургитации [18].

Соотношение простаноидов-антагонистов у пациентов с различными вариантами МАС не отличалось от такового у здоровых людей, включая случаи с повышенным уровнем ТХ (ПМК II ст., митральная регургитация II ст.), что свидетельствует о сохранении компенсаторных способностей эндотелия, возможно, за счет активизации продукции простаглицина в ответ на связанное с тонусом сосудов «напряжение сдвига» [13, 19].

У пациентов с миксоматозной дегенерацией створок пролабирующего митрального клапана и регургитацией II ст. уровень ЕТ-1 в сыворотке крови был достоверно выше, чем у пациентов с ПМК без признаков миксоматозной дегенерации. Особенность реагирования системы простаноидов при наличии признаков миксоматозной дегенерации пролабирующего клапана заключалась в более высоких значениях коэффициента ТХВ<sub>2</sub>/6-кето-PGF<sub>1α</sub> (таблица 3), что свидетельствует о нарушении компенсаторных реакций в системе простаноидов. Вероятно, взаимодействие тромбоцитов с миксоматозно-измененными створками способствует активации пластинок с высоким потенциалом к стимуляции и вызывает таким образом увеличение тромбоцитарного пула ТХ. Клинической реализацией указанных процессов может стать образование тромбов на измененных клапанных створках [15]. Нарушение баланса эндогенных простаноидов в случаях миксоматозной дегенерации створок при ПМК может быть также связано с более «жесткой» генетической детерминацией функционального фенотипа эндотелия, проявляющейся персистирующей активацией и последующим «истощением» компенсаторных способностей эндоте-

лиальных клеток в виде патологических ответов даже на обычные стимулы – длительной вазоконстрикцией, тромбообразованием, усилением клеточной пролиферации и другими пристеночными эффектами активированного эндотелия.

ЭД в случаях МАС при ДСТ может быть также связана с врожденными морфологическими изменениями сосудистой стенки, которая создает определенную закономерность в распределении вазоконстрикторов и вазодилататоров, факторов коагуляции и антикоагуляции как основных регуляторов местного кровотока. Взаимосвязь между ЭД и маркерами нарушенного строения экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки была продемонстрирована на примере больных с повышенным уровнем АД [9].

Настоящее исследование позволило установить наличие ЭД у больных с недифференцированной ДСТ и ее кардиальными проявлениями в виде МАС и определить отличия в содержании вазоактивных эндотелиальных факторов при различных вариантах МАС на субклинической стадии ЭД. ЭД, максимально выраженная в случаях сочетания 3 МАС и при миксоматозной дегенерации створок ПМК, создает условия для увеличения сосудистого тонуса, выработки различных факторов роста (трансформирующего, фактора роста фибробластов и др.) как основы ремоделирования сосудистой стенки с последующим органическим поражением сосудов (атеросклероз), развитием АГ. Снижение продукции NO, других эндогенных сосудистых протекторов и повышение образования эндотелиальных констрикторов (или снижение их деактивации) в условиях генетически обусловленного дефекта эндотелия может изменить его гемостатические функции с утратой тромборезистентности и усилением прокоагулянтных и проагрегантных эффектов. Можно предположить, что у пациентов с определенной комбинацией МАС и наличием ЭД возникновение стресса либо продолжительное действие любых повреждающих факторов –

микробных эндотоксинов, иммунных комплексов, цитокинов и др., способны, наряду с утратой тромборезистентности, вызвать вазоспастический патофизиологический тип сосудистой реакции, способствующей клинической манифестации сосудистых расстройств.

### Выводы

У молодых пациентов с МАС на фоне недифференцированной ДСТ существуют особенности функционального состояния эндотелиальных факторов сосудистой регуляции, активность которых была различной в гетерогенной группе МАС.

### Литература

1. Амбатьелло Л.Г., Чазова И.Е., Масенко В.П., Наконечников С.Н. Уровень некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с дефектом межпредсердной перегородки, оперированных в возрасте старше 25 лет. Кардиология 2001; 8: 38-42.
2. Гомазков О.А. Пептиды в кардиологии. Биохимия. Физиология. Патология. Информационный анализ. Москва 2000; 143 с.
3. Коптева Л.М. Оценка здоровья подростков и подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в условиях поликлиники. Автореф дисс канд мед наук. Новосибирск 2004.
4. Мутафьян О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков. Санкт-Петербург 2005; 480 с.
5. Николаев К.Ю., Попова Л.В., Пархоменко Е.И., Николаева А.А. Реактивность сосудов микроциркуляторного русла на эндотелий-зависимые вазоактивные вещества при сочетании артериальной гипертензии с дисплазией соединительной ткани. Материалы I Всерос науч-практ конф «Актуальные вопросы внутренней патологии. Дисплазия соединительной ткани». Омск 2005; 115-8.
6. Ягода А.В., Гладких Н.Н. Малые аномалии сердца. Ставрополь 2005; 248 с.
7. Яковлев В.М., Нечаева Г.И. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани. Омск 1994; 217 с.
8. Antoniucci D, Fitzpatrick LA. The vascular tree as endocrine organ: Paracrine and autocrine effects of endothelin. Endocrinologist 1996; 6: 481-7.
9. Bernal E, Bajo-Martinez A, Sanchez-Largo E, et al. Evaluation of endothelial function and extracellular matrix turnover in subjects with elevated ambulatory pulse pressure. The role of circulating angiotensin converting enzyme as a pathogenic mediator. J Hypertens 2003; 21(4): 236.
10. Celermayer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. JACC 1994; 24: 1468-74.
11. Dzau VJ, Gibbon GN. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. Hypertension 1991; 18(3): 115-21.
12. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. Physiol Rev 1998; 78(1): 5397.
13. Gimbrone MA, Resnick NJr, Topper JN. Vascular Endothelium: Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities. Stuttgart 1997.
14. Gomez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M, et al. Effects and interaction of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. Hypertension 1996; 27: 885-92.
15. Goullard L, Marchand X, Decoester H, et al. The risk of cerebrovascular complications in the combination of pregnancy and mitral valve prolapse. Ann Cardiol Angiol 1987; 36(3): 145-8.
16. Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. Circulation 1992; 86: 12-9.
17. Luscher TF. Endothelial control of vascular tone and growth. Clin Exp Hypertens 1990; 12(5): 897-902.
18. Tse HF, Lau CP, Cheng G. Relation between mitral regurgitation and platelet activation. JACC 1997; 30: 1813-8.
19. Yamada K, Takeda K, Horie N, et al. Contribution of endothelium-dependent vasodilatation in aortic stiffness in hypertension. J Hypertens 2003; 21(4): 253.

Максимальное повышение экспрессии ТХВ<sub>2</sub> наблюдалось в группах больных ПМК II ст. + АРХ и/или митральной регургитацией II ст. При этом значимый дисбаланс в системе ТХ-PGX отсутствовал как свидетельство сохранения компенсаторных способностей эндотелия.

Выраженность модификаций в функциональном состоянии эндотелия наиболее существенна у пациентов с миксоматозной дегенерацией пролабированного митрального клапана – высокий уровень ET-1, ТХ-PGX дисбаланс с преобладанием ТХВ<sub>2</sub>, и в случаях с 3 МАС.

Поступила 23/03-2006  
Принята к печати 21/04-2006

## Возможности улучшения контроля артериальной гипертонии путем рационального использования диуретиков по результатам Российской научно-практической программы АРГУС-2

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде и соавторы\*

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия; \*Соавторы из других городов России (список прилагается)

## Perspectives of arterial hypertension control improvement by rational diuretic therapy: Russian research and clinical program ARGUS-2 results

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya, S.V. Villevalde, and co-authors

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia; \*Co-authors and experts of the Russian research and clinical program ARGUS-2, other Russian cities (the list is attached)

---

**Цель.** В рамках программы АРГУС-2 продемонстрировать возможности улучшения контроля артериальной гипертонии (АГ) путем рационального использования диуретиков в составе комбинированной антигипертензивной терапии (КАГТ) или монотерапии (МАГТ) у больных с анамнезом трудно контролируемой АГ: изолированной систолической АГ (ИСАГ), сахарным диабетом (СД), хронической нефропатией и метаболическим синдромом (МС).

**Материал и методы.** В открытое, несравнительное исследование без отмывочного периода были включены 1438 пациентов, средний возраст  $57,3 \pm 10,7$  лет, артериальное давление (АД)  $158,8 \pm 14,2/93,4 \pm 10,0$  мм рт.ст., не достигших целевого АД  $<140/<90$  мм рт.ст. или  $<130/<80$  мм рт.ст. при наличии СД или хронической нефропатии, на фоне предшествующего лечения без диуретиков. Ретардная форма индапамид (Арифон® ретард) 1,5 мг/сут. назначалась однократно. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца. Для достижения целевого АД врач по своему усмотрению мог изменять режим АГТ терапии.

**Результаты.** Завершили исследование 1399 (97,3%) больных. Арифон® ретард был назначен в качестве МАГТ 13,7% больных, как замена ранее неэффективной МАГТ – 6,8%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 31,9% и как дополнение к недостаточно эффективной КАГТ без диуретика – 47,6%. Через 3 месяца лечения частота достижения целевого АД составила 84,5%, средний уровень АД снизился до  $131,8 \pm 9,7/80,5 \pm 6,9$  мм рт.ст. Целевого АД достигли 91,9% (n=477) больных ИСАГ, 74,8% (n=214) больных СД, 75,6% (n=82) больных с хронической нефропатией и 85,1% (n=745) больных с МС.

**Заключение.** Результаты исследования подтвердили важное значение включения низких доз тиазидных диуретиков в режим КАГТ для достижения целевого АД у больных с высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** неконтролируемая артериальная гипертония, изолированная систолическая гипертония, метаболический синдром, хроническая нефропатия, диуретики, индапамид.

**Aim.** As a part of ARGUS-2 program, to demonstrate the reserves for arterial hypertension (AH) control improvement, by rational monotherapy or combined therapy with diuretics in patients with uncontrolled AH in anamnesis: individuals with isolated systolic AH (ISAH), diabetes mellitus (DM), chronic nephropathy (CN), and metabolic syndrome (MS).

**Material and methods.** This open, non-comparative study, without wash-out period, included 1438 patients (mean age  $57,3 \pm 10,7$  years, blood pressure, BP  $158,8 \pm 14,2/93,4 \pm 10,0$  mm Hg), not achieving target BP levels ( $<140/<90$  mm Hg or  $<130/<80$  mm Hg for DM or CN), and receiving non-diuretic therapy. Slow-release indapamide (Arifon® retard), in the dose of 1,5 mg, was administered once per day. Follow-up period lasted for 3 months. To achieve target BP levels, the physician could modify antihypertensive treatment regimen.

---

© Коллектив авторов, 2007

Тел: (495) 134-83-06

e-mail: Kotovskaya@bk.ru

**Results.** In total, 1399 patients (97,3%) completed the study. Arifon® retard was administered as monotherapy in 13,7% of the participants; as an alternative to previous ineffective monotherapy – in 6,8%; in addition to inadequately effective monotherapy – in 31,9%; and in addition to inadequately effective non-diuretic therapy – in 47,6%. Three months later, target BP level rate was 84,5%, mean BP level reduced to 131,8±9,7/80,5±6,9 mm Hg. Target BP was achieved in 91,9% (n=477) of ISAH patients, in 74,8% (n=214) of DM participants, in 75,6% (n=82) of CN individuals, and in 85,1% (n=745) of MS patients.

**Conclusion.** The study results confirmed the importance of low-dose thiazide diuretic therapy, as a part of combined treatment, in achieving target BP levels among patients with high or very high cardiovascular risk.

**Key words:** Uncontrolled arterial hypertension, isolated systolic hypertension, metabolic syndrome, chronic nephropathy, diuretics, Arifon® retard.

Авторы современных руководств по артериальной гипертензии (АГ) расходятся во мнении о тактике выбора антигипертензивных препаратов для начала лечения АГ, но едины о приоритете достижения целевого артериального давления (АД) как основного условия улучшения прогноза при АГ и необходимости для этого многокомпонентной антигипертензивной терапии (АГТ), включающей тиазидный диуретик в низкой дозе [1-4].

Результаты российской научно-практической программы АРГУС (Улучшение выявления, оценки и лечения Артериальной Гипертензии У пациентов Старше 55 лет), которая проходила в 14 регионах Российской Федерации в 1999-2001гг, продемонстрировали крайне низкие показатели контролируемой АГ (3,8%). При этом, 72,6% врачей признавали необходимость использования тиазидных диуретиков в терапии АГ у таких пациентов, однако на практике их назначали только в 40,5% случаев, что наряду с другими причинами могло внести существенный вклад в показатели контролируемой АГ [5].

Улучшение контроля АД может быть достигнуто только совместными усилиями врача и пациента. Именно поэтому целью программы АРГУС-2 (Улучшение контроля Артериальной Гипертензии У лиц с высоким риском развития Сердечно-сосудистых осложнений) стало изучение психологических проб-

лем взаимодействия врача и пациента, барьеров с обеих сторон для адекватного лечения АГ, а также оценка возможности рационального назначения диуретиков больным с трудно контролируемой АГ.

Результаты ретроспективного анализа медицинской документации амбулаторных больных в ходе аналитического этапа программы АРГУС-2 показали, что основными детерминантами достижения контроля АД является комбинированная АГТ (КАГТ) и назначение тиазидных диуретиков. Пациентам, у которых в течение года удалось достичь целевого АД, частота назначения диуретиков увеличилась с 38,7% до 56,1%; у тех же, у кого целевое АД достигнуто не было, этот показатель был значительно ниже и практически не изменился: 24,6% при первом анализируемом посещении и 23% при последнем [6].

Целью практического этапа программы АРГУС-2 стала демонстрация возможности улучшения контроля АГ путем рационального использования диуретиков в составе КАГТ или монотерапии (МАГТ) у больных с анамнезом трудно контролируемой АГ.

## Материал и методы

Изучение эффективности и переносимости ретардной формы индапамида (Арифон® ретард, Лаборатории Сервье, Франция) в МАГТ и КАГТ для достижения целевого АД в группах больных высокого риска с анамнезом трудно контролируемой АГ было выполнено как открытое, несравнительное исследование в 15 центрах 13 городов России.

В исследование были включены 1438 пациентов в возрасте 19-87 лет (средний возраст 57,3±10,7), 84% которых имели высокий/очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (таблица 1). Завершили исследование 1399 (97,3%) больных.

**Критерии включения.** В исследовании участвовали пациенты > 18 лет, подписавшие информированное согласие, не лечившиеся или нерегулярно лечившиеся тиазидными диуретиками, в т.ч. в составе фиксированных комбинированных препаратов. Анамнез трудно контролируемой АГ был определен как наличие хотя бы одного из следующих состояний: изолированной систолической АГ (ИСАГ), сахарного диабета 2 типа (СД-2), метаболического синдрома (МС) по критериям АТР III (Adult Treatment Panel III), хронической нефропатии – креатинин сыворотки у мужчин 133-220 мкмоль/л, у женщин 124-220 мкмоль/л и/или расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 40-60 мл/мин и/или альбуминурия/протеинурия >300 мг/сут. В исследование включали пациентов с ранее недостаточной

**Таблица 1**

Клинико-демографическая характеристика больных, включенных в исследование (n=1438)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	452/986 (31,4/68,6)
Средний возраст, годы	57,3±10,7
Рост, см	166,5±8,7
Вес, кг	84,4±14,4
Окружность талии, см	96,4±12,2
ИСАГ, n (%)	477 (33,2)
СД-2, n (%)	214 (14,9)
Хроническая нефропатия, N (%)	82 (5,7)
МС, n (%)	743 (51,8)
Распределение по риску	
Низкий, n (%)	24 (1,7)
Средний, n (%)	206 (14,3)
Высокий, n (%)	542 (37,7)
Очень высокий, n (%)	666 (46,3)

эффективной или плохо переносимой МАГТ или недостаточно эффективной КАГТ без диуретика.

**Критерии исключения.** В исследование не включали пациентов с АД  $\geq 180/110$  мм рт.ст., вторичной или злокачественной АГ, гипокалиемией  $< 3,4$  ммоль/л, подагрой, перенесших инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 месяцев до включения в исследование, с сердечной недостаточностью III-IV функциональных классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), креатинином сыворотки  $> 220$  мкмоль/л, ортостатической гипотонией – снижение систолического АД (САД)  $> 20$  мм рт.ст. или диастолического АД (ДАД)  $> 10$  мм рт.ст. при переходе в вертикальное положение, а также другой тяжелой сопутствующей патологией или анамнезом непереносимости индапамида и других производных сульфонамидов. Женщин в периоды беременности и лактации в исследование не включали.

Отмена предшествующей терапии/отмывочный период не требовались, кроме тех случаев, когда врач решил отменить предшествующую терапию антигипертензивными препаратами с особым режимом отмены. Арифон® ретард мог быть назначен как МАГТ, замена МАГТ, дополнение к недостаточно эффективной МАГТ, дополнение к недостаточно эффективной КАГТ без тиазидного диуретика независимо от количества антигипертензивных препаратов. В ходе исследования разрешалась любая АГТ за исключением других тиазидных/тиазидоподобных диуретиков. Для достижения целевого АД АГТ могла быть изменена по усмотрению врача с отметкой об этом в индивидуальной регистрационной карте больного.

АГТ была постоянной на протяжении исследования.

Продолжительность наблюдения составила 3 месяца, в течение которых пациент посещал врача 4 раза с интервалом 1 месяц. Во время визита 1 производили однократное измерение АД на обеих руках. В дальнейшем АД контролировали на руке с более высоким уровнем САД. АД измеряли в положении сидя после 10-минутного отдыха пациента с использованием anerоидных тонометров, прошедших калибровку и метрологическую экспертизу перед исследованием. Выполняли трехкратное измерение АД с интервалом в 1 минуту, рассчитывали среднее значение. Через 2 минуты после перехода в вертикальное положение производилось однократное измерение АД.

Целевое АД было установлено как  $< 140/90$  мм рт.ст. у всех пациентов и  $< 130/80$  мм рт.ст. при наличии СД-2 или хронической нефропатии.

Арифон® ретард на визите 1 был назначен в качестве начальной МАГТ 13,7% больных, как замена ранее неэффективной МАГТ – 6,8%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 31,9% и как дополнение к недостаточно эффективной КАГТ без диуретика – 47,6% пациентов. Среднее количество антигипертензивных препаратов, назначенных на визите 1, составило  $2,4 \pm 0,9$  и не изменилось до конца исследования.

Для анализа использовались данные больных, в отношении которых имелись результаты хотя бы одного последующего визита после хотя бы однократного приема Арифона® ретард.

Первичными критериями оценки эффективности служили изменения САД и ДАД в положении сидя по сравнению с визитом 1 и частота достижения целевого АД через 12 недель приема Арифона® ретард. Вторичные критерии оценки эффективности включали: изменение пульсового АД (ПАД) в положении сидя, изменения САД, ДАД и ПАД

в положении сидя и достижение целевого АД в подгруппах больных ИСАГ, СД, МС, хронической нефропатией.

**Статистический анализ.** При создании таблиц использованы программы Microsoft (r) Excel 2000 и Microsoft (r) Access 2000. Для оценки нормальности распределения значений непрерывных переменных применяли критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для сравнения двух групп использовали критерий Стьюдента для несвязанных групп, а в случае распределения данных отличного от нормального – непараметрический аналог – критерий Манна-Уитни. Сравнение более двух групп проводили путем однофакторного дисперсионного анализа, а в случае распределения данных, отличного от нормального, или неравных дисперсий с использованием критерия Краскела-Уоллиса. Для оценки гомогенности (равенства) дисперсии применяли критерий Левене. Данные для переменных непрерывного типа представлены в виде  $\text{Mean} \pm \text{SD}$ . Категориальные переменные представлены абсолютными значениями и процентными отношениями. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Через 1 месяц лечения отмечено достоверное снижение САД и ДАД в положении сидя с  $158,8 \pm 14,2/93,4 \pm 10,0$  мм рт.ст. до  $142,1 \pm 14,1/85,1 \pm 9,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) (таблица 2). Целевого АД достигли 29,9% пациентов. Через 2 месяца среднее АД составило  $135,5 \pm 11,7/81,7 \pm 8,4$  мм рт.ст., целевого АД достигли 54,4% больных. Через 3 месяца АГТ средний уровень АД в группе наблюдения составил  $131,8 \pm 9,7/80,5 \pm 6,9$  мм рт.ст.; частота достижения целевого АД – 84,5%. Наряду со снижением САД и ДАД отмечено снижение ПАД с  $65,6 \pm 12,8$  мм рт.ст. до  $51,2 \pm 8,7$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ).

Нежелательные явления были зарегистрированы у 96 (6,7%) пациентов (таблица 3). Серьезные неблагоприятные эффекты отсутствовали. Отмена препарата в связи с плохой переносимостью потребовалась в 0,4% случаев; в остальных, выбытие из исследования не было связано с препаратом.

Оценка изменения лабораторных и электрокардиографических (ЭКГ) показателей не являлась обязательной и выполнялась по усмотрению врача. Динамика биохимических параметров была проанализирована у 743 пациентов; клинически значимых отклонений от нормы выявлено не было (таблица 4). Случаи гипокалиемии  $< 3,4$  ммоль/л не зарегистрированы.

**ИСАГ.** Подгруппу больных ИСАГ составили 477 пациента, средний возраст которых составил  $58,4 \pm 11,7$  года; 74,3% относились к группе высоко/очень высокого риска развития ССО. Закончили исследование 468 (98,1%) пациентов.

В качестве МАГТ Арифон® ретард был назначен 22% больным, как замена недостаточно эффективной МАГТ – 4,0%, дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 35,4%, дополнение к недостаточно эффективной КАГТ – 38,6% больным. Среднее количество препаратов практически не из-

Динамика АД в положении сидя и стоя по визитам

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4
Количество больных, n	1438	1421	1407	1399
<b>Сидя</b>				
САД, мм рт.ст.	158,8±14,2	142,1±14,1***	135,5±11,7***	131,8±9,7***
Δ, мм рт.ст.		-16,5±12,6	-23,6±13,5	-27,8±13,5
Δ, %		-10,1±7,6	-14,5±7,8	-17,0±7,5
ДАД, мм рт.ст.	93,4±10,0	85,1±9,4***	81,7±8,4***	80,5±6,9***
Δ, мм рт.ст.		-8,0±8,8	-11,6±9,4	-13,5±9,6
Δ, %		-8,1±9,0	-11,8±9,3	-13,7±9,3
ПАД, мм рт.ст.	65,6±12,8	56,3±8,1***	53,4±10,1***	51,2±8,7***
Δ, мм рт.ст.		-8,5±11,5	-12,1±12,4	-14,4±12
Δ, %		-11,2±21,7	-16,3±20,8	-19,7±19,6
ЧСС, уд/мин	73,2±9,2	71,3±8,1	69,7±7,4	69,2±6,2
Δ, уд/мин		-1,9±8,2	-3,8±9,0	-4,4±8,5
Δ, %		1,9±10,9	4,3±11,6	-5,1±10,9
<b>Стоя</b>				
САД, мм рт.ст.	157,3±14,3	141,1±14,0***	134,0±12,7***	130,2±10,0***
Δ, мм рт.ст.		-16,2±13,4	23,1±14,4	-27,2±14,3
Δ, %		-10,±8,1	-14,3±8,4	-16,8±8,0
ДАД, мм рт.ст.	92,4±10,1	84,7±9,5***	81,9±8,3***	80,2±7,0***
Δ, мм рт.ст.		-7,6±9,3	-10,6±10,0	-12,8±10,1
Δ, %		-7,7±9,7	-10,8±10,2	-13,0±10,2
ПАД, мм рт.ст.	65,0±12,9	56,4±12,0***	52,4±10,1***	50,5±8,8***
Δ, мм рт.ст.		-8,5±11,8	-12,5±12,7	-14,3±12,7
Δ, %		-11,6±18,3	-17,0±19,6	-19,7±18,7
ЧСС, уд/мин	75,4±9,4	73,4±8,4	71,7±7,4	70,4±6,6
Δ, уд/мин		-2,2±8,4	-4,1±9,1	-5,0±8,8
Δ, %		-2,2±10,8	-4,6±11,3	-5,7±10,8

Примечание: \*\*\* -  $p < 0,001$  достоверность различий по сравнению с визитом 1; Δ - изменение показателя в единицах измерения и в%; ЧСС - частота сердечных сокращений.

менилось и составило  $2,17 \pm 0,90$  на визите 1 и  $2,17 \pm 0,94$  на визите 4.

Уровень АД сидя при включении составил  $156,5 \pm 14,7 / 82,1 \pm 10,3$  мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения Арифона® ретард АД в положении сидя снизилось до  $140,8 \pm 13,5 / 82,2 \pm 8,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$  для САД;  $p > 0,05$  для ДАД), через 2 месяца – до  $134,1 \pm 11,3 / 79,5 \pm 7,8$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$  для САД;  $p < 0,05$  для ДАД), через 3 месяца  $130,4 \pm 9,4 / 77,9 \pm 6,9$  ( $p < 0,001$  для САД;  $p < 0,01$  для ДАД). Пропорция пациентов, достигших целевого АД, составила: 68,1% на визите 2; 85,4% на визите 3; 91,9% на визите 4.

**СД-2.** Подгруппу больных СД-2 составили 214 пациентов в возрасте  $59 \pm 7,6$  лет. Закончили исследование 208 пациентов (97,2%).

В качестве МАГТ Арифон® ретард был назначен 1,5% пациентов, как замена недостаточно эффективной МАГТ – 3,4%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ – 22,8%, как допол-

Таблица 3

Частота нежелательных явлений (n=1438)	
Головокружение	32 (2,2)
Головная боль	27 (1,9)
Артралгии	27 (1,9)
Слабость	17 (1,2)
Сердцебиение	14 (1,0)
Заболевания верхних дыхательных путей	29 (2,0)

Примечание: у некоторых больных были зарегистрированы > 1 нежелательного явления.

нение к недостаточно эффективной КАГТ без диуретика – 72,3%. Среднее количество назначенных антигипертензивных препаратов на визите 1 было  $2,77 \pm 0,86$ , на визите 4 –  $2,83 \pm 0,89$ .

Исходное АД составило  $160,2 \pm 12,3 / 94,3 \pm 8,8$  мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения препарата среднее АД составило  $142,59 \pm 14,08 / 85,84 \pm 7,95$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным), через 2 месяца –  $135,05 \pm 10,92 / 81,52 \pm 7,0$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным), через 3 месяца –  $130,9 \pm 9,5 / 80 \pm 6,4$  мм рт.ст. ( $p < 0,001$  по сравнению с исходным). АД в положении сидя не сопровождалось существенным снижением при переходе в вертикальное положение. Частота достижения целевого АД  $< 130 / < 80$  мм рт.ст. составила через 1 месяц 32,7%, через 2 месяца – 60,7%, через 3 месяца – 74,8%. Существенная динамика метаболических показателей и параметров функции почек на фоне лечения отсутствовала.

**Хроническая нефропатия.** Хроническая нефропатия как критерий включения в исследование диагностирована у 82 пациентов, все они закончили исследование.

Арифон® ретард был назначен в качестве МАГТ 12,2% пациентов, как замена ранее неэффективной МАГТ у 9,8%, как дополнение к недостаточно эффективной МАГТ у 14,6%, как дополнение к недостаточно эффективной КАГТ у 63,4%. Количество назначенных антигипертензивных препаратов на визите 1 составило  $2,50 \pm 0,98$  и  $2,70 \pm 1,01$  на заключительном визите.

Динамика лабораторных показателей (n=743)

	Визит 1	Визит 4
Калий сыворотки, ммоль/л	4,3±0,57	4,2±0,56
Мочевая кислота, мкмоль/л	297,7±85,70	295,9±89,3
Креатинин, мкмоль/л	89,9±22,31	87,63±18,95
Глюкоза, ммоль/л	5,5±1,54	5,3±1,25
ОХС, ммоль/л	6,1±1,19	5,4±0,97
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2±0,53	1,33±0,55
ТГ, ммоль/л	1,85±0,87	1,63±0,85
ХС ЛНП, ммоль/л	3,93±1,20	3,5±1,14

Примечание: ОХС – общий холестерин; ХС ЛВП – ХС липопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды; ХС ЛНП – ХС липопротеидов низкой плотности.

Исходный уровень АД составил 161±13,8/96±10,2 мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения Арифона® ретард АД достигло 144±14,6/86,5±9,7 мм рт.ст. ( $p<0,001$  по сравнению с исходным), через 2 месяца – 139±13/83±8,2 мм рт.ст. ( $p<0,001$  по сравнению с исходным), через 3 месяца – 133,5±11,2/81,2±7,5 мм рт.ст. ( $p<0,001$  по сравнению с исходным). Частота достижения целевого АД <130/<80 мм рт.ст.: через 1 месяц 32,9 %, через 2 месяца – 57,3%, через 3 месяца – 75,6%.

**МС.** МС как критерий включения в исследование отмечен у 745 пациентов, средний возраст 57±10,3 года.

Арифон® ретард был назначен в качестве МАГТ 8,0% пациентов, как замена ранее неэффективной МАГТ у 8,0% пациентов, как дополнение к ранее неэффективной МАГТ – у 31,5%, как дополнение к ранее неэффективной КАГТ без диуретика – у 52,5%. Количество антигипертензивных препаратов, назначенных на визите 1, составило 2,48±0,88, на визите 2 – 2,55±0,89, на визите 3 – 2,53±0,90. За время наблюдения из исследования выбыли 10 (1,3%) больных.

Исходное АД у пациентов с МС – 159,7±13,8/95,0±9,2 мм рт.ст. Через 1 месяц после назначения Арифона® ретард АД снизилось до 143,3±13,8/86,4±8,9 ( $p<0,0001$ ); через 2 месяца – до 136,2±12,0/82,8±8,0 мм рт.ст., через 3 месяца – до 132,1±10,0/80,7±7,1 мм рт.ст. Частота достижения целевого АД составила: 30,0% на визите 2, 72,7% – на визите 3, 85,1% – на визите 4.

Таким образом, включение Арифона® ретард в терапевтический режим позволило значительно улучшить контроль АД у пациентов с трудно контролируемой АГ.

## Обсуждение

Место тиазидных диуретиков как краеугольного камня АГТ в современных руководствах по АГ определяется тем, что они являются наиболее эффективными и дешевыми препаратами для лечения АГ, увеличивающими эффективность всех других классов антигипертензивных препаратов при использовании в комбинации [7,8]. Низкие дозы диуретиков крайне

редко приводят к дислипидемии (ДЛП) и другим неблагоприятным метаболическим последствиям [9]. Улучшение реальных клинических исходов несомненно с незначительными метаболическими эффектами. Безопасность и эффективность диуретиков у больных СД доказана в многочисленных контролируемых исследованиях [10,11]. Переносимость тиазидных диуретиков не отличается от переносимости препаратов других классов.

Ставя тиазидные диуретики на шаг впереди других антигипертензивных препаратов в лечении АГ, эксперты JNC VII (Joint National Committee VII) преследуют цель достижения 50% контроля АД к 2010г [1]. Мониторинг эпидемиологической ситуации по АГ в США после выхода в свет рекомендаций JNC VII показал рост информированности людей о наличии АГ в 2003-2004гг до 66,5% по сравнению с 1999-2000гг (51,3%). Показатели контроля АД возросли с 25% до 33,1%. Одновременно контроль АД у людей, которые уже получали АГТ на момент начала периода наблюдения, был менее значительным – с 51,3% до 63,9%. Такие же тенденции наблюдались во всех группах: у людей с ожирением контроль АД увеличился в целом с 25,1% до 36,2% ( $p<0,01$ ), и с 45,6% до 64,9% у уже лечившихся. В общей группе больных СД контроль АД (<130/<80 мм рт.ст.) улучшился почти в 2 раза (с 15,7% до 33,2%), среди пациентов > 60 лет с 26,4% до 36,7% ( $p<0,001$ ), у уже лечившихся – с 41,0% до 50,0% ( $p<0,01$ ). Улучшение контроля АД американские эксперты связывают с ростом назначения диуретиков как препаратов первого выбора для лечения АГ, расширением использования многокомпонентной АГТ и назначением соответствующих препаратов больным, имеющим ситуации для преимущественного выбора лекарств [12].

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации свидетельствует о сохраняющейся устойчивой тенденции к высоким показателям сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Напряженная эпидемиологическая ситуация связана, прежде всего, с ростом заболеваемости АГ, распространенность которой среди населения в возрасте от 15 лет и старше составляет ~ 40%. В середине 90-х годов про-

шлого века распространенность АГ составляла 39,9% среди мужчин и 41,1% среди женщин. Согласно данным мониторинга в рамках Федеральной Программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации», в 2003-2004гг ситуация практически не изменилась: распространенность АГ составляет 36,2% среди мужчин и 42% среди женщин. Увеличилась пропорция больных, получающих АГТ: с 21,6% в 2001г до 59,5% среди мужчин и с 46,7% до 73,8% у женщин. Эффективность лечения составляет 12,9% у мужчин и 13,5% у женщин (в 2001г — 5,7% и 17,5% соответственно). Таким образом, имеет место диссоциация между расширением охвата лечением и его эффективностью [13,14].

Изучение эффективности и переносимости Арифона® ретард в МАГТ и КАГТ у больных трудно контролируемой АГ практически стало моделированием ситуации 100%-го назначения диуретика в амбулаторной практике больным с анамнезом трудно контролируемой АГ, не имеющих противопоказаний для применения этого препарата. Основной целью исследования было достижение целевого АД; в соответствии с протоколом врач мог по своему усмотрению изменить режим МАГТ. Арифон® ретард мог быть назначен как в режиме КАГТ, так и в составе многокомпонентной КАГТ без другого диуретика. Критерий отбора по величине АД подразумевал, прежде всего, АД выше целевого уровня для данного пациента и не задавал конкретную степень его превышения. Среднее АД при включении в исследование было относительно невысоким (158,8±14,2/93,4±10,0 мм рт.ст.), а у части больных приближалось к целевым значениям достаточно близко. Таким образом, цель и протокол исследования ставили перед врачом задачу преодоления терапевтической инертности, когда врач не предпринимает шагов к усилению АГТ терапии для достижения адекватного контроля АД.

Определение трудно контролируемой АГ подразумевало не только недостаточную эффективность предшествующей АГТ (МАГТ- или КАГТ без диуре-

тика), но и принадлежность пациента к группам очень высокого риска (СД, хроническая нефропатия), для которых наиболее документирована польза снижения АД до более низкого уровня, чем в общей популяции [10,15,16]. Лечение ИСАГ приводит к значительному снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [17], однако именно САД является наиболее проблемным показателем с точки зрения достижения контроля [18]. Пациенты с МС относятся к категории высокого риска развития ССО, у которых часто препятствием к назначению тиазидных диуретиков служит опасение нежелательных метаболических эффектов [6]. Арифон® ретард является диуретиком с доказанным профилем метаболической нейтральности [9,19,20].

Включение Арифона® ретард в режим антигипертензивной терапии позволило достичь контроля АД у 84,5% в общей группе наблюдения и значительно улучшить контроль АД в определенных подгруппах: 91,9% в подгруппе с ИСАГ; 85,1% — с МС; 74,8% — с СД-2; 75,6% — с хронической нефропатией. О хорошей переносимости препарата и достижении целевого АД свидетельствуют низкий процент выбывания из исследования (2,7%), в т.ч. в связи с непереносимостью Арифона® ретард (0,4%), незначительная частота нежелательных явлений (6,7%). Полученные данные о высокой антигипертензивной эффективности КАГТ с использованием Арифона® ретард переключаются с результатами исследования, в котором его назначение 2050 пациентам с АГ, неконтролируемой АГТ антагонистом кальция, ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, антагонистом рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокатором, позволило достичь целевого АД у 91% больных, независимо от ранее получаемого класса антигипертензивных препаратов [21].

Таким образом, результаты исследования подтвердили ключевое значение использования низких доз тиазидных диуретиков в режим КАГТ для достижения целевого АД.

## Литература

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
2. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-92.
3. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
4. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Приложение Кардиваск тер профил 2004; 20 с.
5. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Котовская Ю.В. и др. Представления об артериальной гипертензии у пожилых и реальная клиническая практика в России (результаты I этапа российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2001;11: 51-7.
6. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и др. от имени исследователей АРГУС-2. Проблемы взаимодействия «врач-пациент» и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС-2. *Кардиология* 2007; 3: в печати.
7. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-44.
8. 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 blockers diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 289: 2981-97.
9. Moser M. Diuretics should continue to be one of the preferred initial therapies in the management of hypertension. The argument for. *J Clin Hypertens* 2005; 7: 111-6.
10. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration.

- Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-9.
11. Kostis JB, Wilson AC, Fredenberger RS, et al. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
  12. Ong KL, Cheung BMY, Man YB, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004. *Hypertension* 2007; 49: 69-75.
  13. 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.
  14. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. *Кардиоваск тер профил* 2005; 1:4-9.
  15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
  16. National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-246.
  17. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
  18. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Larson MG, et al. Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community. *Hypertension* 2000; 36: 594-9.
  19. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Верещагина Г.Н. и др. Эффективность и переносимость индапамида ретард при лечении артериальной гипертонии у больных пожилого возраста (результаты многоцентрового открытого несравнительного исследования в рамках Российской научно-практической программы АРГУС). *Кардиология* 2002; 7: 63-8.
  20. Мычка В.Б., Чазова И.Е. от имени исследователей. Российская доказательная медицина – программа МИНОТАВР: преимущества ретардной офрмы индапамида при лечении метаболического синдрома. *Cons Med* 2006; 8(5): 17-21.
  21. Akram J. Antihypertensive efficacy of indapamide sr in hypertensive patients uncontrolled with a background therapy: the NATIVE study. *J Hypertens* 2006; 24(Suppl. 4): S93.

\* *Соавторы и исследователи АРГУС-2:* Е.И. Баранова (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург), Р.С. Богачев (Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск), Н.И. Волкова (Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на Дону), С.И. Дроздецкий (Военно-медицинский институт Нижегородской государственной медицинской академии, Нижний Новгород), О.А. Кисляк (Российский государственный медицинский университет, Москва), Н.А. Козиолова (Пермский государственный медицинский университет, Пермь), И.Г. Колина (Городской клинический кардиологический диспансер, Омск), Ю.Н. Краснова (Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск), Ю.М. Лопатин (Волгоградская медицинская академия, Волгоград), В.В. Максименко (Российский представитель «Лаборатории Сервье», Москва), С.В. Недогода (Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград), Е.И. Тарловская (Кировская государственная медицинская академия, Киров), Л.И. Тюкалова (Сибирский медицинский университет, Томск), Р.А. Хохлов (Воронежский межтерриториальный кардиологический центр, Воронеж), М.А. Фрейдлина (Клинический центр «Кардиология», Екатеринбург).

Поступила 15/02-2007

## Рандомизированное исследование ФАРВАТЕР: Часть II. Эффект аторвастатина на функцию эндоте- лия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки

А.В. Сусеков, Т.А. Рожкова, М.И. Трипотень, О.А. Погорелова, Б.Д. Кулев, Т.В. Балахонова, М.Ю. Зубарева, В.П. Масенко, А.Н. Рогоза, В.В. Кухарчук

Российский научно-производственный комплекс Росздрава. Москва, Россия

## Randomized study FARVATER: Part II. Atorvastatin effects on endothelial function, vascular wall distensibility and stiffness

A.V. Susekov, T.A. Rozhkova, M.I. Tripoten', O.A. Pogorelova, B.D. Kulev, T.V. Balakhonova, M.Yu. Zubareva, V.P. Masenko, A.N. Rogoza, V.V. Kukharchuk

Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, State Federal Agency for Health and Social Development.  
Moscow, Russia

**Цель.** Изучить влияние аторвастатина в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на содержание липидов, С-реактивного белка, фибриногена и структурно-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и первичной гиперлипидемией (ГЛП).

**Материал и методы.** 50 больных ИБС с ГЛП были рандомизированы на постоянный, без титрации дозы, прием аторвастатина 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на период 24 недели. Оценивались эффект аторвастатина на липиды, переносимость лечения и влияние этой терапии на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

**Результаты.** Через 24 недели терапии аторвастатином в дозах 10 мг и 20 мг/сут. достигнуто снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 34,9% и 43,9% соответственно ( $p < 0,001$ ). Исходные показатели функциональных параметров сосудистой стенки у больных статистически не различались и составили: для эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) 7,2% и 6,4%; растяжимости (DC) сосудистой стенки общей сонной артерии (ОСА) – 21,3 и 18,7 10<sup>-3</sup>/кПа; жесткости (индекс  $\beta$ ) – 8,0 и 9,1 усл.ед. соответственно. Через 3 месяца лечения в группе пациентов, получавших 10 мг/сут. аторвастатина, отмечено достоверное увеличение ЭЗВД на 40,2%, в группе 20 мг/сут. – на 51,3%. Через 24 недели терапии аторвастатином достоверно увеличилась растяжимость ОСА на 45,3% ( $p < 0,01$ ) в группе 10 мг/сут. и на 43,6% ( $p < 0,01$ ) в группе 20 мг/сут. Снижение жесткости сосудистой стенки составило 23,4% ( $p = 0,008$ ) и 25,7% ( $p = 0,002$ ) соответственно. Достоверная связь между снижением ХС ЛНП и изменениями ЭЗВД, растяжимости и жесткости, отсутствовала. За 24 недели исследования были зарегистрированы 2 (4%) побочных явления, связанные с приемом препарата.

**Заключение.** Аторвастатин в дозе 10 мг/сут. и 20 мг/сут. при лечении больных ИБС с ГЛП увеличивает ЭЗВД на 40-51%, снижает жесткость сосудистой стенки на 23-26%, увеличивает растяжимость ОСА на 43-45% и хорошо переносится больными.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, дислипидемия, аторвастатин, сосудистая стенка, функция эндотелия.

**Aim.** To study atorvastatin (10 and 20 mg/d) effects on lipid, C-reactive protein, and fibrinogen levels, vascular wall structure and function in patients with coronary heart disease (CHD) and primary hyperlipidemia (PHL).

**Material and methods.** In total, 50 CHD and PHL patients were randomized into two stable-dose atorvastatin groups (10 or 20 mg/d) for 24 weeks. Atorvastatin effects on lipid levels, endothelial function, vascular wall distensibility and stiffness, as well as treatment tolerability, were examined.

**Results.** Twenty-four-week atorvastatin therapy (10 or 20 mg/d) reduced low-density lipoprotein cholesterol

(LDL-CH) level by 34,9% and 43,9%, respectively ( $p < 0,001$ ). At baseline, vascular wall functional parameters did not differ significantly, reaching 7,2% and 6,4% for endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), 21,3 and 18,7 10<sup>-3</sup>/kPa for vascular wall distensibility (DC) of common carotid artery (CCA); 8,0 and 9,1 Units for vascular wall stiffness (beta-index), respectively. Three-month therapy was associated with significant increase in EDVD – by 40,2% in 10 mg/d group, and by 51,3% in 20 mg/d group. After 24 weeks of the treatment, CCA distensibility increased by 45,3% ( $p < 0,01$ ) and 43,6% ( $p < 0,01$ ) in 10 and 20 mg/d groups, respectively. Vascular wall stiffness decreased by 23,4% ( $p = 0,008$ ) and 25,7% ( $p = 0,002$ ), respectively. There was no significant association between LDL-CH decrease and EDVD, distensibility or stiffness dynamics. During 24-week follow-up, 2 adverse events (4%), linked to atorvastatin therapy, were registered.

**Conclusion.** In CHD and PHL patients, atorvastatin (10-20 mg/d) increased EDVD by 40-51%, CCA distensibility by 43-45%, reduced vascular wall stiffness by 23-26%, and was well tolerated.

**Key words:** Atherosclerosis, coronary heart disease, dyslipidemia, atorvastatin, vascular wall, endothelial function.

## Введение

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктазы (ГМГ-Ко-А редуктазы) (статины) занимают лидирующее место в лечении больных с атеросклерозом и его осложнениями. Это связано с большой доказательной базой по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности, полученной в плацебо-контролируемых, клинических исследованиях [1-4]. Первое сообщение об успешном клиническом применении аторвастатина появилось в научной литературе в 1995г [5]. В течение последних 10 лет этот синтетический статин III генерации был хорошо изучен в рандомизированных, клинических исследованиях с «суррогатными» и «твердыми» конечными точками [4,6-14]. Результаты многоцентровых исследований аторвастатина в высокой дозе 80 мг/сут. у больных после инфаркта миокарда (ИМ) IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering study) [11] и у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) [12] оказались, по сути дела, отрицательными. Перспективы лечения аторвастатином в высоких дозах представляются весьма ограниченными, за исключением, пожалуй, пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) MIRACL (the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [6,7], и больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) TNT (the Treating to New Targets) [10]. Гиполипидемическая эффективность аторвастатина хорошо изучена в многочисленных, сравнительных исследованиях, наиболее известное из которых CURVES (Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia) было выполнено в США в середине 90-х годов [15]. В этом исследовании при лечении аторвастатином 10-40 мг/сут. было достигнуто дозозависимое снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на 38-

51%. Положительные клинические эффекты статинов и аторвастатина, в частности, связаны не только и не столько со снижением уровня ХС ЛНП, но и со многими плеiotропными (нелипидными) эффектами [16-24]. К ним относят улучшение функции эндотелия (ЭФ), снижение активности воспаления в сосудистой стенке и количества vasa-vasorum в области атеросклеротической бляшки, антиокислительный эффект и другие.

Основной целью рандомизированного клинического исследования «ФАРВАТЕР» (ЭФфективность действия Аторвастатина на сосудистую стенку и СРБ) было изучение сравнительной эффективности аторвастатина (Аторис®, КРКА, Словения) в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на содержание липидов, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), фибриногена и функциональное состояние сосудистой стенки у больных ИБС и первичной гиперлипидемией (ГЛП). Результаты по гиполипидемической эффективности Аториса®, его влиянию на СРБ и уровень фибриногена были представлены в первой публикации по исследованию ФАРВАТЕР [25]. Согласно основным результатам по гиполипидемической эффективности, лечение Аторисом® в дозе 10 мг/сут. привело к достоверному снижению уровня ХС ЛНП на 34,9%, в дозе 20 мг/сут. – на 43,9% соответственно. Достоверных изменений в концентрациях СРБ и фибриногена в ответ на лечение Аторисом® 10 мг и 20 мг/сут. получено не было. Лечение переносилось хорошо, серьезные побочные эффекты, связанные с приемом этого препарата отсутствовали.

В этой статье будут представлены результаты исследования ФАРВАТЕР, посвященные изучению влияния Аториса® в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на функцию эндотелия, растяжимость и жесткость сосудистой стенки.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Дизайн исследования ФАРВАТЕР был представлен ранее [25]. Это открытое, проспективное, без повышения дозы, сравнительное, рандомизированное, 24-недельное исследование. Дизайн и протокол были утверждены на заседании Этичес-

кого Комитета ФГУ РКНПК Росздрава. В исследование были включены пациенты, ранее принимавшие участие в Московском Исследовании по Статинам – MSS (Moscow Statin Survey) [26,27]. Критерии включения в исследование ФАРВАТЕР были сформулированы на основании исходных данных больных ИБС с дислипидемией (ДЛП), участвовавших в исследовании MSS. Согласно критериям включения в исследовании ФАРВАТЕР участвовали мужчины и женщины 35-70 лет со стабильной ИБС с уровнем общего ХС (ОХС)  $\leq 7,5$  ммоль/л на фоне низкохолестериновой диеты, с активностью аспаратаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) на скрининговом визите не более 20% от верхнего предела нормы (ВПН), давшие устное информированное согласие на участие в исследовании. В исследование не были включены больные с семейной гиперхолестеринемией (СГХС), пациенты с исходным уровнем ТГ  $\geq 4,5$  ммоль/л, курившие  $> 5$  сигарет в сутки, больные с вторичными ДЛП, обусловленными болезнями печени, почек, поджелудочной железы. В ФАРВАТЕР не вошли больные, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), инсульт (МИ) или операции реваскуляризации миокарда за 3 месяца до визита рандомизации. Согласно дизайну исследования, пациенты были рандомизированы на постоянный прием 10 мг/сут. и 20 мг/сут. аторвастатина без титрации дозы на период 24 недели. Анализы крови на липиды, активность печеночных ферментов, уровень вч-СРБ и фибриногена брались исходно, через 6, 12 и 24 недели терапии. Исследование ЭФ проводили исходно и через 12 недель лечения, податливости и жесткости сосудистой стенки – исходно и через 24 недели лечения.

**Пациенты.** В скрининге приняли участие 84 пациента, в исследование были включены 50 больных (23 мужчины и 27 женщин), которые с помощью компьютерной программы «RANCODE» были рандомизированы на прием аторвастатина 10 мг/сут. или 20 мг/сут. Средний возраст больных составил  $60,8 \pm 7,8$  лет. У всех пациентов была документированная ИБС. 22 пациента (44%) в прошлом перенесли ИМ, 1 пациент – операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), артериальная гипертензия (АГ) была у большинства (45 из 50) больных. 4 пациента в прошлом перенесли острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), у 3 были различные нарушения ритма сердца. Исходные показатели липидов у этих больных были достаточно высокими – средний уровень ОХС – 6,22 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,15 ммоль/л, исходные показатели активности АСТ, АЛТ и креатинкиназы (КК) в норме. Влияние аторвастатина на ЭФ, эластичность (СС) и растяжимость (СД) сосудистой стенки оценивали у 20 пациентов из каждой группы (10 мг и 20 мг). В статистический анализ были включены пациенты, завершившие все визиты по исследованию сосудов – 15 больных из группы 10 мг/сут. аторвастатина и 17 пациентов из группы больных, получавших аторвастатин 20 мг/сут. В течение всего исследования текущая сердечно-сосудистая терапия у больных не менялась. Измерение ЭФ (эндотелий-зависимая вазодилатация – ЭЗВД) проводилось исходно и через 12 недель терапии Аторисом®, поскольку динамика этого показателя по данным литературы наблюдается в первые 7-14 дней после начала терапии статинами. Изучение СД и СС общей сонной артерии (ОСА) проводили исходно и через 24 недели лечения разными доза-

ми аторвастатина. По данным исследования ASAP (the Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention study) [38], достоверная динамика этих показателей может быть зарегистрирована не ранее полугода от начала лечения, даже с использованием высоких доз аторвастатина, поэтому параметры СД и СС ОСА не ранее 24 недель от начала гиполипидемического лечения.

Известно, что антигипертензивная терапия per se способствует улучшению ЭФ и эластических свойств сосудов [40]. Поскольку большинство больных (90%) в исследовании ФАРВАТЕР имели в основном диагнозе АГ, важно было вычленить эффект от терапии статинами от влияния антигипертензивной терапии.

До включения в исследование все больные получали лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонистами кальция,  $\beta$ -адреноблокаторами в постоянных дозах в течение не менее 3 месяцев; артериальное давление (АД) до включения в исследование было стабилизировано и оставалось таковым в течение 24 недель (таблица 1). Для оценки терапии статинами наряду с показателями ЭЗВД, СД ОСА, которые зависят от колебаний АД, был использован индекс жесткости  $\beta$ , при подсчете которого влияние АД нивелируется (см. ниже). Средние исходные значения АД в группах пациентов, лечившихся разными дозами Аториса® 10 мг/сут. и 20 мг/сут. было в пределах нормы – 124/75 и 123/75 мм рт.ст., соответственно (таблица 1).

**Биохимические методы исследования.** Биохимическая часть работы была выполнена в лаборатории клинической биохимии ФГУ РКНПК Росздрава (профессор В.Н.Титов). Методы проведения биохимических проб, определения уровня вч-СРБ и фибриногена подробно описаны в предыдущей публикации [25].

**Метод исследования ЭЗВД.** Метод оценки ЭФ включал в себя исследование сосудодвигательной ЭФ при помощи оценки поток-зависимой дилатации (ПЗВД) плечевой артерии (ПА) по методу, описанному ранее Celermajer DS, et al. 1992 [28]. Исследование ЭФ проводили в положении пациента лежа на спине. Правая ПА сканировалась в продольном сечении на протяжении 3-5 см выше локтевого сгиба. Глубина и усиление ультразвукового сигнала подбирались для получения оптимального изображения ПА с наилучшей визуализацией границы раздела «интима-просвет сосуда» передней и задней стенок; данные параметры оставались неизменными на протяжении всего исследования. Во время получения изображения ПА фиксировались анатомические ориентиры, такие как вены или связки, для регистрации одного и того же сегмента в ходе всего исследования. Манжету сфигмоманометра с давлением на 30-50 мм рт.ст. выше систолического АД (САД) накладывали на плечо проксимальнее места сканирования ПА, затем производилась артериальная окклюзия с помощью нагнетания воздуха в манжету. Через 5 мин проводили декомпрессию манжеты, что кратковременно повышало кровяное давление в ПА (состояние реактивной гиперемии). После декомпрессии манжеты продольное изображение ПА регистрировалось непрерывно на протяжении 90 секунд. В течение всего исследования изображение ПА синхронизировалось с R-зубцом на электрокардиограмме (ЭКГ); все измерения диаметра (D) производились в конце диастолы. Изображения ПА фиксировались одновременно на видеоманитофон SVHS и в базу данных автоматизированной рабочей станции

Таблица 1

Влияние лечения аторвастатином в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на АД

	Аторвастатин 10 мг/сут. (n=15) M(SD)	Аторвастатин 20 мг/сут. (n=17) M(SD)
АД, мм рт.ст.		
Исходно #		
САД	124,1 (15,1)	123,4 (24,9)
ДАД	75,2 (8,7)	75,0 (10,1)
24 нед #		
САД	125,0 (17,3)	123,6 (26,6)
ДАД	75,0 (8,8)	72,6 (11,1)
Δ%	нд	нд

Примечание: # - статистические различия между группами исходно, через 12 и 24 недели недостоверны; Δ - изменение показателя (%).

MultiVox. D ПА оценивали исходно (после 10-минутного отдыха пациента), через 60 сек и 90 сек после декомпрессии манжеты. ПЗВД ПА вычисляли по формуле:

$$ПЗВД = \{(D_{реак.гип.} - D_{исх}) / D_{исх}\} \cdot 100\%$$

где D<sub>реак.гип.</sub> – максимальный D ПА через 60 или 90 сек. после декомпрессии манжеты, D<sub>исх</sub> – исходный D ПА.

Средние исходные значения ЭЗВД в группах, получавших 10 мг/сут. и 20 мг/сут. Аториса®, составили 7,7% и 6,3% соответственно. Динамика этого показателя была оценена по средним значениям ЭЗВД исходно и спустя 12 недель терапии Аторисом® в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут.

**Исследование растяжимости и жесткости сосудистой стенки.** Для определения параметров податливости и жесткости ОСА использовалась ультразвуковая система VIVID 7 (GE) с линейным датчиком с частотой 14,0 МГц. После 10 мин. отдыха у пациента, в положении лежа на спине, измеряли АД на плече методом Короткова. ОСА сканировались в В-режиме на участке 15-20 мм до бифуркации ОСА. При оптимальной визуализации ОСА в В-режиме изображение переводилось в режим увеличения так, чтобы просвет и параллельные стенки сосуда располагались в центре изображения продольного сечения ОСА. Далее записывали изображение ОСА в М-ре-

жиме на видеопленку SVHS и в память автоматизированной рабочей станции MultiVox. Для оценки жесткости (податливости, эластичности) ОСА использовались следующие показатели: DC (Distensibility coefficient) – коэффициент расширения D сосуда под действием растягивающего пульсового АД [Па<sup>-1</sup>]; индекс жесткости β (Stiffness parameter β), характеризующий зависимость напряжение-растяжение стенки сосуда, выраженный с помощью экспоненциальной функции (безразмерная величина). Эти показатели рассчитывались по результатам измерения систолического и диастолического D ОСА в М-режиме (среднее по 3 сердечным циклам) и цифр САД и диастолического АД (ДАД) по следующим формулам [29,30]:

$$DC = 2 \cdot \{(D_{sys} - D_{dia}) / D_{dia}\} / B_{p_{pul}}$$

$$\beta = \ln(BP_s / BP_d) \cdot D_{dia} / (D_{sys} - D_{dia}),$$

где D<sub>dia</sub> – диаметр сосуда в диастолу, D<sub>sys</sub> – диаметр сосуда в систолу, B<sub>p<sub>pul</sub></sub> – пульсовое давление, BP<sub>s</sub> – САД, BP<sub>d</sub> – ДАД, π=3,14.

**Статистические методы исследования.** Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, USA). Анализ количественных переменных в группах производился дисперсионным анализом методом Friedman ANOVA, для парных критериев – методом

Таблица 2

Влияние лечения аторвастатином в дозах 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на ЭЗВД, DC и жесткость (β) сосудистой стенки

	Аторвастатин 10 мг/сут. (n=15) M(SD)	Аторвастатин 20 мг/сут. (n=17) M(SD)
ЭЗВД, %		
Исходно #	7,2 (2,23)	6,3 (3,3)
12 недель #	9,3 (1,50)	8,4 (3,0)
Δ %	+40,2 % **	+51,3 %**
Растяжимость, DC, 10 <sup>-3</sup> /кПа		
Исходно #	20,3 (8,0)	18,7(7,8)
24 недели #	27,0 (7,7)	24,9(8,7)
Δ %	+45,3 % **	+43,6%**
Жесткость, (β)		
Исходно	8,4(3,7)	9,1(3,5)
24 недели	5,6(1,5)	6,3 (1,4)
Δ %	-23,4 %**	-25,7 %**

Примечание: нд=недостоверно, \* - p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p <0,001, Δ- изменение показателя (%).

Корреляционный анализ между динамикой уровня ХС ЛНП и сосудистыми параметрами

	Аторис® 10 мг/сут. n=14	Аторис® 20 мг/сут. n=16
Δ % ХС ЛНП и ЭЗВД ПА, % 12 недель vs исх.	-0,152 p=0,605	-0,161 p=0,567
Δ % ХС ЛНП и ДС правой ОСА 24 недели vs исх.	-0,292 p=0,310	-0,482 p=0,058
Δ % ХС ЛНП и жесткость (β) правой ОСА 24 недели vs исх.	0,169 p=0,563	0,202 p=0,451

Примечание: нд=недостаточно, \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; Δ - изменение показателя (%).

Student (для нормального распределения величин) и Wilcoxon Matched Paires test и критерий Mann-Whitney (ненормальное распределение). Для проведения корреляционного анализа использовался метод ранговой корреляции по Спирмену (независимо от вида распределения). Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

## Результаты

В таблице 1 представлены средние значения АД. Достоверных изменений средних показателей АД у пациентов, лечившихся дозами Аториса® 10 мг/сут. и 20 мг/сут., получено не было.

Средние исходные значения ЭЗВД в группах пациентов, принимавших аторвастатин 10 мг и 20 мг/сут., составили 7,2% и 6,3% соответственно (таблица 2). Через 12 недель терапии было отмечено достоверное увеличение этого показателя до 9,3% (+40,2%;  $p < 0,01$ ) в группе Аториса® 10 мг/сут. и до 8,4% (+51,3%;  $p < 0,01$ ) у пациентов, принимавших Аторис® 20 мг/сут. Достоверные различия в динамике ЭЗВД между группами через 12 недель лечения отсутствовали.

Средние исходные значения ДС у пациентов, рандомизированных в группы аторвастатина 10 мг/сут. и 20 мг/сут. составили 20,3 и 18,7  $10^{-3}$ /кПа соответственно (таблица 2, рисунок 1). За 24 недели лечения наблюдалось достоверное увеличение этого показателя на 45,3% и 43,6% соответственно ( $p < 0,01$  для обеих групп). Достоверные различия по этому показателю между группами к концу периода лечения Аторисом® отсутствовали (рисунок 1).

Средние исходные показатели жесткости ОСА в группе пациентов, принимавших 10 мг/сут. аторвастатина составили 8,4 усл.ед., в группе 20 мг/сут. – 9,1 усл.ед. (таблица 2, рисунок 2). За 24 недели лечения индекс жесткости β достоверно снизился на 23,4% у пациентов из группы Аториса® 10 мг/сут. и на 25,7% в группе Аториса® 20 мг/сут. ( $p < 0,01$ ). Достоверной разницы по динамике ЭЗВД, ДС и жесткости сосудистой стенки между группами пациентов, лечившихся разными дозами аторвастатина, не выявлено (рисунок 1).

При корреляционном анализе достоверной взаимосвязи между снижением уровня ХС ЛНП и сосудистыми показателями (ЭЗВД, ДС и жесткость ОСА) не получено (таблица 3).

## Обсуждение

Положительные плеiotропные эффекты статинов, наряду с их гиполипидемическим действием, играют важную роль в улучшении ЭФ, снижении активности воспаления и ремоделирования сосудистой стенки. Установлено, что уменьшение количества сердечно-сосудистых событий при длительной терапии статинами в значительной мере определяется плеiotропными эффектами этих препаратов. При ретроспективном анализе результатов исследований PROVE-IT TIMI 22 было обнаружено, что наибольшую пользу от лечения аторвастатином 80 мг/сут. получили те пациенты, у которых удавалось достичь двойную цель: снижение концентрации ХС ЛНП  $< 70$  мг/дл и СРБ  $< 2$  мг/л [31].

Если плеiotропные «биохимические» свойства аторвастатина (улучшение гемореологических свойств крови, снижение уровня СРБ и т.д.) изучены достаточно хорошо, то работ, посвященных сосудистым эффектам этого статина, в мировой научной литературе пока не так много. В основном это публикации о влиянии аторвастатина на ЭЗВД у пациентов с семейной ГЛП [17,19,33], у женщин с умеренной ГЛП [18], у пациентов после острого ИМ [20], больных с атеросклерозом сонных артерий и с нормальными уровнем липидов в плазме крови [34].

При изучении эффекта лечения аторвастатином 20-40 мг/сут. на ЭЗВД у 33 пациентов с комбинированной ГЛП, снижение уровня ХС ЛНП на фоне приема аторвастатина 20 мг/сут. составило 30-46% (как и в настоящем исследовании), одновременно ЭФ, как процент прироста ПЗВД, улучшилась на 35-59% (в настоящем исследовании – на 40-52%) [32]. В другой работе использовали аторвастатин в дозе 20 мг и 80 мг/сут. у 23 больных

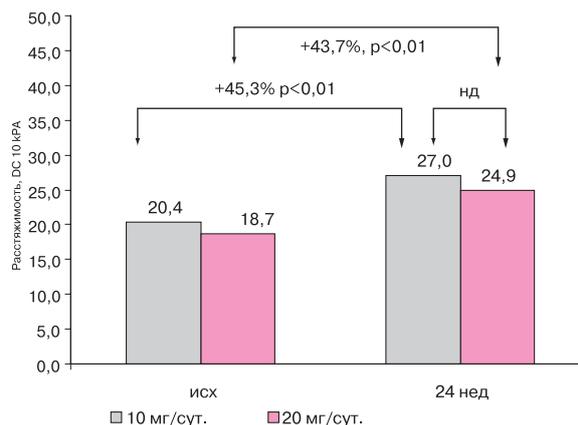
с СГХС в течение 6 месяцев [29]. В этом исследовании ЭЗВД достоверно увеличилась на 8% (абсолютное увеличение) у пациентов, принимавших аторвастатин 80 мг/сут., однако достоверной корреляции между снижением уровня липидов и улучшении ЭФ получено не было (таблица 3). По результатам работы с участием пациентов с атеросклерозом сонных артерий и нормальным уровнем ХС, лечение аторвастатином 10 мг/сут. улучшает ЭЗВД на 32% уже через 4 месяца [34], что также сопоставимо с результатами исследования ФАРВАТЕР. В другой работе было установлено, что монотерапия аторвастатином 40 мг/сут. в течение 30 недель улучшает ЭФ на 60%, при этом сосудистые реакции на аторвастатин не коррелировали с его гиполипидемическим действием [17].

В исследовании ФАРВАТЕР у больных с несемейной ГЛП был получен выраженный положительный ответ при лечении аторвастатином 10 мг/сут. и 20 мг/сут. на ЭФ, и одновременно отсутствовала связь сосудистых изменений с холестерином-снижающим действием препарата. В открытом исследовании, проведенном в РКНПК МЗ РФ 2001, изучалась гиполипидемическая эффективность, переносимость и влияние аторвастатина 20 мг/сут. на ЭФ у 16 пациентов с СГХС: лечение аторвастатином сопровождалось достоверным улучшением показателей ЭЗВД на 39% [19].

В исследовании ФАРВАТЕР были включены пациенты с документированной ИБС, первичной несемейной ГЛП и умеренно сниженной ЭФ (среднее значение ЭЗВД=6,9%; при среднем значении нормы для больных с ГЛП – 8%). За три месяца терапии Аторисом® 10 мг и 20 мг/сут. произошло достоверное улучшение ЭЗВД на 40-52%. Эти результаты согласуются с аналогичными работами зарубежных авторов [32-34]. В исследовании ФАРВАТЕР какого-либо преимущества аторвастатина 20 мг/сут. перед начальной дозой этого препарата 10 мг/сут. в улучшении ЭФ не получено.

В исследовании ФАРВАТЕР также изучалось влияние Аториса® на CD и жесткость сосудистой стенки. DC – это относительное изменение D (или площади поперечного сечения) сосуда к пульсовому давлению  $\Delta D/\Delta P \cdot D$  [мм рт.ст.]. Этот показатель в большей степени, чем жесткость, зависит от величины АД, поэтому в настоящей работе дополнительно использовался индекс жесткости  $\beta$ . В мировой научной литературе представлено несколько работ, посвященных исследованию DC сосудистой стенки под влиянием гиполипидемической терапии [35-37]. 6-недельная терапия симвастатином 20 мг/сут. уменьшала скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте на 28% [37]. Под влиянием гиполипидемической терапии даже в течение 6 месяцев было получено снижение СПВ.

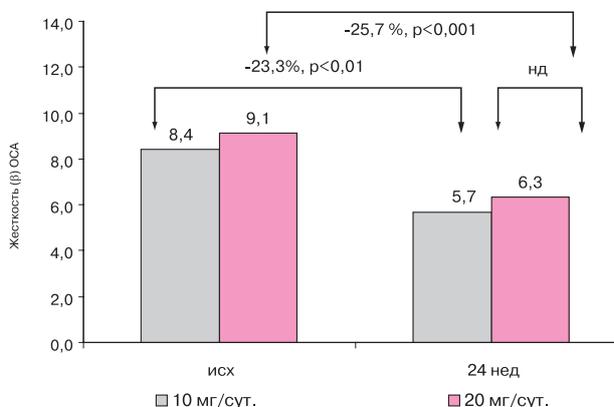
Сведения о влиянии терапии аторвастатином на CD и жесткость сонной артерии ограничены.



Примечание: нд - недостоверно.

Рис. 1. Растяжимость (Distensibility, DC) правой ОСА при лечении аторвастатином 10 мг/сут. (n=15) и 20 мг/сут. (n=17). Средние значения ( $10^{-3}/\text{кПа}$ ), % изменений от исходных значений.

Исследовали влияние терапии статинами (симвастатин и аторвастатин 40-80 мг/сут.) на жесткость и толщину комплекса «интима-медия» (ТКИМ) ОСА у пациентов с СГЛП [38]. После 12 месяцев терапии уровни ОХС, ХС ЛНП и ТГ статистически значимо снизились на 43%, 51% и 25% соответственно. Показатели СС и CD общей бедренной артерии статистически значимо увеличились на 15% и 20% соответственно. Вместе с тем, статистически значимых изменений этих показателей ОСА отмечено не было. Можно предположить, что для положительных изменений показателей CD и жесткости сосудистой стенки сонной артерии у больных с СГЛП требуется длительное (не менее 12 месяцев) интенсивное снижение уровня ХС ЛНП. Было показано, что терапия аторвастатином в дозе 20 мг/сут. и 80 мг/сут. (срок интервенции не указан) достоверно улучшает эластические свойства ОСА, при этом сосудистые эффекты не являются дозозависимыми [36]. В исследовании ESCAPE (Effect of Simvastatin on Carotid Plaque and Endothelial function), которое выполнено в



Примечание: нд - недостоверно.

Рис. 2 Жесткость (stiffness index,  $\beta$ ) ОСА при лечении аторвастатином 10 мг/сут. (n=15) 20 мг/сут. (n=17). Средние значения (усл.ед) % изменений от исходных значений.

РКНПК МЗ РФ в 2003г у больных с СГЛП, также была получена положительная динамика показателей СD и жесткости ОСА не ранее чем через год от начала лечения симвастатином 20 и 80 мг/сут. [39]. В исследовании ФАРВАТЕР положительная динамика параметров, характеризующих состояние сосудистой стенки (СD и жесткость) была получена спустя 6 месяцев у больных, лечившихся 10 мг/сут. и 20 мг/сут. аторвастатином. Можно предположить, что у больных с несемейной ГЛП позитивные сосудистые эффекты от терапии аторвастатином (и другими статинами) можно ожидать ранее, чем через год после начала терапии. Под влиянием гиполипидемической терапии сосудистая стенка становится более растяжимой и менее жесткой. При анализе результатов исследования не было получено дозозависимого эффекта аторвастатина на сосудистые показатели. Можно предположить, что эти плейотропные эффекты не зависят от гиполипидемического действия Аториса®. В ходе проведенного корреляционного анализа статистически значимой связи между динамикой уровня ХС ЛНП и сосудистыми переменными в настоящей работе не получено. Вероятно, влияние терапии Аторисом® на функциональные показатели реализуется через нелипидные механизмы (снижение активности воспаления, тонуса гладкой мускулатуры, окислительного стресса и др.).

В исследовании ФАРВАТЕР 90% больных имели АГ, поэтому при исследовании функциональных параметров сосудистой стенки важно было разделить потенциальный положительный эффект антигипертензивной терапии и лечения статинами. Все больные до включения в исследование находились на стабильных дозах ИАПФ, мо-

чегонных средств и β-адреноблокаторов; эта терапия оставалась стабильной в течение всего исследования. В работе был использован индекс жесткости β, менее подверженный влиянию АД, чем ДС. Пациенты, включенные в исследование ФАРВАТЕР, принимали антигипертензивную терапию много лет, поэтому полученные позитивные изменения функциональных показателей сосудистой стенки можно отнести к эффекту гиполипидемической терапии Аторисом®.

Аторис® – генерик аторвастатина, был зарегистрирован в РФ в августе 2003г и широко используется в российских клиниках. В начале 2007г будет закончено многоцентровое, российское исследование АРТ, в котором изучается гиполипидемическая эффективность и переносимость Аториса® 10-40 мг/сут. у 700 больных ИБС и пациентов высокого риска.

ФАРВАТЕР – это первое российское, рандомизированное исследование генерического аторвастатина Аторис®, в котором изучалась гиполипидемическая эффективность и некоторые плейотропные свойства этого препарата. В этом исследовании впервые было показано, что при лечении Аторисом® 10-20 мг/сут. за 12-24 недели терапии можно улучшить функциональные параметры сосудистой стенки: ЭЗВД, СD и жесткость. Аторис® может шире применяться при лечении различных категорий больных, которым показаны ингибиторы ГМГ-Ко-А редуктазы. Исследование ЭФ и эластичных свойств сосудов может послужить удобным неинвазивным тестом для мониторинга гиполипидемической терапии, а также эффективной мерой в улучшении комплаентности (приверженности) длительной терапии статинами.

## Литература

1. Sacks FN, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
2. The long-term prevention with pravastatin in ischemic disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary Heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk patients: a randomized placebo- controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
4. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9): 1071-80.
5. Nawrocki JW, Weiss SR, Davidson MN, et al. Reduction of LDL-Cry hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 678-82.
6. Schwartz GG, Ollson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. (MIRACLE) study Investigators. Effects of Atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACLE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
8. Collhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9435): 685-96.
9. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm. (ASCOT –LLA): a Multicentre controlled lipid-lowering trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35. Epub 2005 Mar 8.
11. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-45.
12. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A 3<sup>rd</sup>, et al. Stroke

- Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPAR-CL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke Or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355(6): 613-5.
13. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1220-6.
14. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety in the prevention of cardiovascular end-points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29(7): 1478-85.
15. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. for the CURVES Investigator. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolaemia (the CURVES Study). *Am J Card* 1998; 81(3): 583-7.
16. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Часть 1. Влияние аторвастатина 10-20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией. *Кардиология* 2006; 9: 4-10.
17. Simons LA, Sullivan D, Simons J, Celermajer DS. Effect of atorvastatin monotherapy and simvastatin plus cholestyramine on arterial endothelial function in patients with severe primary hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1998; 137: 197-203.
18. Marchesi S, Lupatteli G, Siepi D, et al. Short-term atorvastatin treatment improves endothelial function in hypercholesterolemic women. *J Cardiovascular Pharmacol* 2000; 36(5): 617-21.
19. Балахонова Т.В., Погорелова Т.В., Сусеков А.В. и др. Влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с наследственной гиперхолестеринемией. *Кардиология* 2002, 1: 15-21.
20. Hosokawa S, Hiasa Y, Tomokane T, et al. The effects of atorvastatin on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2006; 29(8): 357-62.
21. Huptas S, Geiss HC, Otto C, Parhofer K. Effect of atorvastatin (10 mg/day) on glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98(1): 66-9. Epub 2006 May 4.
22. Mason RP, Walter MF, Day CA, Jacob RF. Active metabolite of atorvastatin inhibits membrane cholesterol domain formation by an antioxidant mechanism. *J Biol Chem* 2006; 281(14): 9337-45.
23. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, et al. PROVE IT-TIMI 22 investigators. Relationship between uncontrolled risk-factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndromes in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *JACC* 2005; 46(8): 1417-24.
24. Souza-Costa DC, Sandrim VC, Lopes LF, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis* 2006; [Epub ahead of print].
25. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Трипотень М.И. и др. Рандомизированное исследование «ФАРВАТЕР». Часть 1. Влияние аторвастатина 10-20 мг/сут. на уровень липидов, С-реактивного белка и фибриногена у больных ишемической болезнью сердца и дислипидемией. *Кардиология* 2006; 9: 4-10.
26. Sussekov A, Zubareva M, Solovieva E, et al. Treatment with statins and attainment of LDL-C goals in CHD patients with hyperlipidaemia: main results of the Moscow Statins Survey (MSS). *Atherosclerosis Supplements* 2006; 7(3): 116.
27. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). *Сердце* 2006; 5(6): 324-8.
28. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
29. Gamble GD, Beaumont B, Smith H, et al. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: correlation of ultrasound with histologic measurements. *Atherosclerosis* 1993; 102: 163-73.
30. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80(1): 78-86.
31. Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, et al. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *JACC* 2005; 45(10): 1644-8. Epub 2005 Apr 25.
32. Taneva E, Borucki K, Wiens L, et al. Early effects on endothelial function of atorvastatin 40 mg twice daily and its withdrawal. *Am J Cardiol* 2006; 97(7): 1002-6. Epub 2006 Feb 13.
33. Brown SL, Raal FJ, Panz VR, et al. High-dose atorvastatin therapy is required for significant improvement of endothelial function in heterozygous familial hypercholesterolaemic patients. *Cardiovasc J South Africa* 2004; 15(2): 70-5.
34. Hsu HY, Wang PY, Chen YT, et al. Changes in flow-mediated dilatation, cytokines and carotid arterial stenosis during aggressive atorvastatin treatment in normocholesterolemic patients. *J Chin Med Ass* 2005; 68(2): 53-8.
35. Ubels FL, Muntinga JH, van Doormaal JJ, et al. Effects of initial and long-term lipid-lowering therapy on vascular wall characteristics. *Atherosclerosis* 2001; 154(1): 155-61.
36. Karter Y, Curgunlu A, Erturk N, et al. Effects of low and high doses of atorvastatin on arterial compliance. *Jpn Heart J* 2003; 44(6): 953-61.
37. Kurpesa M, Tyminski M, Trzos E, et al. Influence of prolonged statin therapy on the arterial distensibility in stable ischemic heart disease. *Przegl Lek* 2005; 62(4): 210-3.
38. Smilde TJ, van den Berkmortel FW, Wollersheim H, et al. The effect of cholesterol lowering on carotid and femoral artery wall stiffness and thickness in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(6): 473-80.
39. Sussekov A, Kulev B, Zubareva M, et al. Effect of Simvastatin 20 and 80 mg/day on Vascular Function and Structure in CHD patients with Familial Hypercholesterolaemia. Final results of the ESCAPE Study. *Circulation Supplement* 2006; 114(18): II-318.
40. Souza-Barbosa LA, Ferreira-Melo SE, Ubaid-Girioli S, et al. Endothelial vascular function in hypertensive patients after renin-angiotensin system blockade. *J Clin Hypertens* 2006; 8(11): 803-9.

Поступила 30/11-2006  
Принята к печати 25/12-2006

## Выбор оптимальной комбинации нейрогуморальных модуляторов при хронической сердечной недостаточности: уроки исследования CHARM-Added

Ю.М. Лопатин

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

### Choosing optimal combination of neuro-humoral modulators in chronic heart failure: CHARM-Added study lessons

Yu.M. Lopatin

Volgograd State Medical University, Volgograd Region Cardiology Center. Volgograd, Russia

Статья посвящена выбору оптимальных доз и комбинаций нейрогуморальных модуляторов при систолической дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности. Проанализированы результаты исследований CHARM-Added, Val-HeFT, RALES, EPHESUS и их влияние на современные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка, лечение, нейрогуморальные модуляторы, исследование CHARM-Added.

The article is focused on choosing optimal doses and combinations of neuro-humoral modulators in systolic left ventricular dysfunction and heart failure. The results of CHARM-Added, Val-HeFT, RALES, and EPHESUS studies are analyzed, as well as their effect on modern recommendations on chronic heart failure diagnostics and treatment.

**Key words:** Chronic heart failure, systolic left ventricular dysfunction, treatment, neuro-humoral modulators, CHARM-Added study.

Приоритет нейрогуморальных модуляторов в терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) доказан в многочисленных, рандомизированных, клинических исследованиях (РКИ) и зафиксирован во всех современных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [1-3]. Среди 6 основных классов лекарственных средств, эффект которых на клинику, качество жизни (КЖ) и прогноз доказан, сомнений не вызывают и рекомендованы для лечения ХСН – 4: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), антагонисты альдостерона и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АП II) (АРА) относятся к нейрогуморальным модуляторам [3]. Справедливости ради следует отметить, что в малых дозах сердечные гликозиды действуют как нейрогуморальные модуляторы [4].

Примечательно, что принцип «медицины, основанной на доказательствах» распространяется не

только на выбор лекарственных средств как таковых, в т. ч. основных классов для лечения ХСН, но и на их дозы, кратность приема. В европейских [1] и в российских [3] рекомендациях по диагностике и лечению ХСН можно встретить указания на необходимость начала терапии такими нейрогуморальными модуляторами как ИАПФ, АРА или  $\beta$ -АБ с малых доз и увеличения их до целевых, которые оказались эффективными в крупных исследованиях.

Насколько легко может быть реализована эта задача?

Необходимо подчеркнуть, что во всех РКИ, результаты которых составили основу доказательной базы применения нейрогуморальных модуляторов при ХСН, их средние достигнутые суточные дозы оказались ниже запланированных целевых.

Очевидно, что вопрос о стремлении достичь наивысшей эффективности лечения, путем назначения целевых доз нейрогуморальных модуляторов

пациентам с ХСН, необходимо рассматривать в контексте наличия доказательств явных преимуществ высоких доз перед низкими. Иными словами, формула: «высокие дозы нейрогуморальных модуляторов = наиболее высокая эффективность при ХСН» должна была быть проверена в специальных РКИ. Обратимся к результатам тех РКИ, которые специально посвящены поиску преимуществ высоких доз нейрогуморальных модуляторов у больных с ХСН.

В двойном слепом РКИ NETWORK Study (n=1532, средний возраст 70 лет, II-IV функциональных классов (ФК) ХСН по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA): II – 65%, III – 33%) проводилось сравнение эффективности и безопасности лечения больных с ХСН тремя разными дозами эналаприла: 2,5 мг 2 раза в сутки (n=506), 5 мг 2 раза в сутки (n=510) и 10 мг 2 раза в сутки (n=516) [5]. Исходная терапия была представлена диуретиками (95%), нитратами (27%) и дигоксином (24%). Длительность лечения эналаприлом составила 24 недели. Было установлено, что частота развития первичной конечной точки (комбинация смертельных исходов, госпитализаций по поводу ХСН и обострений ХСН), у больных, принимавших эналаприл в дозах 5 мг/сут., 10 мг/сут. и 20 мг/сут. составила 12,3%, 12,9% и 14,7% соответственно (рисунок 1). При этом была отмечена достоверная тенденция к снижению смертности при назначении высокой дозы эналаприла (20 мг/сут.) – 2,9% vs 3,3% при дозе препарата 10 мг/сут. и 4,2% при дозе 5 мг/сут. Анализ всех негативных клинических событий и лабораторных показателей, которые, по мнению исследователей, могли быть связаны с приемом эналаприла, показал, что их частота в трех группах была сопоставимой.

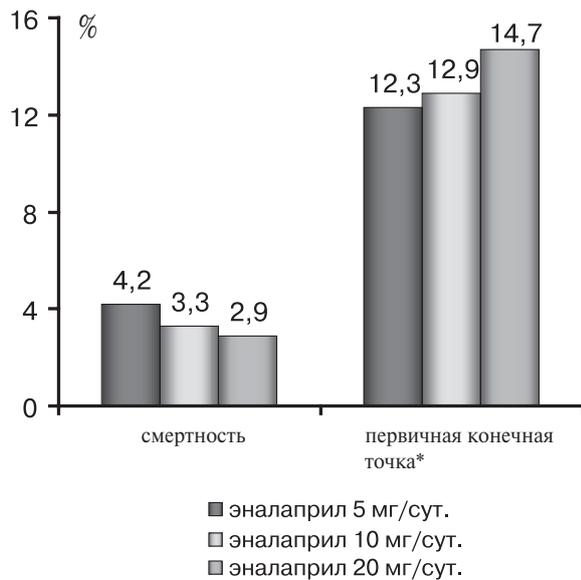
В другом РКИ – ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival) [6] было показано, что назначение пациентам с ХСН (n=3164, средний возраст 63 года, ФК II-IV; 77% – III ФК) высоких доз лизиноприла (32,5-35 мг/сут.) приводило к достоверной тенденции снижения риска смерти на 8% (p=0,128) по сравнению с назначением низких доз (2,5-5 мг/сут.). У пациентов с ХСН, принимавших высокие дозы лизиноприла, были отмечены достоверное снижение риска госпитализаций по любой причине на 13,1% (p=0,021), по сердечно-сосудистой причине на 16% (p=0,05), по поводу ХСН на 23,9% (p=0,002). Наблюдались достоверное снижение риска смерти и частоты госпитализаций по любой причине на 12% (p=0,002) и снижение риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций на 9% (p=0,027). По частоте развития побочных эффектов, анализируемые больных с ХСН не отличалась друг от друга.

Еще одним примером отсутствия различий между эффектами высоких и обычных доз ИАПФ в отношении выживаемости больных с выраженной

ХСН могут служить результаты другого исследования [7]. В этом РКИ 248 больных с ХСН (средний ФК ХСН по NYHA –  $2,6 \pm 0,7$ , средний возраст 56,3 года) были разделены на 2 группы: в I максимальная доза эналаприла должна была составить 20 мг/сут. (реально достигнутой оказалась доза, равная  $17,9 \pm 4,3$  мг/сут.), во II, соответственно, – 60 мг/сут. (в среднем достигнутая доза эналаприла составила  $42 \pm 19,3$  мг/сут.). Через 12 месяцев наблюдения отмечено, что ни по средним значениям ФК ХСН, ни по параметрам гемодинамики две группы пациентов с ХСН не только достоверно не отличались друг от друга, но и были весьма схожими. Смертность в двух сравниваемых группах была одинаковой: в I группе (целевая доза эналаприла – 20 мг/сут.) умерли 22 (18%) больных, а во II (целевая доза эналаприла – 60 мг/сут.) – 23 (18%). Эти данные стали первым веским аргументом в пользу назначения оптимальных доз нейрогуморальных модуляторов при ХСН, что получило подтверждение относительно других классов препаратов.

Современные рекомендации по диагностике и лечению ХСН [1-3], как и в случае с ИАПФ, указывают на необходимость титрования суточных доз  $\beta$ -АБ до тех целевых доз, которые были обозначены в крупных РКИ. Однако, в отличие от ИАПФ обсуждение эффективности и безопасности применения различных доз  $\beta$ -АБ для лечения ХСН не приобрело острый характер. Этому способствовало более позднее принятие рекомендаций по применению  $\beta$ -АБ при ХСН, а накопленный опыт дискуссии по поводу дозировок ИАПФ диктовал необходимость своевременного проведения специальных анализов [8, 9].

Обратим внимание в качестве примера на результаты анализа исследования MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), в котором сравниваются эффективность, безопасность высоких и низких доз метопролола сукцината у больных с ХСН [8]. Все пациенты, принимавшие препарат, были разделены на две группы: в I доза метопролола сукцината составила  $\geq 100$  мг/сут. (n=1202; в среднем 192 мг/сут.), а во II  $\leq 100$  мг/сут. (n=412; в среднем 76 мг/сут.). Пациентов с ХСН, принимавших высокие и низкие дозы метопролола сукцината, оказались достаточно сопоставимыми между собой. В двух группах была получена схожая степень снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), свидетельствующая о большей чувствительности к  $\beta$ -АБ в группе низких доз. Снижение относительного риска общей смертности по сравнению с группой плацебо составило 38% как среди пациентов, получавших высокие дозы метопролола сукцината (p=0,0022), так при низких дозах (p=0,010) (рисунок 2). Аналогичная динамика имела место в группах высоких и низких доз метопролола сукцината по таким конечным точкам, как сердечно-сосудистая смерть: снижение риска



Примечание: \* первичная конечная точка (смерть, госпитализация по поводу ХСН, обострение ХСН).

Рис. 1 Влияние различных доз эналаприла на клинические исходы в исследовании NETWORK.

составило 41% ( $p=0,0013$ ) и 46% ( $p=0,0021$ ), соответственно; внезапная смерть: снижение риска 41% ( $p=0,0072$ ) и 50% ( $p=0,0087$ ) соответственно. Более предпочтительно выглядели больные с ХСН, лечившиеся высокими дозами метопролола сукцината, в сравнении с плацебо по таким позициям как госпитализации по всем сердечно-сосудистым причинам, а также в связи с обострением ХСН. По сравнению с плацебо при высоких дозах метопролола сукцината снижение риска госпитализаций по всем сердечно-сосудистым причинам и связанным с обострением ХСН, составило 25% ( $p=0,0014$ ), 38% ( $p<0,0001$ ) и 62% ( $p<0,0001$ ), соответственно. При низких дозах препарата значения этих показателей равнялись 15% ( $p=0,14$ ), 19% ( $p=0,08$ ) и 40% ( $p=0,0019$ ), соответственно.

Признание факта того, что в РКИ и в условиях реальной клинической практики суточная доза нейрогормональных модуляторов оказалась ниже целевой, позволило обоснованно судить о необходимости индивидуального подхода к больным в процессе подбора суточной дозы препаратов. Не случайно, в российских рекомендациях [3] для таких нейрогормональных модуляторов, как ИАПФ, АРА и  $\beta$ -АБ, обозначены стартовые, терапевтические (*оптимальные* для многих пациентов) и максимальные дозы. Необходимо подчеркнуть, что современное лечение больных с ХСН подразумевает использование комбинации лекарств, нередко включая сочетание основных, дополнительных и вспомогательных средств. Такое сочетание само по себе может ограничить возможность терапии больных с ХСН целевыми дозами препаратов из-за развития побочных эффектов, (например гипотонии). И если целевые дозы нейрогормональных модуляторов могут быть достигнуты далеко не у всех больных с ХСН, то по-

вышение эффективности терапии данной категории пациентов необходимо искать в ряду наиболее рациональных комбинаций лекарственных средств. В качестве аргумента в поддержку такого подхода можно привести данные, свидетельствующие об увеличении продолжительности жизни больных с ХСН по мере включения в терапию таких нейрогормональных модуляторов, как ИАПФ и  $\beta$ -АБ, с 20,5 месяцев при терапии сердечными гликозидами до 36,0 месяцев при лечении комбинацией сердечных гликозидов, ИАПФ и  $\beta$ -АБ [10].

Какие комбинации нейрогормональных модуляторов, помимо ИАПФ+АРА, представляются наиболее рациональными для лечения ХСН?

Во втором пересмотре Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН [3] акцент сделан на расширение перечня основных классов лекарственных средств для лечения ХСН, которое произошло за счет АРА и, в первую очередь, кандесартана (Атаканд, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания), эффективность которого была доказана в программе SHARM-Added (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Added) [11-13]. В российских рекомендациях [3] указано на возможность совместного применения ИАПФ и АРА, хотя более предпочтительным обозначено сочетание ИАПФ и  $\beta$ -АБ; для больных с тяжелой ХСН дополнительное включение в комбинацию антагониста альдостерона. Вопросы назначения последней комбинации (ИАПФ+ $\beta$ -АБ+антагонист альдостерона) у больных с ХСН требуют определенных комментариев. Такая рекомендация добавления в схему терапии тяжелых пациентов с ХСН антагониста альдостерона появилась после завершения РКИ RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [14], в котором было показано, что назначение спиронолактона 25- 50 мг/сут. (средняя доза препарата 26 мг/сут.) больным с III (70,5%) и IV (29%) ФК по NYHA вызывает снижение риска общей смертности на 30% ( $p<0,001$ ). Отметим, что исследование выполнялось в тот период времени, когда только начинались или обсуждались РКИ с  $\beta$ -АБ (1995 – 1996 гг.). Поэтому в базисной терапии больных с ХСН присутствовали петлевые диуретики (100%), ИАПФ (94,5%), сердечные гликозиды (74,5%) и только 10,5%  $\beta$ -АБ. Помимо специфического для данного препарата побочного эффекта – гинекомастии: у 10% мужчин в группе спиронолактона и у 1% в группе плацебо, ( $p<0,001$ ), было отмечено достоверное повышение в сыворотке крови содержания креатинина на 4 – 9 ммоль/л и калия на 0,3 ммоль/л. При назначении более селективного антагониста альдостерона эплеренона 25 – 50 мг/сут. больным после острого инфаркта миокарда (ОИМ) с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), или СН, или наличием СД ( $n=6642$ , 64% пациентов относились к классу II по классификации Killip Т 1967) в исследовании EPHEBUS

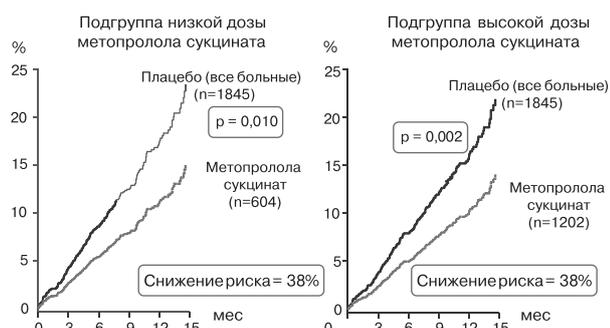


Рис. 2 Влияние высоких и низких доз метопролола сукцината на общую смертность в исследовании MERIT-HF.

(Eplerenone Post-AMI Heart failure Efficacy and Survival Study) [15] удалось избежать развития гинекмастии, хотя, как и в RALES, имело место достоверное повышение концентрации креатинина и калия в сыворотке через 1 год терапии. Отметим, что средняя доза эплеренона составила 42,6 мг/сут., а в базисной терапии присутствовали ИАПФ или АРА (86%),  $\beta$ -АБ (75%), диуретики (60%) и статины (47%). Эта терапия позволила снизить риск общей смертности на 15% ( $p=0,008$ ), а сердечно-сосудистую смертность и частоту первых госпитализаций по сердечно-сосудистой причине на 13% ( $p=0,002$ ).

Следует подчеркнуть, что в европейских [1] и российских [3] рекомендациях присутствует некоторое различие в трактовке позиции антагонистов альдостерона применительно к начальным проявлениям ХСН. Европейские эксперты считают возможным добавление препаратов к ИАПФ и  $\beta$ -АБ у пациентов после ОИМ с дисфункцией ЛЖ, или СН, или наличием СД, хотя делают оговорку, что значение антагонистов альдостерона еще предстоит уточнить при II ФК ХСН. В российских рекомендациях указывается на то, что назначение малых доз спиронолактона больным с ХСН II ФК, даже перенесшим ИМ, пока не может быть строго рекомендовано и остается на усмотрение врача.

Тройная нейрогуморальная блокада (ИАПФ+ $\beta$ -АБ+антагонист альдостерона), с назначением которой может ассоциироваться наиболее эффективное улучшение прогноза и КЖ пациентов с ХСН, пока получила предпочтение только у тяжелой категории больных, а значение этой комбинации у более легких пациентов еще предстоит уточнить.

Насколько эффективным и безопасным для больных с ХСН может оказаться включение в комбинацию нейрогуморальных модуляторов АРА?

Теоретически комбинация ИАПФ и АРА имеет веские основания, поскольку она позволяет сочетать преимущества каждого класса препаратов (рис. 3). АРА, обеспечивая блокаду рецепторов  $AT_1$ , препятствуют всем негативным эффектам  $AT_2$ , которые опосредуются через этот тип рецептора: вазоконстрикция, антидиурез, пролиферация клеток и др. С другой стороны, усиливается действие  $AT_2$

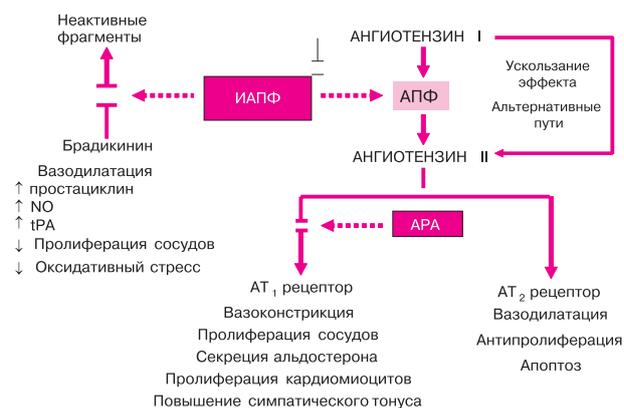


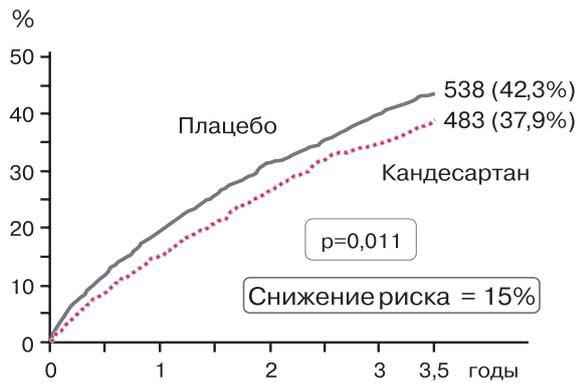
Рис. 3 Преимущества комбинации АРА и ИАПФ.

на рецепторы  $AT_2$ , через которые, возможно, реализуются защитные вазодилатирующие и антипролиферативные свойства  $AT_2$ . В свою очередь у АРА отсутствует влияние на калликреин-кининовую систему, усиление функции которой во многом объясняет позитивные эффекты ИАПФ. Нарушение деградации брадикинина при назначении ИАПФ способствует росту синтеза простациклина, оксида азота (NO), тканевого активатора плазминогена (tPA), обеспечивая дополнительный позитивный вклад ИАПФ в комбинацию препаратов.

В настоящее время в распоряжении клиницистов имеются результаты двух РКИ — Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) [16] и CHARM-Added [13]. Благодаря последнему исследованию с кандесартаном, появилась обоснованная возможность утверждать, что АРА должны использоваться у больных с ХСН, у которых сохраняются симптомы заболевания после назначения стандартной терапии, направленной на улучшение прогноза [17].

В Val-HeFT [16] запланированная целевая доза валсартана — 160 мг 2 раза в сутки была достигнута у 84% пациентов с ХСН. Установлено, что препарат вызвал достоверное снижение комбинированной конечной точки (смерть по всем причинам, реанимационные мероприятия вследствие остановки сердца, госпитализации по поводу ХСН, необходимость введения инотропных средств и вазодилаторов) на 13% ( $p=0,009$ ). Эти изменения были связаны, прежде всего, со снижением частоты госпитализаций по поводу обострения ХСН. Следует особо подчеркнуть, что валсартан достоверно снижал смертность у 226 больных, не получавших ИАПФ и  $\beta$ -АБ ( $p=0,012$ ), но также достоверно повышал смертность (!) в группе пациентов с ХСН ( $n=1610$ ), лечившихся ИАПФ и  $\beta$ -АБ ( $p=0,009$ ). Эти результаты оказали важное влияние на формирование Европейских рекомендаций по диагностике и лечению ХСН 2001 [18], в которых последний факт (повышение смертности на терапии ИАПФ+ $\beta$ -АБ+АРА) был четко зафиксирован.

Ситуация с возможностью назначения тройной нейрогуморальной блокады (ИАПФ+ $\beta$ -АБ+АРА)



Примечание: \* - сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу ХСН.

Рис. 4 Первичная конечная точка\* в исследовании CHARM-Added.

принципиально изменилась после представления результатов CHARM-Added [13], полученных с другим препаратом класса АРА — кандесартаном. Это исследование явилось составной частью программы CHARM, в которой принимал участие 7601 пациент с ХСН со сниженной или сохранной систолической функцией ЛЖ. Целевой дозой кандесартана были обозначены 32 мг/сут. (средняя достигнутая доза — 24 мг/сут.).

В рандомизированное, в параллельных группах, двойное слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое исследование CHARM-Added [13] были включены 2548 пациентов с ХСН II- IV ФК по NYHA (II ФК — 24%, III ФК — 73%, с фракцией выброса ЛЖ  $\leq 40\%$ ), уже находящихся на терапии ИАПФ. Помимо ИАПФ, исходная терапия была представлена диуретиками (90%),  $\beta$ -АБ (55%), дигоксином (58%) и спиронолактоном (17%). Длительность наблюдения составила в среднем 41 месяц. Первичной конечной точкой явилось сочетание смертельных случаев по сердечно-сосудистой причине или частота госпитализаций по поводу ХСН. Было установлено, что в группе больных с ХСН первичная конечная точка была зафиксирована у 483 пациентов (37,9%), а в группе плацебо — у 538 (42,3%), что свидетельствует о снижении риска

на 15% ( $p=0,011$ ) (рисунок 4). Была отмечена достоверно более низкая частота отдельно сердечно-сосудистой смертности, госпитализаций по поводу ХСН, а также случаев развития ИМ и инсульта. Примечательно, что позитивное действие кандесартана сохранялось в подгруппе больных, получавших  $\beta$ -АБ и спиронолактон. Как и в случае применения других блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — антагонистов альдостерона (спиронолактона, эплеренона), наблюдалось достоверное повышение в сыворотке крови уровня креатинина: 7,8% vs 4,1% в группе плацебо ( $p=0,0001$ ) и калия: 3,4% vs 0,7% в группе плацебо ( $p<0,0001$ ).

Помимо доказательств эффективности сочетания кандесартана с ИАПФ у больных с ХСН, полученных в CHARM-Added [13], в специальном анализе удалось показать, что позитивное действие препарата осуществляется независимо от суточной дозы ИАПФ (максимальной или оптимальной) [19]. 80% всех назначенных ИАПФ составили эналаприл, лизиноприл, каптоприл, рамиприл и трандолаприл. Каждый из пациентов с ХСН получал оптимальную по мнению исследователя, индивидуально подобранную дозу ИАПФ. Для упомянутых выше ИАПФ средняя суточная доза у больных, принимавших кандесартан, составила 16,8; 17,7; 82,2; 6,8 и 2,5 мг/сут., а в группе плацебо — 17,2; 17,7; 82,7; 7,3 и 2,4 мг/сут. соответственно. Целевая, согласно рекомендациям FDA 2005, доза ИАПФ была достигнута у 51% пациентов с ХСН. Установлено, что кандесартан демонстрировал снижение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН независимо от того, принимали больные, рекомендованные целевые (согласно европейским рекомендациям 2005), максимальные (по рекомендациям FDA 2005) суточные дозы ИАПФ или более низкие оптимальные дозировки препаратов. Преимущества кандесартана сохранялись у больных с ХСН, лечившихся  $\beta$ -АБ вместе с максимальными дозами ИАПФ, а также у пациентов, использовавших высокие дозы ИАПФ на протяжении всего периода наблюдения. Проведенный анализ имеет очень важное значение, поскольку в условиях РКИ доказывает, что при ХСН ИАПФ и

Таблица 1

Характеристики рандомизированных, клинических испытаний CHARM-Added и RALES

	CHARM-Added кандесартан vs плацебо	RALES спиронолактон vs плацебо
Количество больных, n	2548	1663
II/III/IV ФК ХСН (NYHA), %	23/73/3,5	0,5/72/37
Длительность наблюдения, месяцы	41	24
ИАПФ, %	100	94,5
$\beta$ -АБ, %	55	10,5
Диуретики, %	90	100
Дигоксин, %	58	74,5
Спиронолактон, %	17	100
Общая смертность (плацебо), %	32	46
Общая смертность (изучаемый препарат), %	30	35

АРА оказывают позитивные эффекты посредством различных механизмов, что диктует целесообразность их совместного назначения [19].

Вопрос о приоритетах в выборе АРА кандесартана или антагониста альдостерона спиронолактона напрямую связан с характеристиками пациентов с ХСН, участвовавших в CHARM-Added и RALES (таблица 1). Для спиронолактона – это пациенты с III- IV ФК ХСН, для кандесартана – II- III ФК ХСН. До появления прямых сравнений антагониста альдостерона и АРА при ХСН выбор препаратов во многом остается на усмотрение врача.

К завершению исследования CHARM-Added уже 2/3 пациентов с ХСН получали β-АБ, а процент больных, находящихся на терапии спиронолактоном, вырос с 17% до 20-25%; иными словами многие пациенты находились на очень эффективной комбинированной терапии. Однако вопрос о совместном применении 3 нейрогуморальных модуляторов (ИАПФ+антагонист альдостерона+АРА) остается открытым и требует дополнительного анализа. В на-

стоящее время отсутствуют данные о частоте нарушения функции почек или повышении уровня калия при назначении такой комбинированной терапии в реальной клинической практике; риск развития побочных эффектов может превысить преимущества такого подхода. Впрочем, необходимость тщательного клинико-лабораторного контроля состояния пациентов с ХСН всегда присутствовала при обсуждении процедуры назначения любого нейрогуморального модулятора. В принятых в последние годы рекомендациях по диагностике и лечению ХСН эксперты не рекомендуют совместно назначать ИАПФ, антагонист альдостерона и АРА.

В заключение необходимо отметить, что расширение перечня основных классов лекарственных средств для лечения ХСН, которое произошло за счет АРА (во втором пересмотре российских рекомендаций обозначен приоритет, прежде всего, кандесартана), несомненно, расширяет возможности практикующего врача по выбору наиболее оптимальных схем терапии.

## Литература

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Eur Heart J doi: 10.1093/eurheartj/ehi205.
2. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and management of Chronic Heart failure in the Adult Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and management of Heart Failure. <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Ж серд недост 2007; 8 (2): 35 с.
4. Gheorghiadu M, Ferguson D. Digoxin: a neurohormonal modulator in heart failure? Circulation 1991; 84: 2181-6.
5. The NETWORK investigators. Clinical outcome with enalapril in symptomatic chronic heart failure: A dose comparison. Eur Heart J 1998; 19: 481-9.
6. ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation 1999; 100: 2312-8.
7. Nanas JN, Alexopoulos G, Anastasiou-Nana MI, et al. for the High Enalapril Dose Study Group. Outcome of patients with congestive heart failure treated with standard versus high doses of enalapril: a multicenter study JACC 2000; 36: 2090-5.
8. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al. For the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in metoprolol CR/XL randomized intervention trial in chronic heart failure (MERIT-HF). JACC 2002; 40: 491-8.
9. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Bretano C, et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). Eur Heart J 2003; 24: 552-9.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – Москва «ГЕОТАР-Медиа» 2006; – 432 с.
11. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772-6.
12. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-81.
13. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767-71.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709-17.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309-21.
16. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
17. McMurray JJV, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Which Inhibitor of the Renin-Angiotensin System Should Be Used in Chronic Heart Failure and Acute Myocardial Infarction? Circulation 2004; 110: 3281-8.
18. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001; 22: 1527-60.
19. McMurray JJV, Young JB, Dunlap ME, et al. Relationship of dose background angiotensin-converting enzyme inhibitor to the benefits of candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Added trial. Am Heart J 2006; 151: 992-8.

Поступила 12/03-2007

---

## Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии

Б.А. Татарский

НИИ кардиологии имени В.А.Алмазова Росздрава. Санкт-Петербург, Россия

### Paroxysmal atrial fibrillation: treatment choice

B.A. Tatarsky

V.A. Almazov Research Institute of Cardiology, State Federal Agency for Health and Social Development. St. Petersburg, Russia

---

Представлены характеристика и классификация различных вариантов пароксизмальных форм фибрилляции предсердий (ФП). Приводятся основные показания к восстановлению синусового ритма. Дана характеристика основных препаратов, используемых при купировании ФП. Рассматривается вопрос выбора конкретного антиаритмического препарата, подчеркивается необходимость индивидуального подхода при определении тактики лечения.

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

Characteristics and classification of various paroxysmal atrial fibrillation (AF) forms are presented. Main indications for sinus rhythm restoration are listed, together with characteristics of principal medications used for AF management. Antiarrhythmic choice issue is discussed, with emphasis on individual approaches in choosing treatment tactics.

**Key words:** Atrial fibrillation, pharmaceutical cardioversion, antiarrhythmic therapy effectiveness and safety.

---

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная аритмия, в клинической практике. В настоящее время ФП является причиной приблизительно трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Распространенность ФП составляет 0,4%-1% среди популяции в целом, увеличиваясь с возрастом и при наличии органической патологии сердца. ФП у пациентов ассоциируется с приблизительно двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта, и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [1,2].

Известно, что 2,3 млн. человек в Северной Америке и 4,5 млн. в странах Европейского союза страдают пароксизмальной или персистирующей ФП. В течение предыдущих 20 лет госпитализации по поводу ФП увеличились на 66%, вследствие старения населения, повышения распространенности хронических заболеваний сердца, более частой диагностики на амбулаторном этапе и других факторов. Прогнозируется рост обращаемости по поводу ФП, поскольку к 2010г количество лиц > 85 лет в развитых странах должно вырасти в 4 раза [3,4].

Пароксизмальная форма составляет > 40% всех случаев ФП [5]. Однако распространенность этой формы значительно выше, чем представлено в литературе, поскольку достаточно много эпизодов пароксизмальной ФП может протекать бессимптомно. По собственным данным, почти у трети пациентов с эпизодами ФП отсутствовали явные симптомы аритмии или заметное снижение качества жизни (КЖ) [6]. Пароксизмальная ФП несколько чаще, чем хроническая форма, регистрируется при отсутствии органических поражений сердца. Было установлено, что у каждого четвертого пациента с пароксизмальной ФП отсутствовали структурные заболевания сердца [7]. В другом исследовании среди больных с идиопатической ФП в 60% диагностировали пароксизмальную ФП; за 8-летний период наблюдения пароксизмальная ФП трансформировалась в хроническую в 17% [8].

Пароксизмальная ФП, для которой характерна склонность к самостоятельному купированию, различается по частоте и длительности: от редких, быстро проходящих эпизодов (секунды-минуты), до редких, но длительных (часы-дни); частые парок-

сизмы могут продолжаться от часов до суток. Персистентная (устойчивая) форма ФП может длиться от 7 суток до 1 года, и купирование возможно лишь с помощью фармакологической (ФКВ) или электрической кардиоверсии (ЭКВ). Таким образом, эти формы ФП разнородны по своим проявлениям и не могут рассматриваться как единое нарушение. Прогноз также отличается при различных формах пароксизмальной ФП. Характер заболеваний, лежащих в основе ФП, особенности пароксизмов: длительность, частота сокращений желудочков (ЧСЖ), выраженность клинических проявлений, и другие характеристики: церебральные расстройства, размеры сердца, должны учитываться при управлении ритмом. На тактику лечения может также влиять механизм, лежащий в основе ФП — re-entry, проявления фокального автоматизма, возможность трансформации из другой аритмии или индуцируемость через дополнительные проводящие пути.

Следует учитывать, что заболевания, лежащие в основе ФП, могут несколькими путями влиять на тактику лечения: если ФП обусловлена острыми заболеваниями, то необходим только контроль ЧСЖ, поскольку восстановление синусового ритма (СР) происходит, как правило, после эффективного лечения основного заболевания. При лечении хронических болезней, лежащих в основе ФП, также следует стремиться уменьшать ЧСЖ, поскольку некорригированная частота усугубляет течение основного заболевания. В то же время, в зависимости от характера и тяжести лежащих в основе заболеваний может появляться необходимость восстановления СР, поскольку гемодинамические нарушения при ФП, несмотря на контроль частоты, могут быть более тяжелыми в условиях пораженного миокарда желудочка. Может меняться безопасность антиаритмической терапии (ААТ), характер и тяжесть болезни — основные факторы, определяющие вероятность и тип проаритмического действия препаратов [9].

Несмотря на значимые достижения в хирургии ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. При определении тактики лечения пароксизмальной ФП и всех других форм ФП существует дилемма: контролировать ЧСЖ или сердечный ритм. В эксперименте доказана возможность «ФП породить ФП» и нет клинических подтверждений, что сохранение СР может препятствовать прогрессированию пароксизмальной ФП в хроническую форму [10]. В последние годы получены первые обнадеживающие данные, позволяющие предположить, что «синусовый ритм рождает синусовый ритм» [11].

Преимущества восстановления СР не вызывают сомнения: восстановление физиологического контроля над ритмом, сохранение «вклада» систолы предсердий в сердечный выброс, улучшение сердечной гемодинамики, восстановление нормальной электрофизиологии, предотвращение развития ди-

латации левого предсердия (ЛП) и дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Сохранение СР может уменьшать клинические проявления ФП, улучшая сократительную функцию ЛЖ. Вместе с тем, протекторная ААТ имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических и органно-токсических эффектов [12].

В настоящее время продолжают дискуссии о приоритете контроля ритма и контроля частоты. Исследования PIAF (Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation) и STAF (Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation) [13,14], которые проводились на небольших популяциях пациентов, и большие исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up investigation of Rhythm Management) и RACE (RATE Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) изучали эти две стратегии лечения ФП. Результаты, полученные в этих исследованиях, можно экстраполировать лишь на выделенные группы пациентов при определении долговременной терапии [15,16]. Представляется, что до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные, стратегия лечения должна быть индивидуальной.

Основная цель лечения пациентов с пароксизмальной формой ФП — исчезновение или уменьшение симптомов аритмии и минимизация риска тромбэмболических осложнений. Восстановление СР у пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формами ФП возможно с помощью ЭКВ или ФКВ. Необходимость в КВ может быть непосредственной, когда аритмия — основной фактор, ответственный за развитие острой СН, гипотензии или ухудшение стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однако проведение КВ ассоциировано с риском возникновения тромбэмболии, если профилактическая антикоагуляция не начата до КВ, и этот риск увеличивается при длительности ФП > 2 суток. Сегодня различия в риске тромбэмболии при ФКВ или ЭКВ отсутствуют. Рекомендации по антикоагулянтной терапии одинаковы для обоих методов восстановления СР [4].

Знание патофизиологических характеристик позволяет наметить точки приложения фармакологических вмешательств. В настоящее время определены факторы, способствующие возникновению и поддержанию ФП. Длина волны re-entry, рассматриваемая как результат скорости проведения и рефрактерного периода (РП), является определяющим моментом поддержания ФП; факторы, увеличивающие длину волны, приводят к предотвращению и прекращению ФП. Длина волны может быть увеличена с помощью антиаритмических препаратов (ААП) и укорочена при увеличении парасимпатического тонуса и нарушениях предсердной проводимости [17].

ААП играют большую роль в восстановлении СР. В настоящее время определены ААП с доказан-

ной эффективностью восстановления СР. В ряде исследований была показана высокая (> 80%) купирующая эффективность различных ААП, но группы пациентов были разнородными, не учитывались особенности клинического течения этих эпизодов. Поскольку в этих исследованиях купирующий эффект обычно оценивался через 12-24 часа, эффективность различных классов ААП оказывалась сходной [18,12].

Представляется, что некоторые определенные моменты должны учитываться при сравнении купирующего эффекта ААП и оценки реальной разницы между ними: способ назначения, время наступления действия, продолжительность ФП, функция ЛЖ, наличие или отсутствие органического поражения сердца. Следует не забывать о таком важном факторе — эффекте плацебо.

В настоящее время не вызывает сомнения следующее положение: эффективное и безопасное лечение ФП невозможно без строго детерминированных стандартов терапии. Особое значение в этом плане имеют консолидированные при помощи усилий международных экспертов рекомендации, которые основаны на данных доказательной медицины. К ним относятся выводы, полученные в плацебо-контролируемых, рандомизированных, многоцентровых исследованиях, а в случае их отсутствия — разработанные ведущими специалистами мирового уровня соглашения. В настоящее время приняты рекомендации Американского колледжа кардиологии, Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). В предыдущей редакции такие рекомендации были опубликованы в 2001г, но за последние 5 лет был завершён ряд крупномасштабных исследований, в ходе которых получены новые сведения, существенно изменившие подход к лечению ФП.

Согласно Guidelines ACC/AHA/ESC-2006 для ФКВ ФП рекомендуют:

Класс I. Для фармакологического восстановления СР при ФП показано назначение флекаинида, дофетилида, пропафенона или ибутилида (уровень доказательности А).

Класс IIa:

— Для ФКВ оправдано назначение амиодарона (уровень доказательности А).

— Единичная, болюсная, пероральная доза пропафенона или флекаинида («таблетка в кармане») может применяться для купирования персистирующей формы ФП вне стационара или в больнице у определенных пациентов без дисфункции синоатриального (СА) или атриовентрикулярного (АВ) узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или заболеваний сердца со структурными изменениями. Перед началом назначения ААП IC классов в ряде случаев следует ввести пациенту β-адреноблокатор (β-АБ) или недигидро-

пиридиновый блокатор кальциевых каналов (АК) для предотвращения возможного быстрого проведения импульсов по АВ узлу в случае наличия у больного трепетания предсердий (ТП) (уровень доказательности С).

— В том случае, когда немедленное восстановление ритма не является необходимым, в амбулаторных условиях оправдано назначение амиодарона для купирования приступа персистирующей формы ФП (уровень доказательности С).

Класс IIb. Для ФКВ ФП могут использоваться хинидин и прокаинамид, однако, в настоящее время у этих лекарственных средств недостаточная доказательная база (уровень доказательности С).

Класс III:

— Для фармакологического купирования приступов ФП назначение дигоксина и соталола может быть опасным и поэтому не рекомендуется (уровень доказательности А).

— Хинидин, прокаинамид, дизопирамид или дофетилид не должны использоваться для купирования ФП вне стационара (уровень доказательности В).

В настоящем сообщении не рассматриваются вопросы методики и техники проведения ЭКВ, они достаточно хорошо изложены в специальной литературе. Вместе с тем, представляется целесообразным привести, согласно последним Рекомендациям, показания для проведения ЭКВ:

Класс I:

— В случае отсутствия быстрого ответа желудочков на проводимую ААТ у пациентов с ФП, а также при начинающийся ишемии миокарда, стенокардии, симптомной гипотензии, СН рекомендована немедленная синхронизированная с зубцом R ЭКВ (уровень доказательности С).

— Немедленная ЭКВ постоянным током показана пациентам с ФП и наличием аномальных путей проведения в случае очень высокой тахикардии или нестабильной гемодинамики (уровень доказательности В).

— Рекомендуется ЭКВ для пациентов с ФП при стабильной гемодинамике, но субъективно тяжело переносимых приступах ФП. В случае рецидива ФП последующая ЭКВ может быть предпринята после назначения ААТ (уровень доказательности С).

Класс IIa:

— ЭКВ можно использовать для восстановления СР как часть долгосрочной стратегии лечения пациентов с ФП (уровень доказательности В).

— Следует принимать во внимание предпочтение пациента в выборе нечасто повторяемых ЭКВ для лечения симптомной или рецидивирующей ФП (уровень доказательности С).

Класс III:

— Не рекомендуется частое повторение ЭКВ пациентам с короткими периодами СР в межприступном периоде, рецидивами после множественных

ЭКВ, несмотря на профилактический прием ААП (уровень доказательности С).

— ЭКВ противопоказана пациентам с дигитальной интоксикацией или гипокалиемией (уровень доказательности С).

Несмотря на то, что ФКВ и ЭКВ не сравнивали напрямую, фармакологический подход представляется более простым, но менее эффективным. Необходимо помнить, что успех КВ сомнителен при наличии следующих маркеров уменьшения вероятности достижения и/или поддержания СР: ЛП увеличено > 50 мм, хроническая ФП > 12 месяцев, тяжелая недостаточность ЛЖ, болезнь митрального клапана, ревматическое поражение сердца, болезни легких, пожилой возраст, дисфункция синусового узла, множественная предшествующая лекарственная устойчивость.

Целью ААТ являются: снижение частоты пароксизмов, уменьшение их продолжительности, снижение опасности пароксизмов, минимизация проаритмических и органотоксических эффектов. ААТ у пациентов с пароксизмальной формой ФП используется: для восстановления СР, повышения эффективности ЭКВ за счет снижения порога дефибрилляции, профилактики ранних рецидивов ФП после КВ, поддержания СР после КВ, облегчения трансформации ФП в ТП, которое может быть купировано чреспищеводной (ЧП) кардиостимуляцией.

Поскольку ФП характеризуется множественным повторным входом волны, которая распространяется по предсердиям, согласно Рекомендациям следует использовать ААП, удлиняющие РП предсердий или нарушающие проведение. ААП с такими свойствами могут уменьшать число распространяющихся волн, прекращать и предотвращать повторный эпизод ФП. Они могут угнетать аномальный автоматизм, который также участвует в развитии ФП. Следовательно, используемые ААП для купирования ФП, должны обладать свойствами препаратов IA, IC и III классов. ФКВ наиболее эффективна в случае, если она начата в течение 7 дней после начала ФП. У большей части пациентов с впервые возникшей ФП происходит спонтанная КВ в течение 24-48 часов. Доза, путь введения и кратность назначения влияют на купирующую эффективность препарата.

В совместных рекомендациях ACC/ANA/ESC-2006 по диагностике и лечению ФП все ААП, рекомендуемые для ФКВ пароксизмальной и устойчивой форм ФП, разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью; менее эффективные и недостаточно изученные препараты; препараты, запрещенные к применению (таблица 1). Выбор ААП в первую очередь зависит от функции ЛЖ.

При возникновении пароксизмальной ФП продолжительностью < 7 дней у пациентов с нормальной функцией ЛЖ приоритет в назначении

имеют ААП IC класса — флекаинид и пропafenон (Пропанорм®, ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., Чешская Республика). Их эффективность составляет ~ 80% в течение 6-8 часов, со средним временем купирования 3 часа. Эти ААП можно назначать как внутривенно (в/в), так и per os [19,20]. Болюсные дозы флекаинида и пропafenона при в/в введении составляют 2 мг/кг в течение 5-15 мин, с продолжительной инфузией 0,007 мг/кг в 1 мин. Учитывая соотносимую эффективность препаратов при приеме per os и в/в введении, была предпринята попытка разработки стратегии, получившей название «таблетка в кармане».

Разработка такого подхода была обусловлена тем, что среди многообразных форм эпизодов ФП существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться только лишь к назначению купирующей терапии. У этой группы пациентов отмечаются редкие, хорошо переносимые пароксизмы ФП, тем не менее, требующие госпитализации. Протекторная терапия per os не является методом лечения первой линии для таких пациентов. Поэтому альтернативный метод лечения — «таблетка в кармане», при котором пациент принимает однократную дозу ААП в момент начала ФП. Таким образом, основа стратегии «таблетка в кармане» состоит в приеме per os однократной дозы лекарственного средства (в данном случае пропafenона или флекаинида) вскоре после начала симптоматической ФП, чтобы улучшить КЖ и уменьшить случаи госпитализации. Рекомендации для внебольничного, дискретного использования ААП различны у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

У больных с пароксизмальной ФП цель лечения состоит в том, чтобы купировать эпизод или предотвратить рецидив. У больных с персистирующей ФП цель лечения — достигнуть ФКВ, устраняя потребность в ЭКВ, либо увеличить ее успех, понижая порог дефибрилляции и предотвращая ранний рецидив ФП.

У больных с ФП без органических поражений сердца, препараты IC класса могут быть назначены вне стационара. Для многих пациентов без признаков дисфункции СА или АВ узлов, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или структурной болезни сердца, назначение «таблетки в кармане» пропafenона или флекаинида вне больницы становится выбором, как только лечение оказалось безопасным в больнице. В ряде случаев, прежде чем начать применение этих средств, рекомендуются β-АБ или недигидропиридиновые АК для предотвращения быстрого АВ проведения в случае ТП. Если проведение АВ узла не ухудшено, β-АБ короткого действия или недигидропиридиновые АК нужно назначить, по крайней мере, за 30 минут перед приемом препарата IC класса.

Рекомендации по ФКВ ФП продолжительностью &lt; 7 дней

Препарат	Путь введения	Класс рекомендации	Уровень признака
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	per os	I	A
Флекаинид	per os	I	A
Ибутилид	в/в	I	A
Пропафенон	per os	I	A
Амиодарон	per os или в/в	IIa	A
Менее эффективные и недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	в/в	IIb	B
Прокаинамид	в/в	IIb	B
Хинидин	per os	IIb	B
Препараты, запрещенные к применению			
Дигоксин	per os или в/в	III	A
Соталол	per os или в/в	III	A

Поскольку завершение пароксизмальной ФП может быть связано с брадикардией вследствие дисфункции СА и АВ узлов, начальное конверсионное исследование должно быть предпринято в больнице прежде, чем пациент начнет пользоваться флекаинидом или пропафеноном на амбулаторном этапе для лечения последующих рецидивов ФП. Стратегия «таблетки в кармане» представляется выполнимой и безопасной для определенных пациентов с ФП, но решение начать терапию при выписке из больницы должно быть тщательно индивидуализировано.

По собственным данным время от начала пароксизма до приема пропафенона (Пропанорм®) составляет 5-10 минут. Препарат был эффективен в 115 из 153 (75%) эпизодов ФП. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило  $210 \pm 63$  минуты. В 3 случаях пароксизмы купировались через 6 часов после приема Пропанорма®, при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 5 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из общего количества 153 эпизодов ФП в 7 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился > 8 часов (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у 2 больных регистрировался ускоренный сердечный ритм, возникший после приема препарата, не потребовавший дополнительного лечения. В оставшихся случаях необходима была госпитализация для продолжения лечения.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии Пропанормом® не отмечено уменьшения числа пароксизмов по сравнению с началом исследования, хотя количества госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшились. Побочные эффекты и проаритмические эффекты во время одного или более эпизодов имели место у 3 из 41 пациен-

та, принимавших препарат. В 1 случае только на третьем пароксизме ФП на электрокардиограмме (ЭКГ) был зарегистрирован пароксизм ТП 1:1, что потребовало добавления  $\beta$ -АБ с последующим хорошим эффектом. У остальных пациентов регистрировались внесердечные побочные эффекты: тошнота, астения, парестезии, головокружения [21].

Сравнение купирующего эффекта хинидина, этацизина и Пропанорма® через 4 и 6 часов после приема болюсных доз показало, что наиболее выраженный эффект отмечался у группы пациентов, принимавших Пропанорм® (рисунок 1).

По данным исследования ПРОМЕТЕЙ (ПРОпафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий) [22] при приеме нагрузочной дозы 600 мг Пропанорма® per os CP был восстановлен у 84% пациентов. Время восстановления CP составило в среднем  $220 \pm 60$  минут. Купирующий эффект Пропанорма® первые 4 часа от приема препарата наступил у 64% больных. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы были обнаружены у 6% пациентов: нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 3% больных, АВ блокада II степени – у 3%, диспепсические явления – у 0,9% больных. Снижение артериального давления до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 10% случаях. Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно [22].

Стратегия «таблетка в кармане» значительно снизила количество обращений за медицинской помощью, что способствовало улучшению психологического статуса больных. Во время наблюдения аритмические эпизоды и сопутствующее лечение Пропанормом® оценивали по основной симптоматике аритмии. Вместе с тем, нельзя исключить потенциальной возможности возникновения других типов нарушений ритма.

В целом можно констатировать, что использование данного подхода представляется эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП после селекции пациентов по базовым

Рекомендации по ФКВ ФП продолжительностью &lt; 7 дней

Препарат	Путь введения	Класс рекомендации	Уровень признака
Препараты с доказанной эффективностью			
Дофетилид	per os	I	A
Амиодарон	per os или в/в	IIa	A
Ибутилид	в/в	IIa	A
Малоэффективные и недостаточно изученные препараты			
Дизопирамид	в/в	IIb	B
Флекаинид	per os	IIb	B
Прокаинамид	в/в	IIb	C
Пропафенон	per os или в/в	IIb	B
Хинидин	per os	IIb	B
Препараты, запрещенные к применению			
Дигоксин	per os или в/в	III	B
Соталол	per os или в/в	III	B

клиническим признакам и результатам стационарной терапии.

После обзора 21 контролируемого исследования был сделан вывод, что, основываясь на эффективности и безопасности, единичная доза пропафенона, принятая per os, является терапией первой линии в конверсии ФП с недавним началом. Возможная проаритмия во время лечения пропафеноном или флекаинидом – ТП с проведением 1:1, которое было отмечено менее чем у 0,5% пациентов. Авторы подчеркивают, что несомненным преимуществом использования Пропанорма®, был низкий уровень возникновения побочных эффектов [23].

Таким образом, у пациентов с ФП препарат IC класса Пропанорм® целесообразно использовать при: отсутствии структурных поражений сердца; минимальных органических изменениях сердца при отсутствии факторов, приводящих к проаритмии; артериальной гипертензии без выраженной гипертрофии или ишемии миокарда.

При наличии противопоказания для лечения ААП IC класса (например блокада ножек пучка Гиса) возможно использования препарата III класса ибутилид (1 мг в/в+1 мг через 15 мин.). Средний уровень эффективности составляет 30-40% в течение 60-90 мин. При использовании ибутилида необходимо постоянное мониторирование ЭКГ в условиях палаты интенсивной терапии, ввиду риска torsades de pointes (1-5% случаев), чаще возникающих у женщин при наличии СН, гипокалиемии, удлинённого QT на базовой ЭКГ и органического поражения сердца. Было установлено, что ибутилид также эффективен у пациентов с длительным пароксизмом ФП [24,25].

Возможно использование амиодарона в/в: болюс 5 мг/кг в течение 15-20 мин. с последующим инфузионным введением 500-900 мг в течение 12 часов. Уровень эффективности составляет 50-60% со средним временем купирования 12 часов. Побочные эффекты сводятся в основном к гипотензии. Было показано, что амиодарон в единичной дозе per os эффективен и безопасен для пациентов с сравнительно недавним началом ФП: к 8 часу у ~

50% пациентов в группе амиодарона и 20% в группе плацебо был восстановлен СР, а после 24 часов пропорция пациентов, находившихся на СР составила 87% и 35% соответственно [26]. Представляется, что амиодарон предпочтительнее назначать у пациентами с СН, ИБС и после операции реваскуляризации.

Дофетилид, другой препарат III класса, изучали у пациентов с ФП и ТП. Восстановление СР произошло у 30% пациентов, но эти данные относятся в основном к длительно продолжающимся эпизодам ФП. В двух исследованиях EMERALD (European and Australian Multicenter Evaluative Research on Atrial fibrillation Dofetilide) и SAFIRE-D (Symptomatic Atrial Fibrillation Investigative Research on Dofetilide) [27,28] при назначении дофетилида 500 µg 2 раза в сутки в течение 3 дней в 30% достигнуто восстановление СР. Назначение дофетилида может сопровождаться развитием torsades de pointes [27,28].

При длительности ФП > 7 суток снижается эффективность ААП (не > 50%). Эта группа пациентов нуждается в антикоагулянтной терапии до КВ. Препараты, рекомендуемые для ФКВ устойчивых форм ФП разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью (дофетилид, амиодарон, ибутилид); менее эффективные и недостаточно изученные (дизопирамид, флекаинид, прокаинамид, пропафенон, хинидин); препараты, запрещенные к применению (дигоксин, соталол).

У пациентов с персистирующей ФП возможны два варианта выполнения ЭКВ: первый связан с более коротким временем конверсии у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, либо у тех, кому была выполнена ЧП эхокардиография для выявления тромбов в предсердиях. В этих случаях с помощью ибутилида достигли купирования в 30-40%, а инфузия амиодарон была менее эффективна [4]. Второй вариант лечения требует больше времени до ЭКВ, что связано с назначением варфарина. В ряде исследований по использованию амиодарона (600-800 мг/сут.) или пропафено-

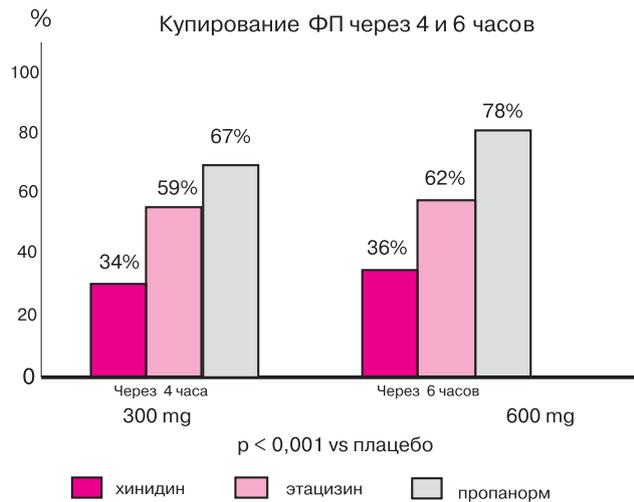


Рис. 1 Медикаментозное купирование ФП через 4 и 6 часов.

на (600-900 мг/сут.), как ААТ перед ЭКВ, было отмечено, что среднее время медикаментозного купирования составило 15 дней, а уровень эффективности – 35-50% с несколько более выраженным эффектом пропafenона [29,30]. В таблице 2 представлены рекомендации по ФКВ ФП длительностью > 7 дней.

Прогрессирование ФП находится в обратной связи с сохранением и удержанием СР. Наличие СР обеспечивает физиологический контроль частоты сердечных сокращений, регулярный ритм, нормальное возбуждение и сокращение предсердий, правильную последовательность АВ проведения, нормальную гемодинамику и функции АВ клапанов. Исходя из этих рассуждений, одинаковый статус стратегий сохранения СР и контроля ЧЖС не может быть распространен на всех пациентов с ФП. Уже цитируемые исследования описывали пациентов с факторами риска инсульта и средним возрастом  $69 \pm 10$  лет. В этих исследованиях не участвовали важные группы пациентов, включая молодых лиц с единственным диагнозом ФП, больные с выраженной симптоматикой ФП, застойной СН, очень пожилые, в частности > 80 лет, с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Проведенный анализ показал, что пациенты с идиопатической ФП, умеренной гипертрофией ЛЖ, незначительными структурными изменениями сердца составили до 45% всех пациентов с ФП [17]. Существуют особые обстоятельства, при которых патофизиологически об-

основанно восстановление и поддержание СР. В первую очередь, это относится к больным с выраженными клиническими симптомами ФП, несмотря на попытки контроля ЧСЖ, что было подтверждено в исследовании AFFIRM [15]. Пациенты со сниженной диастолической функцией ЛЖ плохо переносят потерю предсердной насосной функции, и их состояние улучшается после восстановления СР; в случаях трудного достижения адекватного контроля частоты, когда неадекватный контроль ЧСЖ может привести к развитию тахи-индуцированной кардиомиопатии. Восстановление СР предотвращает ремоделирование предсердий, что позволяет пациенту оставаться кандидатом на новые виды терапии. Одним из таких новых видов лечения являются катетерные методы. В новых Рекомендациях в соответствующих разделах представлены показания к проведению и достижения в технологии катетерной абляции. Подробно освещены новые тенденции в методике отбора пациентов для этой манипуляции, оптимального положения катетера, критериях эффективности лечения и пока неполных данных о частоте осложнений этой процедуры.

В заключение следует остановиться на сложности проведения исследований по оценке купирующего эффекта ААП. Главное ограничение в исследованиях ФКВ – обширный список критериев исключения, используемых в большинстве работ, что ограничивает использование их результатов в общей клинической практике. Пациенты с нестабильной или прогрессирующей органической болезнью сердца были исключены из этих исследований. Большинство исследований по оценке ФКВ были либо обзорными, либо в них отсутствовал плацебо-контроль, что вызывало определенные сложности в трактовке эффективности препарата, поскольку с течением времени все больше и больше пациентов спонтанно переходили на СР. Следовательно, в большинстве случаев было практически невозможно разделить эффект препарата от спонтанной КВ, особенно в отдаленном периоде. Возможно, длительность периода после приема препарата является важным определяющим фактором эффективности лекарственного средства. Поэтому, требуется проведение дополнительных, тщательно организованных исследований по оценке купирующих эффектов ААП у больных с пароксизмальными формами ФП и возможной минимизацией эффекта спонтанной КВ.

## Литература

1. Kannel W, Wolf P, Benjamin E, et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N-9.
2. Benajmim E, Levy D, Vaziri S, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 171: 840-4.
3. Reiffel J, Curtis A. Antiarrhythmic Drugs. ACCSAP, Book 4. *JACC* 2005; 15-53.
4. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006; 114: 700-52.
5. Miller J, Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B.Saunders company 2001; 731-6.
6. Татарский Б.А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий. *Серд недостат* 2002; 5: 217-21.
7. Khan IA. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 87: 121-8.
8. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005; 149: 489-96.
9. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее. *Кардиология* 1999; 7: 69-75.
10. Wijffels M, Kirchhof C, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995; 92: 1954-68.
11. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-26.
12. Slavik R, Tisdale J, Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 44: 121-52.
13. Hohnloser S, Kuch K, Lillenthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) – a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.
14. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *JACC* 2003; 41:1690-6.
15. Wyse D, Waldo A, DiMarco J, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-33.
16. Pelargonio G, Prystowsky E. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 514-21.
17. Prystowsky E, Benson D, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-77.
18. Camm J, Haffajee C, Sheldon R, et al. International Consensus Roundtable on Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev* 2000;17(Suppl): 1-19.
19. Capucci A, Villani GQ, Piepoli MF. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1345-7.
20. Lenzi T, Boriani G, Botto G, et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992; 70: 69-72.
21. Татарский Б.А. Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий. *РКЖ* 2005; 1: 45-54.
22. Фомина И.Г., Таризманова А.И., Веллужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. *Кардиоваск тер профил* 2005; 4: 65-9.
23. Prystowsky EN. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000; 85: 3-11.
24. Li H, Natale A, Tomassoni G, et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardio* 1999; 84: 1096-8, A10.
25. Reisinger J, Gatterer E, Lang W, et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004; 25: 1318-24.
26. Khan IA, Mehta NJ, Gowda RM. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003; 89: 239-48.
27. Greenbaum RA, Campbell TJ, Channer KS, et al. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide. The EMERALD study (European and Australian Multicenter Evaluative Research on atrial fibrillation Dofetilide) Study. *Circulation* 1998; 98: 1633-9.
28. Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000; 102: 2385-90.
29. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92: 2550-7.
30. Bianconi L, Mennuni M, Lukic V, et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *JACC* 1996; 28: 700-6.

Поступила 14/02-2007

## Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы?

Д.В. Небиеридзе, А. Мелия\*, Г.Р. Кулиева

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрав. Москва, Россия; \*Кардиологическая клиника «Гули». Тбилиси, Грузия

## Beta-adrenoblockers in clinical practice: is there any difference?

D.V. Nebieridze, A. Meliya\*, G.R. Kulieva

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia; \*Cardiology Clinic «Guly». Tbilisi, Georgia

Представлен современный взгляд на возможности различных  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) в клинике. Класс БАБ – неоднородная группа в плане клинического использования. Появляющаяся в последнее время критика БАБ не должна вводить в заблуждение практического врача, которому следует знать – о каких БАБ идет речь. Ряд БАБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы: метаболические нарушения, хронические obstructивные болезни легких (ХОБЛ), атеросклероз периферических сосудов. Вместе с тем современные суперселективные БАБ не обладают указанными негативными действиями и могут широко назначаться больным, в т.ч. при метаболическом синдроме, сахарном диабете, ХОБЛ, атеросклерозе периферических сосудов.

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокаторы, метаболические и микроциркуляторные эффекты, суперселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, бисопролол.

Modern views on various  $\beta$ -adrenoblockers (BB) place in clinical practice are presented. BB class is a clinically heterogeneous group. Recent criticism of BB should not disorient practitioners, who must understand which BB are mentioned. Some BB, mostly non-selective, demonstrate adverse effects and cannot be used in certain clinical situations: metabolic disturbances, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), peripheral artery atherosclerosis. At the same time, modern super-selective BB are safe and can be administered even in individuals with metabolic syndrome, diabetes mellitus, COPD, or peripheral artery atherosclerosis.

**Key words:**  $\beta$ -adrenoblockers, metabolic and microcirculatory effects, super-selective  $\beta$ -adrenoblockers, bisoprolol.

Начиная с 60-х годов прошлого века  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффекты за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции. Дополнительной нишей применения БАБ стало в последние годы их назначение при хронической сердечной недостаточности (ХСН), поскольку была убедительно доказана способность БАБ снижать смертность и замедлять прогрессирование ХСН. В настоящее время назначение БАБ рассматривается как обязательное при лечении больных с ХСН любой этиологии. Целесообразность использования БАБ при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), СН, нарушениях ритма нашла отражение в соответствующих

российских рекомендациях [1-3]. Этому способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

БАБ наряду с диуретиками были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля артериального давления (АД), но и в плане снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В опубликованном в начале 90-х годов метаанализе исследований было отмечено, что БАБ и диуретики снижают риск ИБС на 14-16%, а инсультов – на 42% [4]. В исследовании MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in hypertensives) установлено, что лечение метопрололом (средняя доза 174 мг/сут.) больных с диастолическим АД (ДАД) 100-130 мм рт.ст. в течение 5 лет достоверно более выражено уменьшало общую смертность, смертность от ССЗ, смертность при ИБС и инсульте, чем лечение диуретиками [5].

Однако, несмотря на доказанную эффективность БАБ во многих клинических ситуациях, в ре-

альной практике они назначаются не так часто. Даже в странах Запада у пациентов, перенесших ИМ, эти препараты используются у 58% больных, причем только 11% получают их в достаточно эффективных дозах [6]. Во многом это связано с опасением врачей развития побочных явлений: брадикардии, бронхоспазма, негативных метаболических действий. Особенно много в последние годы говорят о развитии отрицательных метаболических эффектов.

В ранних исследованиях было показано, что БАБ нарушают толерантность к глюкозе (ТкГ) из-за ухудшения чувствительности тканей к инсулину и нарушения его секреции поджелудочной железой. В результате 6 месяцев лечения как неселективными, так и кардиоселективными БАБ достоверно снижалась чувствительность тканей к инсулину у больных АГ [7,8]. Пропранолол, неселективный БАБ, в большей степени влияет на чувствительность к инсулину, чем селективные БАБ, такие как атенолол или метопролол. С другой стороны, в двойном слепом, сравнительном исследовании длительностью 48 недель атенолол снижал чувствительность тканей к инсулину на 23%, в то время как ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) трандолаприл оказался метаболически нейтральным [9]. При этом было показано, что отрицательное влияние БАБ на чувствительность тканей к инсулину сохраняется на протяжении длительного времени.

Выраженное отрицательное влияние неселективных БАБ на ТкГ обусловлено ухудшением чувствительности к инсулину и нарушением его образования в поджелудочной железе, опосредованного через  $\beta_2$  рецепторы [10,11]. Однако селективные БАБ также могут оказывать негативное влияние на углеводный обмен при назначении в высоких дозах [11].

В ряде исследований показано, что БАБ, особенно неселективные, могут отрицательно влиять на липидный профиль (ЛП), повышая уровень триглицеридов и снижая содержание холестерина липопротеидов низкой плотности [12,13].

Отрицательное влияние БАБ, в основном неселективных, на ТкГ и ЛП ограничивает их применение при сахарном диабете (СД). Многие селективные БАБ утрачивают свою селективность при использовании в больших дозах, поскольку начинают блокировать и  $\beta_2$  рецепторы. В этом случае снижается секреция инсулина и развивается гипергликемия.

Опасения по поводу назначения БАБ при метаболических нарушениях и СД усилились в свете недавно завершенных, крупномасштабных исследований, показавших, что у пациентов, принимавших БАБ, частота развития СД была достоверно выше, чем при лечении антагонистами кальция, ИАПФ и антагонистами рецепторов к ангиотензину II [14-16]. В этих исследованиях в качестве БАБ использовался атенолол.

Можно было бы возразить, пользуясь результатами исследования UKPDS 39 (UK Prospective

Diabetes Study 39), в котором атенолол продемонстрировал равную эффективность с каптоприлом в плане предупреждения ССО у лиц с АГ и СД [17]. Однако у больных, принимавших каптоприл, необходимость в дополнительной антидиабетической терапии была значительно меньше, а уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ) к концу исследования был ниже, чем в группе атенолола. Кроме того, пациенты, принимавшие атенолол, прибавили в весе в среднем в 2 раза больше, чем лица, лечившиеся каптоприлом. Все это является следствием более благоприятных метаболических эффектов каптоприла по сравнению с атенололом, которые могут иметь отдаленное клиническое значение.

Тема отрицательных метаболических эффектов некоторых БАБ (в основном атенолола) в настоящее время используется некоторыми авторами для вытеснения БАБ вообще из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только для целей вторичной профилактики [18]. При этом почему-то забывают, что существуют высокоселективные БАБ, которые значительно расширили возможности их использования, в т.ч. у больных с метаболическими нарушениями и СД.

Одним из таких препаратов является бисопролол (Конкор®, НИКОМЕД, Норвегия). Этот препарат имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Прежде чем кратко привести наиболее значимые исследования, связанные с Конкором®, необходимо отметить его метаболическую нейтральность в плане отсутствия влияния на ЛП и ТкГ. В недавнем, сравнительном, рандомизированном исследовании 92 пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на содержание  $HbA_{1c}$ , глюкозы натощак и через 2 часа после теста на ТкГ (ТТГ) [19].

Антиангинальное действие Конкора® продемонстрировано в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study). Было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия [20].

В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency isoprolol Study II) показано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН III функционального класса согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) значительно снижало общую смертность больных; она при назначении бисопролола составила 11,8% и 17,3% — при приеме плацебо, причем положительный эффект бисопролола не зависел от степени выраженности СН и ее этиологии [21]. Конкор® официально рекомендован в качестве препарата выбора в Российских рекомендациях у пациентов с СН [3].

Интерес привлекает исследование, в котором была продемонстрирована эффективность бисоп-

ролола у курящих пациентов с АГ. В двойном слепом, рандомизированном исследовании с участием 94 больных АГ с уровнем ДАД 100-120 мм рт.ст. эффективность бисопролола сравнивали с атенололом. Частота реакции на терапию составила для бисопролола 68%, для атенолола 56%. Эффективность бисопролола особенно была выражена у курящих пациентов [22]. Результаты этого исследования привлекают к себе внимание в свете имеющихся сведений о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов с АГ. Применение БАБ позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в то время, как у курящих такой эффект отсутствовал [23]. По результатам исследования с применением суточного мониторирования АД у больных АГ было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систолического (САД) и диастолического (ДАД), достоверно выше, чем у некурящих больных. Авторы предположили, что такие результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных АГ [24]. Анализ национальной выборки леченных лиц с АГ в Швеции, в которую были включены 4424 пациента, наблюдавшихся у 189 врачей, свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов. Процент неадекватно леченных лиц в отношении ДАД  $\geq 90$  мм рт.ст. у курильщиков 32,7%, у некурящих – 25% ( $p < 0,01$ ). Соответствующие цифры при САД  $\geq 140$  мм рт.ст. составили 72,8% и 68,9% ( $p < 0,01$ ) [25]. В российском многоцентровом исследовании ПРОЛОГ (ПРОфилактика и Лечение Осложнений Гипертензии) в группе основного лечения эффективность снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих [26]. Среди множества причин, снижающих эффективность сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основные: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции (МЦ). Активация симпатического отдела ВНС в результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина у курящих поддерживает повышенный уровень АД, повышает частоту сердечных сокращений. Что касается дисфункции эндотелия, то она способствует выраженному периферическому вазоспазму, снижению кровотока на уровне МЦ с последующей ишемией органов и тканей; в свою очередь ишемия органов и тканей является универсальным механизмом, поддерживающим высокое АД. Поэтому можно предположить, что препараты, снижающие активность симпатического отдела ВНС и улучшающие МЦ, могли бы быть эффективны у курящих пациентов.

В этой связи интерес представляет собственное исследование МЦ эффектов Конкора®. В открытом исследовании у 25 пациентов с мягкой и уме-

ренной АГ изучали МЦ эффекты Конкора® (5-10 мг/сут.). МЦ исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. ЛДФ – простой и безопасный метод изучения МЦ и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет определить изменения потока крови в МЦ русле (МЦР) при помощи лазерного излучения, используя эффект Доплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и позволяет получить воспроизводимые результаты [27].

Важнейшими параметрами оценки состояния МЦ служат показатель МЦ (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериальном, капиллярном и венозном звеньях МЦР. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов, уменьшении числа функционирующих капилляров и запустевании артериального звена МЦ, либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т. е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе МЦ. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК рассчитывается по отношению ПМ максимальное/ПМ исходное, выраженные в процентах. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических процессах, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По показателям ПМ и РКК определяется гемодинамический тип (ГТ) МЦ, который является интегральным показателем для оценки функционирования системы МЦ. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический ГТ МЦ.

В группе пациентов со спастическим ГТ МЦ ( $n=14$ ) после лечения Конкором® выражено повысился ПМ: он до лечения составил  $3,6 \pm 0,3$ , после лечения –  $6,8 \pm 0,8$  перф.ед. ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует об улучшении притока крови в МЦР. Об этом же свидетельствует динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 28,6% ( $p < 0,001$ ). Эти изменения указывают на уменьшение спастических явлений, повышение числа функционирующих капилляров и улучшение перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим ГТ МЦ ( $n=8$ ) на фоне приема Конкора® отмечалось снижение ПМ от  $7,6 \pm 1,1$  до  $4,2 \pm 0,6$  перф.ед. ( $p < 0,05$ ). В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент, поскольку это свидетельствует об уменьшении гиперемии. У этих пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 32,8% ( $p < 0,001$ ). Это может быть связано с уменьшением

избыточного кровенаполнения в артериальном звене МЦР. Таким образом, применение Конкора® в целом улучшило МЦ у пациентов с АГ. Вероятно, этим улучшением можно объяснить эффективность Конкора® у курящих больных АГ.

## Заключение

Современную кардиологическую практику невозможно представить без БАБ. Этот класс препаратов обладает большими возможностями и используется в клинике ССЗ: АГ, ИБС, СН, тахикардии. Критика БАБ отдельными исследователями не долж-

на вводить в заблуждение практического врача. Действительно, ряд БАБ, особенно неселективных, обладают отрицательными эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы. Современные суперселективные БАБ, к которым, безусловно, относится Конкор® , не обладают указанными отрицательными действиями и могут широко использоваться в клинической практике, в т.ч. при МС и СД. Таким образом, появление суперселективных БАБ значительно расширило границы их применения, и практическому врачу необходимо смелее назначать их при лечении ССЗ.

## Литература

1. Второй пересмотр рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваск тер профил 2004; 3(3) часть 1: 105-20.
2. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Приложение ж Кардиоваск тер профил 2004.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2006; 8(2): 1-35.
4. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-8.
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. 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.
7. Berne C, Pollare T, Lithell H: Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. Diabetes Care 1991; 14 (Suppl 4): 39-47.
8. Lithell H. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. Diabetes Care 1991; 14: 203-9.
9. Reneland R, Alvares E, Andersson PL, et al. Induction of insulin resistance by beta-blockade but not by ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapril. J Hum Hypertens 2000; 14: 175-80.
10. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents: Propranolol or HCTZ alone for the initial treatment of hypertension. IV. Effect on plasma glucose and glucose tolerance. Hypertension 1985; 7: 1008-16.
11. The Working Group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. Final report. Arch Int Med 1987; 147: 830-42.
12. Pool PE, Seagren SC, Salel AF. Metabolic consequences of treating hypertension. Am J Hypertens 1991; 4: 494-502.
13. Weidmann P, Feffer C, Saxenhofer H, et al. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. Drugs 1988; 35 (Suppl 6): 118-34.
14. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease The International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003; 290 (21): 2805-61.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. JAMA 2002; 288: 2981-97.
16. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
17. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317: 713-20.
18. Beevers DG. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? Lancet 2005; 366: 1510-2.
19. Wang B, Song WH, Liu GZ. Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2005; 44(7): 503-5.
20. von Arnim 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.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
22. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(Suppl. 11): S122-7.
23. Heyden S, Schneider KA, Fodor JG. Smoking habits and antihypertensive treatment. Nephron 1987; 47(Suppl. 1): 99-103.
24. Bang LE, Buttenschon L, Kristensen KS, et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. Circulation 1994; 90(1): 248-53.
25. Journath G, Nilsson PM, Petersson U, et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. Blood Press 2005; 14(3): 144-50.
26. Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию. Кардиоваск тер профил 2006; 6: 23-6.
27. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. Под редакцией А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Руководство для врачей. Медицина 2005.

Поступила 19/02-2007

## Современный взгляд на применение блокаторов $\beta$ -адренергических рецепторов у пожилых больных с хронической сердечной недостаточностью

Е.В. Привалова

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

## Modern views on $\beta$ -adrenoblocker therapy in elderly patients with chronic heart failure

E.V. Privalova

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

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) наиболее распространена среди пожилых. Существуют практические проблемы в применении блокаторов  $\beta$ -адренергических рецепторов у этой категории больных. Опубликованные результаты исследования SENIORS открывают новые возможности использования селективного  $\beta$ -адреноблокатора со свойствами NO-зависимой вазодилатации небиволола у больных с ХСН > 70 лет. Обсуждаются проблемы безопасности и эффективности назначения небиволола пожилым больным с ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, пожилые, блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов, небиволол.

Chronic heart failure (CHF) prevalence is maximal in the elderly. There are some important practical aspects of  $\beta$ -adrenoblocker therapy in this patient group. SENIORS study results provide new data on selective  $\beta$ -adrenoblocker / NO-dependent vasodilator nebivolol therapy perspectives in CHF patients aged over 70 years. Nebivolol safety and effectiveness in this population is discussed.

**Key words:** Chronic heart failure, elderly patients,  $\beta$ -adrenoblockers, nebivolol.

В последние десятилетия в мире отмечается неуклонный рост сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая артериальную гипертонию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и их осложнение — хроническую сердечную недостаточность (ХСН). По данным ВОЗ Россия занимает первое место в мире по смертности от ССЗ, опережая бывшие советские республики (Казахстан, Украина). В стране сохраняется негативная тенденция, сформировавшаяся в середине 90-х годов прошлого века. Ожидаемая продолжительность жизни в последние годы стала достигать значений конца 80-х годов. В структуре ССЗ рост смертности в основном обусловлен увеличением числа пациентов с ИБС и ее осложнениями: острый инфаркт миокарда (ОИМ), ХСН [1]. По мнению некоторых исследователей, ХСН станет основной проблемой кардиологии, с которой придется столкнуться обществу в ближайшие 50 лет.

Распространенность ХСН в мире ~ 2%. В европейской популяции этот показатель колеблется от 0,4 до 2% (10 млн. больных клинически выражен-

ной ХСН). Еще ~ 10 млн. жителей Европы имеют дисфункцию миокарда без признаков ХСН [2]. Распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3-10 раз больше, чем в европейских странах (исследование Эпоха-ХСН — Эпидемиологическое Обследование больных ХСН в Европейской части России). Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн. человек [3].

Прогноз при ХСН остается одним из самых неблагоприятных. Средняя 5-летняя смертность во всей популяции пациентов с ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) составляет 65% для мужчин и 47% для женщин. 50% больных с ХСН умирают в течение 4 лет с момента клинической манифестации. При тяжелом течении ХСН — 50% больных умирают в течение 1 года. Риск внезапной смерти (ВС) при ХСН в 5 раз выше, чем в популяции [1].

Исследование ЭПОХА выделяет три причины резкого увеличения распространенности ХСН в

России: плохо леченная АГ; злоупотребление алкоголем (почти половина населения страны 47,9% злоупотребляет алкоголем); ожирение [3].

К настоящему времени количество госпитализаций по причине СН превышает число таковых, связанных с ИМ и стенокардией вместе взятых, и только в США составляет ~5% всех госпитализаций среди взрослого населения [4].

Общим для всех эпидемиологических исследований является вывод о резком росте распространения СН с увеличением возраста больных. Наиболее показательное подтверждение этому можно найти во Фремингемском исследовании: распространенность ХСН на протяжении 30 лет жизни драматически возрастает с 1% в возрасте 50-59 лет до 10% в 80-89 лет. Аналогичная закономерность была выявлена при анализе результатов исследования ЭПОХА. Максимальная распространенность ХСН оказалась в возрасте 70-89 лет. Каждый второй респондент в возрасте 80-89 лет имеет признаки ХСН [3]. Этот феномен составляет главный парадокс ХСН, поскольку плохо увязывается с известными данными об улучшении ситуации с ССЗ вообще и ИБС в частности. Таким образом, начало XXI века ознаменовалось не только ростом числа больных с ХСН, но и значительным преобладанием в популяции пожилых пациентов с этим осложнением.

Постепенное старение европейской популяции служит одной из причин увеличения частоты распространения ХСН. Отмечается неуклонный рост смертности от ХСН во всех возрастных категориях. За весь период наблюдения за пациентами в рамках Фремингемского исследования и Рочестерского проекта не было выявлено сколько-нибудь значимого улучшения ситуации относительно прогноза. По данным ВОЗ рост количества больных ХСН за последние 40 лет составил 500% [1].

Хроническая гиперактивация симпатoadrenalовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (РААС) служит причиной наиболее важных нейрогуморальных сдвигов, приводящих к неуклонному прогрессированию ХСН. На начальных этапах активация САС в ответ на декомпенсацию сердечной деятельности носит компенсаторный характер, обеспечивая кратковременный положительный гемодинамический эффект за счет повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС), сократимости миокарда, вазоконстрикции и увеличения сердечного выброса. В условиях длительной гиперактивации САС этот процесс приобретает неуправляемый характер, т. к. положительные эффекты нивелируются, а начинает прогрессировать гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), ишемия миокарда, аритмии, гибель кардиомиоцитов в результате некроза или апоптоза, развитие гибернации (засыпания) живых кардиомиоцитов. Все эти процессы приводят к ремоделированию сердца и прогрессированию ХСН, увеличивая смертность [5,6].

$\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), вызывая конкурентный и обратимый антагонистический эффект в отношении  $\beta$ -адренергической стимуляции, препятствуют реализации кардиотоксических эффектов катехоламинов, улучшают структурно-функциональное состояние миокарда, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действия, предотвращают дальнейшую нейрогуморальную активацию и ремоделирование сердечно-сосудистой системы, вызывают ресенситацию  $\beta$ -адренергических путей и изменяют экспрессию миокардиальных генов [6,7]. История применения  $\beta$ -АБ в клинической практике начинается с 1964г. В 70-е годы прошлого века их стали применять для лечения стенокардии, появлялись первые селективные  $\beta_1$ -адреноблокаторы. Однако, до 1997г  $\beta$ -АБ считались противопоказанными для лечения ХСН. Однако многочисленные, плацебо-контролируемые исследования по лечению ХСН с использованием  $\beta$ -АБ, проводимые с 1985г, доказали эффективность их применения. Была показана способность  $\beta$ -АБ снижать риск смерти у больных с ХСН.

Наиболее крупные, плацебо-контролируемые исследования по проблеме ХСН: с карведилолом – US Carvedilol HF (US Carvedilol Heart Failure), COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival trial), CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction) – у больных после ИМ; бисопрололом – CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II); метопролола-сукцинатом – MERIT HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) показали, что добавление  $\beta$ -АБ к стандартной терапии приводит к значительному (> 30%) снижению риска смерти от всех причин и от ССЗ, что даже превосходит эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) [12]. Терапия  $\beta$ -АБ снижает частоту госпитализаций, улучшает функциональный класс (ФК) ХСН согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) и замедляет прогрессирование ХСН по сравнению с плацебо (снижение риска смерти от прогрессирования ХСН – от 31% в COPERNICUS до 49% в MERIT HF) [8-11]. Назначение  $\beta$ -АБ достоверно снижает риска ВС; на фоне терапии бисопрололом (CIBIS II), к примеру, оно достигло 44%.

Обнадешивающие результаты были получены у наиболее тяжелых больных. В исследовании COPERNICUS, в котором участвовали > 2 тыс. больных с ХСН III-IV ФК NYHA и фракцией выброса (ФВ)  $\leq 25\%$  (с симптомами ХСН в покое и при минимальной физической нагрузке) назначение карведилола снижало общий риск смерти на 35%. Риск ВС в этом исследовании уменьшался на 67%, причем расхождение кривых смертности происходило уже через 3-4 месяца от начала терапии [13,14].

Несмотря на то, что  $\beta$ -АБ являются препаратами, рекомендованными для лечения ХСН, о чем

указано в европейских и отечественных рекомендациях, удельный вес назначений этих лекарственных средств при ХСН не превышает 37% [15]. Анализ соответствия терапии, применяемой в реальной клинической практике, по отношению к рекомендованной, показывает, что, если ИАПФ используются у 88% больных с ХСН, то  $\beta$ -АБ — только у 58%. Однако доказано, что лишь высокое соответствие практического использования  $\beta$ -АБ рекомендациям, достоверно снижает риск повторных госпитализаций при ХСН [16].

Остается ряд практических вопросов применения  $\beta$ -АБ при ХСН, и особенно остро они встают перед врачами, когда речь заходит о лечении пожилых больных. В пожилом возрасте частота назначения  $\beta$ -АБ еще ниже, чем в других возрастных категориях пациентов, страдающих ХСН. Этому факту можно найти объяснения. Средний возраст пациентов, вошедших в основные клинические исследования  $\beta$ -АБ: BEST (Beta-blocker Evaluation Survival Trial) — буйиндолол, CIBIS-I, CIBIS-II — бисопролол, COPERNICUS — карведилол, MERIT-HF — метопролола сукцинат замедленного высвобождения, US Carvedilol — карведилол, COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial) — карведилол/метопролола сукцинат замедленного высвобождения, колеблется от 58 до 63 лет. Количество больных > 70 лет в них не превышает 17-32% [17-20]. Эпидемиологическое исследование в США показало, что среди пожилых больных с ХСН преобладают пациенты с относительно сохранной функцией ЛЖ: 41% мужчин и 67% женщин имеют нормальную функцию ЛЖ, и только у 29% мужчин и 12% женщин она значительно снижена. Существует закономерность между величиной ФВ ЛЖ и возрастом. У большинства больных с ХСН < 60 лет значительно снижена ФВ ЛЖ, в то время как у пациентов > 70 лет наблюдают сохранную ФВ ЛЖ [21]. Таким образом, результаты, полученных ранее исследований  $\beta$ -АБ, в которые были включены больные ХСН (средний возраст 63 года) с ФВ ЛЖ < 25%, нельзя в полной мере интерполировать на пожилой контингент пациентов. Известно, что пожилой возраст больных с ХСН ассоциируется в сознании клинициста с полиморбидностью, которая является еще одним препятствием широкому использованию  $\beta$ -АБ. Безопасность назначения  $\beta$ -АБ у пациентов, страдающих ХСН в возрасте > 75 лет, становится краеугольным камнем в выборе терапии. Сочетание ХСН с метаболическими нарушениями — дислипидемиями (ДЛП), повышением уровня мочевой кислоты, сахарным диабетом (СД), нарушением функции почек, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) — далеко не полный перечень проблем, с которыми сталкиваются клиницисты при выборе терапии пожилым больным с ХСН.

В связи с этим особый интерес представляет многоцентровое, рандомизированное, плацебо-

контролируемое исследование SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure), результаты которого доказали целесообразность назначения небиволала больным с ХСН в старшей возрастной группе [22]. Опубликованные результаты исследования позволили экспертам Европейского и Российского обществ кардиологов расширить число препаратов, рекомендуемых для лечения ХСН [2].

Небиволол (Небилет®, БЕРЛИН-ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия) относится к новому, третьему поколению  $\beta$ -АБ, которые в отличие от предшественников обладают способностью оказывать сосудорасширяющее действие; можно сказать, что этот препарат имеет множественные механизмы действия. Разработки новых  $\beta$ -АБ шли по двум основным направлениям. С одной стороны, создавались медикаменты, обладающие  $\beta_1$ -селективностью; в 1970-е годы прошлого века были синтезированы первые препараты этой группы — практолол и метопролол. С другой стороны, интерес вызывали лекарственные средства с дополнительными свойствами. В 1979г появился первый  $\beta$ -АБ с сосудорасширяющим эффектом — лабетолол.

Небиволол в экспериментальных исследованиях продемонстрировал самую высокую степень  $\beta_1$ -селективности по сравнению с бисопрололом, метопрололом и карведилолом. Однако наибольший интерес представляет его вазодилатационное действие, которое является результатом высвобождения эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (EDRF), представляющий собой окись азота (NO), образующуюся из L-аргинина с помощью NO-синтетазы. Последние десятилетия значительно обогатили представления о механизмах развития сосудистой патологии, являющихся причиной прогрессирования сердечно-сосудистого континуума, финалом которого служит ХСН. Нарушение синтеза NO — одна из основных причин дисфункции эндотелия, а, следовательно, один из пусковых механизмов этого процесса. Для небиволала доказан эффект не только периферической вазодилатации, но также влияние на ремоделирование сосудов [23-26]. Возможность медикаментозной коррекции нарушений функции эндотелия — одна из основных задач современной кардиологии. Препараты, стимулирующие высвобождение и синтез NO, заслуживают особого внимания, и от них исследователи вправе ожидать дополнительные преимущества в борьбе с осложнениями ССЗ. К таким препаратам относится небиволол.

Несмотря на большой интерес научной медицинской общественности к эффектам небиволала у больных с ХСН, о чем свидетельствуют многочисленные исследования, публикуемые в отечественных и зарубежных источниках, неоспоримой доказательной базой обладает лишь исследование SENIORS [18].

**Таблица 1**

Основные характеристики больных из исследования SENIORS

	Небиволол	Плацебо
Возраст (лет)	76,1	76,1
Мужчины (n, %)	657 (61,6)	686 (64,7)
ФВ ЛЖ $\leq$ 35% (n, %)	683 (64,3)	686 (64,8)
ФВ ЛЖ (ср.%)	36,0	36,0
ФК NYHA (n, %)		
I	32 (3,0)	29 (2,7)
II	603 (56,5)	597 (56,3)
III	413 (38,7)	411 (38,3)
IV	19 (1,8)	24 (2,3)

В исследование были включены 2128 больных >70 лет (средний возраст 76,1) с диагнозом ХСН (у 76% ишемической этиологии); оно продолжалось 40 месяцев и в отличие от других крупных исследований  $\beta$ -АБ включало больных и без выраженной сократительной дисфункции ЛЖ (36% больных имели ФВ ЛЖ > 35%). Большинство пациентов принадлежало ко II (56%) и III (38%) ФК ХСН, IV ФК соответствовали лишь 1,8% больных (таблица 1) Невиволол использовали в целевой дозе 10 мг/сут. Цель исследования – оценить эффективность применения высокоселективного  $\beta_1$ -АБ с вазодилатирующими свойствами небиволола у больных с ХСН > 70 лет вне зависимости от ФВ ЛЖ.

Средний возраст больных, включенных в исследование SENIORS, 76 лет; более трети пациентов имели ФВ ЛЖ > 35%. Таким образом, этот контингент пациентов в значительной степени отражает популяционные закономерности и этим отличается от исследований, проводимых ранее. По результатам SENIORS риск смерти от всех причин и госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам (комбинированная первичная конечная точка) в группе небиволола снижался по сравнению с группой плацебо на 14% ( $p=0,039$ ), причем кривые накопления неблагоприятных исходов начали расходиться уже через 6 месяцев от начала лечения. Комбинированная конечная точка смертности от ССЗ или госпитализаций по поводу ССЗ (время дожития до события) снизилась на 16%. Эффект небиволола не зависел от ФВ ЛЖ > или < 35%. Несколько лучшие результаты были отмечены у женщин и у больных в возрасте 70-75 лет. При анализе результатов SENIORS в сравнении с предшествующими исследованиями  $\beta$ -АБ, в которых участвовали более молодые больные и не входили пациенты с более высокой ФВ ЛЖ, была выделена подгруппа больных, соответствующих этим исследованиям – 342 пациента < 75 лет и ФВ ЛЖ < 35%. При сопоставлении этой подгруппы с аналогичными больными в исследовании MERIT-HF была получена полная сопоставимость по первичной (смертности от всех причин) и комбинированной (смертности от всех причин и госпитализаций по поводу ССЗ) точкам [18].

В исследовании SENIORS выявлено достоверное снижение риска ВС на 38% ( $p=0,014$ ) [2].

Сопоставление результатов исследования SENIORS по снижению риска смертности от всех причин (на 38%) с аналогичными показателями предшествующих исследований демонстрирует некоторые преимущества, полученные при длительном применении небиволола (таблица 2) [17-20].

Таким образом, помимо возможности применения небиволола для лечения ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ, исследование доказало, что пожилой возраст не должен рассматриваться как противопоказание к назначению  $\beta$ -АБ.

Еще одной существенной проблемой в лечении ХСН служит назначение в реальной клинической практике доз препаратов, которые заведомо ниже рекомендованных целевых доз. Если при применении ИАПФ суточные дозы значительно приближены к целевым (каптоприл – 57,6 мг/сут., энанлаприл – 14,3 мг/сут., лизиноприл – 12,3 мг/сут.) и принимают их 76,8%, 71,5% и 61,5% больных, соответственно, то при использовании  $\beta$ -АБ картина совершенно другая: бисопролол в дозе 4,7 мг/сут., метопролол – 74,9 мг/сут. и карведилол – 17,6 мг/сут. используют 47%, 37,5% и 35,2% больных, соответственно [15]. От достижения целевых доз лекарственных препаратов зависит получение максимально возможного эффекта их применения, что влечет за собой соответствующее снижение риска смертности и госпитализаций из-за ССЗ. Было показано, что риск летальности снижался в 3 раза у больных, принимавших карведилол в дозе 25 мг/сут. по сравнению с пациентами, использовавшими этот препарат в дозе 6,25 мг/сут. Аналогичная закономерность прослеживается при оценке риска частоты госпитализаций из-за ССЗ [7].

В предшествующих исследованиях  $\beta$ -АБ далеко не все больные достигли целевых доз применяемых препаратов. В исследованиях CIBIS II целевой дозы бисопролола 10 мг/сут. достигли только 42% больных, в MERIT-HF – целевой дозы 200 мг/сут. метопролола – 64%, в COPERNICUS – целевой дозы карведилола 25 мг/сут. – 65%. В исследовании SENIORS целевая доза небиволола 10 мг/сут. была достигнута у 68% участвующих в нем больных [17-20].

Переносимость лекарственного препарата характеризуют причины, приведшие к выбыванию пациентов из исследования. Побочные эффекты небиволола наблюдались у 1,2% больных по сравнению с 1,3% – в группе плацебо. Преждевременно окончили исследование в связи с непереносимостью минимальной дозы 0,8% пациентов, принимавших небиволол и 2,2% больных группы плацебо. Приведенные выше показатели свидетельствуют о хорошей переносимости небиволола больными с ХСН пожилого возраста в исследовании SENIORS, что позволило большому количеству пациентов достичь целевых

Таблица 2

Риск смерти от всех причин в исследовании SENIORS при сопоставлении с результатами предшествующих исследований		
Результаты исследований	Отношение рисков	Снижение риска
SENIORS	0,62	38%
CIBIS II	0,66	34%
MERIT-HF	0,66	34%
COPERNICUS	0,65	35%

суточных доз небиволола – 10 мг/сут. Это привело к снижению риска смерти от всех причин и госпитализации из-за ССЗ на 27% ( $p < 0,001$ , отношение рисков 0,73), а риск сердечно-сосудистой смертности снизился на 29% ( $p < 0,020$ , отношение рисков 0,73) по сравнению с группой плацебо.

Согласно результатам эпидемиологического исследования EurHeart Failure Survey у больных с ХСН очень часто наблюдается сопутствующая патология; АГ – у 60% больных, ИБС – у 60-70%, хроническая почечная недостаточность (ХПН) – у 10-30%, ДЛП – у 25%, СД – у 25%, ХОБЛ – у 25% [27]. В исследовании SENIORS спектр сопутствующей патологии у больных с ХСН практически отражает таковой в реальной популяции (таблица 3) [28].

Известно, что состояние функции почек – один из важных предикторов летальности у больных с ХСН. Прогрессирование нарушения функции почек у пациентов с ХСН также в значительной степени определяется нарастающим дисфункцией эндотелия, активацией РААС и САС. Однако модулирующий эффект ИАПФ и  $\beta$ -АБ, позволяющий восстановить нейрогуморальный гомеостаз, улучшающий функциональное состояние эндотелия сосудов, может быть значительно усилен активацией функции NO-зависимой вазодилатации. Небиволол, восстанавливая дисбаланс NO, способен более эффективно восстанавливать функции эндотелия. Эти теоретические предположения были проверены в экспериментальных исследованиях, которые показали, что применение небиволола приводит к расширению почечной артерии [29]. Эти экспериментальные данные нашли подтверждение при анализе результатов исследования SENIORS. Наибольший

## Литература

1. Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. Москва «ГЭОТАР-Медиа» 2006.
2. Лопатин Ю.М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности 2005г: новые позиции  $\beta$ -адреноблокаторов. *Con med* 2005; 7(11): 926-31.
3. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. *Серд недостат* 2006; 7(3): 112-5.
4. Parameshwar J, Pool-Wilson PA, Sutton GC. Heart failure in a

Таблица 3

Частота сопутствующей патологии у больных с ХСН в исследовании SENIORS (%)		
Сопутствующая патология	Группа небиволола	Группа плацебо
Предшествующий анамнез ИБС	69%	68%
АГ	61%	62%
Фибрилляция предсердий	34%	35,5%
СД	26%	25,3%
ДЛП	46%	46%
Повышение креатинина	35,1%	35%

эффект небиволола по сравнению с плацебо на первичные точки (смертность от всех причин и госпитализации из-за ССЗ) обнаружен у больных с почечной фильтрацией  $< 50$  мл/мин. Среди пациентов со сниженной функцией почек наибольшие преимущества по первичным точкам получили больные с почечной фильтрацией  $< 35$  мл/мин [30].

О хорошей переносимости пожилыми больными терапии небивололом свидетельствует не только большой процент пациентов, достигших целевых доз препарата, но и низкая частота развития побочных эффектов. В группе больных, лечившихся небивололом, побочные эффекты послужили причиной выбывания из исследования лишь у 1,2% пациентов, тогда как в группе, принимавших плацебо, этот показатель составил 1,3% [30].

Таким образом, анализ результатов исследования SENIORS позволил ответить на ряд актуальных вопросов практического кардиолога. Возраст больных  $> 70$  лет, страдающих ХСН, не является противопоказанием для назначения  $\beta$ -АБ, в частности небиволола. Рекомендации по использованию этого препарата значительно расширены и не зависят от ФВ ЛЖ. Такие сопутствующие патологии, как СД и ХПН не служат противопоказаниями к назначению небиволола, более того, наличие у препарата свойства NO-зависимой вазодилатации улучшает почечную фильтрацию у этой категории пациентов. Хорошая переносимость препарата позволяет у большинства больных достичь целевой дозы (10 мг/сут.), что обеспечивает дополнительный эффект снижения риска сердечно-сосудистых катастроф.

district general hospital. *J Roy Coll Phys Lond* 1992; 26: 139-42.

5. Лопатин Ю.М. Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции. *Серд недостат* 2003; 4(2): 105-6.
6. Скворцов А.А., Мареев В.Ю. Бета-блокаторы при хронической сердечной недостаточности: какой тип бета-адренергической блокады предпочесть? *Con med* 2001; 3(2): 79-82.
7. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.

8. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9266): 1385-90.
9. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9-13.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001-7.
11. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS) Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *NEJM* 2001; 344(22): 1651-8.
12. Преображенский Д.В., Павлова А.В., Тарыкина Е.В. и др. Ингибиторы нейрогуморальных систем в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. *Cons med* 2005; 7(11): 929-35.
13. Рылова А.К., Розанов А.В. Терапия β-блокаторами в специальных группах пациентов, страдающих ХСН (обзор результатов анализа в подгруппах исследований CIBIS II, COMET, COPERNICUS и MERIT HF). *Сердце* 2003; 2(4): 193-6.
14. Patrianakos AP, Parthenakis FI, Mavrikis HE, et al. Effects of Nebivolol on left ventricular function and exercise capacity in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. A randomised placebo-controlled study. *Hell J Cardiol* 2005; 46(3): 199-207.
15. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The Study Group of Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology, The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J* 2003; 24(5): 464-74.
16. Komajda M, Lapuerta, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: the MAHLER survey. *Eur Heart J* 2005; 26(16): 1653-9.
17. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9-13.
18. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. on behalf of the SENIORS Investigators Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25.
19. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353(9169): 2001-7.
20. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group (COPERNICUS) Effect of Carvedilol on Survival in Severe Chronic Heart Failure. *NEJM* 2001; 344(22): 1651-8.
21. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥65 years of age. *Am J Card* 2001; 87(4): 413-9.
22. Coats AJS. Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. ESC Congress 2004, Munich. Официальный сайт Европейского общества кардиологов. [www.escardio.org](http://www.escardio.org).
23. Altwegg LA, d'Uscio LV, Barandier C, et al. Nebivolol Induces NO-Mediated Relaxations of Rat Small Mesenteric But Not of Large Elastic Arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(3): 316-20.
24. Andre DE, Arnet U, Yang Z, Luscher TF. Nebivolol Inhibits Human Aortic Smooth Muscle Cell Growth: Effects on Cell Cycle Regulatory Proteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(6): 845 – 8.
25. Brehm BR, Bertsch D, von Fallois J, Wolf SC. Beta-blockers of the third generation inhibit endothelin-1 liberation, mRNA production and proliferation of human coronary smooth muscle and endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 36(5 Suppl 1): 401-3.
26. Brehm BR, Wolf SC, Bertsch D, et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2): 430-9.
27. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, et al. Differences between patients with a preserved and depressed left ventricular function: a report from EuroHeart Failure Survey; *Eur Heart J* 2004; 25(14): 1214-20.
28. Coats AJS. Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. ESC Congress 2004, Munich. Официальный сайт Европейского общества кардиологов. [www.escardio.org](http://www.escardio.org)
29. Georgescu A, Pluteanu F, Flonta M-L, et al. The cellular mechanisms involved in the vasodilator effect of nebivolol on the renal artery. *Eur J Pharmacol* 2005; 508: 159-66.
30. Ghio S, Magrini G, Serio A, et al. on behalf of the SENIORS investigators Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27(5): 562-8.

Поступила 13/03-2007

---

## Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употреблением алкоголя и уровнем образования

В.В. Константинов, С.А. Шальнова, С.В. Киреев, Т.Н. Тимофеева, Д.Б. Шестов, А.В. Капустина, Ю.А. Баланова, И.Н. Лельчук, А.Д. Деев

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

## Associations of mortality relative risk, smoking status, alcohol intake, and educational level in women

V.V. Konstantinov, S.A. Shalnova, S.V. Kireev, T.N. Timofeeva, D.B. Shestov, A.V. Kapustina, Yu.A. Balanova, I.N. Lel'chuk, A.D. Deev

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

---

Статья посвящена оценке относительного риска (ОР) смерти от ишемической болезни сердца (ИБС), мозгового инсульта (МИ), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в целом и общей смертности (ОС) у женщин в связи с курением, употреблением алкоголя и уровнем образования. Установлено, что среди бросивших курить и курящих ОР смертности достоверно выше; величина ОР, связанного с курением женщин, носит дозозависимый характер. ОР смертности от ССЗ, ИБС и ОС снижался среди женщин редко и мало употреблявших алкоголь. Однако у лиц, умеренно употреблявших алкоголь, величина ОР возрастала, сравниваясь по величине с группами часто и много употреблявших алкоголь. ОР смертности от ССЗ и других заболеваний у женщин имел обратную зависимость от статуса образования: при высоком уровне образования величина ОР смерти была существенно ниже, чем у лиц со средним и более низким уровнем образования.

**Ключевые слова:** относительный риск смерти, женщины, сердечно-сосудистые заболевания, алкоголь, курение, уровень образования.

The authors assess relative risk (RR) of coronary heart disease (CHD), stroke (S), cardiovascular disease (CVD), and total mortality, according to smoking status, alcohol intake, and educational level in women. In ex-smokers and current smokers, mortality RR was significantly and dose-dependently increased. In occasional and low-dose drinkers, RR of CVD, CHD, and total mortality was reduced. At the same time, in moderate drinkers, RR was similar to that in frequent and high-dose drinkers. Mortality RR was inversely linked to educational level: in highly educated women, RR was substantially lower than in participants with lower educational levels.

**Key words:** Mortality relative risk, women, cardiovascular disease, alcohol, smoking, educational level.

---

Большинство эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что поведенческие характеристики (курение, злоупотребление алкоголем) неблагоприятно влияют на заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых (ССЗ) и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1,2]. Это позволило рассматривать их в качестве универсальных факторов риска (ФР) этих заболеваний, наносящих значительный экономический ущерб об-

ществу [3,4]. Материалы некоторых экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что небольшие или умеренные дозы алкоголя могут замедлять развитие атеросклероза и, соответственно, уменьшать частоту распространения ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения [5,6]. Многолетнее проспективное наблюдение за когортой мужчин 40-59 лет Москвы и Санкт-Петербурга показало, что относи-

тельный риск (ОР) смерти от ССЗ и общей смертности (ОС) наиболее низок среди умеренно потребляющих алкоголь (68-168г чистого этанола в неделю или 12-24 г/сут). Среди мужчин, не употреблявших и много употреблявших алкоголь, наблюдались более высокие уровни смертности [5,7].

Цель настоящего исследования – изучить уровни ОР смертности от ИБС, мозгового инсульта (МИ), ССЗ в целом и ОС среди когорты из женского населения Москвы и Санкт-Петербурга в связи со статусами курения, потребления алкоголя и образования.

## Материал и методы

В исследовании, проведенном по совместной программе сотрудничества с липидными клиниками США «Распространенность дислипотеидемий и их связь с ишемической болезнью сердца», использованы материалы обследования случайных представительных выборок Москвы и Санкт-Петербурга. Оно включало одномоментное исследование с последующим проспективным наблюдением за жизненным статусом обследованных когорты с регистрацией причин смерти согласно общему протоколу [8-10]. В исследование также включены материалы обследования 4 случайных выборок из женского населения бывшего Октябрьского района г. Москвы по международной программе MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease).

Протокол исследования содержал информацию о стандартных социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, измерении артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечно-сосудистом анамнезе, антропометрии и электрокардиографии (ЭКГ) в покое в 12 стандартных отведениях; он подробно описан ранее [11,12].

Проанализированы данные 5560 женщин в возрасте 20-69 лет и старше. Время наблюдения составило максимум 22 года (в среднем 16 лет) для женщин.

При статистической обработке данных использована система статистического анализа и извлечения информации SAS [13]. Применяли как стандартные методы описательной статистики: вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик и т.д., так и известные критерии значимости –  $\chi^2$ , критерий t-Стьюдента, критерий F-Фишера. Использовали методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ); программу PROC PHREG – для оценки ОР смертности от указанной причины, причем по каждой переменной выбирали референсное состояние, при котором риск принимался за 1,0. Оценка ОР с доверительным интервалом (ДИ) представлена в таблицах 1, 2, 3. Для определения значимости вклада того или иного признака в целом в модели риска использовали критерий  $\chi^2$  (разницу статистики Вальда (Wall) до включения признака в модель и после его исключения).

По статусу образования умершие женщины делились на лиц с образованием ниже среднего, средним и высшим. Количество употреблявшегося алкоголя рассчитывалось по содержанию чистого этанола в 100г алкогольных напитков: пиво 5% · 0,8 = 4,0г; сухое вино 11% · 0,8 = 9,0; крепленое вино 15% · 0,8 = 12,0; водка, коньяк 40% · 0,8 = 32,0 г этанола [9].

Умершие женщины по алкогольному статусу (АС) были распределены на 5 групп: I – не употреблявшие алкоголь в течение последнего года; II – не употреблявшие алкоголь в течение последней недели; III – мало употреблявшие алкоголь в течение недели (не более 42 г чистого этанола); IV – умеренно употреблявшие алкоголь в неделю (42-84 г чистого этанола); V – много употреблявшие алкоголь (> 84 г) в течение недели.

По статусу курения умершие распределялись на: никогда не куривших, бросивших курить, мало куривших ( $\leq 5$  сигарет/сут.), умеренно куривших ( $\leq 10$  сигарет/сут.) и много куривших (> 10 сигарет/сут.).

Сбор информации об умерших женщинах осуществляли по протоколу постоянно действующего регистра смертности следующим образом. Ежегодно с 1 марта по 1 июня в Центральном адресном бюро по запросу проверяли место жительства и уточняли жизненный статус наблюдаемых женщин. Таким путем ежегодно получали точную информацию о месте жительства каждого лица на 31 декабря предыдущего года; а к 1 июня информацию об умерших.

## Результаты

В таблице 1 представлены данные о смертности от ИБС, МИ, ССЗ и ОС у женщин в связи со статусом курения. ОР смертности среди женщин никогда не куривших принимали за 1,0. Из результатов анализа следует, что ОР смертности от ИБС увеличивался в связи с интенсивностью курения: от 1,39-1,67 среди женщин, бросивших курить и мало куривших ( $p > 0,05$ ), до 2,15 доверительный интервал (ДИ) 1,057 ÷ 4,392 и 2,33 ДИ 1,266 ÷ 4,279 – среди умеренно и много куривших ( $p < 0,01$ ). Для смертности от МИ ОР смертности также возрастал с увеличением интенсивности курения, однако значимые различия в зависимости от статуса курения отсутствовали ( $p > 0,05$ ). Для смертности от ССЗ уровень ОР увеличивался достоверно ( $p < 0,01$ ) среди бросивших курить – 1,48 (ДИ 1,088 ÷ 2,017) и на уровне тенденции ( $p = 0,1$ ) – среди мало куривших 1,39 (ДИ 0,839 ÷ 2,293). Среди умеренно и много куривших ОР смертности от ССЗ был достоверно выше референсных критериев: 1,83 (ДИ 1,06 ÷ 3,13) и 1,80 (ДИ 1,10 ÷ 2,93) соответственно ( $p < 0,05$  –  $< 0,01$ ). ОР ОС также линейно возрастал в связи со статусом курения: от 1,25 (ДИ 0,998 ÷ 1,562) и 1,44 (ДИ 1,048 ÷ 1,986), соответственно, для женщин, бросивших курить ( $p < 0,05$ ) и мало куривших ( $p < 0,01$ ) до 1,86 (ДИ 1,309 ÷ 2,635) и 1,72 (ДИ 1,244 ÷ 2,387) среди женщин, умеренно ( $p < 0,001$ ) и много куривших ( $p < 0,001$ ). Следовательно, ОР смертности от ИБС и ССЗ среди женщин, бросивших курить, сохраняется на 39-44% выше, чем среди женщин, никогда не куривших. Более высокий ОР смертности от ИБС наблюдался среди женщин, умеренно и много куривших: 2,39 (ДИ 1,22 ÷ 4,49) и 2,33 (ДИ 1,27 ÷ 4,28) соответственно ( $p < 0,01$ - $0,001$ ), в то время как ОР смертности от ССЗ в целом был несколько ниже – 1,8.

В таблице 2 представлен ОР смертности от ИБС, МИ, ССЗ и ОС среди женщин в связи со статусом по-

Относительный риск смертности у женщин от ИБС, ССЗ и ОС в связи со статусом курения

Факторы: значения	β-коэфф.	χ <sup>2</sup>	ОР	95% ДИ		p
				min	max	
<b>ИБС</b>						
Никогда не курили			1,0			
Бросили курить	0,328	2,134	1,39	0,894	2,156	0,11
Мало курили	0,545	2,795	1,67	0,879	3,166	0,09
Умеренно курили	0,767	4,462	2,15	1,057	4,392	< 0,01
Много курили	0,889	8,157	2,33	1,266	4,279	< 0,001
<b>МИ</b>						
Никогда не курили			1,0			
Бросили курить	0,250	0,851	1,28	0,755	2,185	0,35
Мало курили	0,321	0,587	1,38	0,606	3,135	0,44
Умеренно курили	0,577	1,594	1,78	0,727	4,369	0,21
Много курили	0,104	0,042	1,11	0,410	3,003	0,83
<b>ССЗ</b>						
Никогда не курили			1,0			
Бросили курить	0,392	6,223	1,48	1,088	2,017	< 0,01
Мало курили	0,327	1627	1,39	0,839	2,293	0,1
Умеренно курили	0,554	3,815	1,74	0,998	3,034	< 0,05
Много курили	0,609	6,004	1,840	1,130	2,995	< 0,01
<b>ОС</b>						
Никогда не курили			1,0			
Бросили курить	0,222	3,762	1,25	0,998	1,562	< 0,05
Мало курили	0,366	5,059	1,44	1,048	1,986	< 0,01
Умеренно курили	0,619	12,028	1,86	1,309	2,635	< 0,001
Много курили	0,544	10,703	1,72	1,244	2,387	< 0,001

ребления алкоголя. При его оценке ОР у женщин, не употреблявших алкоголь, принимали за 1,0. ОР смертности от ИБС среди женщин, иногда употреблявших алкоголь, был достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже, чем у не употреблявших – 0,704 (ДИ 0,535 ÷ 0,926). Еще более низкий ОР смертности от ИБС ( $p < 0,001$ ) был у мало употреблявших алкоголь – 0,467 (ДИ 0,304 ÷ 0,718). В группе умеренно употреблявших алкоголь, ОР несколько возрастал по сравнению с мало употреблявшими алкоголь – 0,591 (ДИ 0,216 ÷ 1,618). Среди женщин, много употреблявших алкоголь, ОР смертности от ИБС возрастал в 2,1 раза – 2,157 (ДИ 0,785 ÷ 5,926). Отсутствие значимой разницы, возможно, связано с малым количеством лиц, много употреблявших алкоголь.

ОР смертности от МИ среди женщин, иногда употреблявших алкоголь, был близок к 1,0 ( $p > 0,05$ ). Среди мало употреблявших алкоголь, ОР смерти от МИ был на 19% меньше 1, но разница была статистически незначимой. Среди умеренно употреблявших алкоголь ОР смертности был  $> 1$ : 1,39 (ДИ 0,553 ÷ 3,537), а среди много употреблявших алкоголь, ОР смертности от МИ возрастал в 2 раза – 2,02 (ДИ 0,486 ÷ 8,362), но разница была незначимой, что, очевидно, связано с малым количеством женщин, много употребляющих алкоголь.

Касаясь ОР смертности от ССЗ, следует отметить, что среди женщин, иногда употреблявших алкоголь, он был существенно ( $p < 0,05$ )  $> 1$ : 0,83 (ДИ

0,678 ÷ 1,011). Среди мало употреблявших алкоголь ОР смертности от ССЗ достоверно ( $p < 0,0001$ ) понижался еще больше: 0,54 (ДИ 0,398 ÷ 0,735). Однако среди женщин, умеренно употреблявших алкоголь, он постепенно возрастал по отношению к мало употреблявшим алкоголь: 0,84 (ДИ 0,440 ÷ 1,592). ОР ОС у женщин, иногда употреблявших алкоголь, также был  $< 1$ : 0,89 (ДИ 0,777 ÷ 1,028). Наиболее низкий ОР ОС определялся в группе женщин, мало употреблявших алкоголь – 0,73 (ДИ 0,605 ÷ 0,885);  $p < 0,001$ . Среди, умеренно употреблявших алкоголь, ОР снова повышался до уровня иногда употреблявших алкоголь – 0,89 (ДИ 0,596 ÷ 1,338), а в группе много употреблявших алкоголь ОР ОС составил 1,55 (ДИ 0,890 ÷ 2,718). В целом кривые ОР ОС среди женщин, в т.ч. смертности от ССЗ и ИБС, имели «J»-образную зависимость между потреблением алкоголя и смертностью.

В таблице 3 представлены данные, характеризующие ОР смертности от ИБС, ССЗ и в целом ОС среди женщин в связи с уровнем образования. Риск смерти от указанных выше заболеваний среди лиц с образованием ниже среднего принимали за 1. Оказалось, что ОР смертности имел обратную зависимость со статусом образования: он был несколько ниже среди женщин со средним образованием для смертности от ИБС, МИ и ССЗ, а для ОС – существенно ниже, чем у лиц с более низким уровнем образования ( $p < 0,02$ ). Среди женщин с высшим образованием ОР

Таблица 2

Относительный риск смертности от ИБС, МИ, ССЗ и ОС среди женщин в связи со статусом употребления алкоголя

Алкогольный статус	$\beta$ -коэф.	$\chi^2$	ОР	ДИ (min-max)	p
<b>ИБС</b>					
Не употребляли			1,0		
Иногда употребляли	-0,350	6,291	0,704	0,535-0,926	< 0,01
Мало употребляли	-0,762	12,013	0,467	0,304-0,718	< 0,001
Умеренно употребляли	-0,525	1,046	0,591	0,216-1,618	0,30
Много употребляли	0,768	2,220	2,157	0,785-5,926	0,14
<b>МИ</b>					
Не употребляли			1,0		
Иногда употребляли	0,038	0,046	1,04	0,735-1,468	0,83
Мало употребляли	-0,209	0,721	0,81	0,501-1,314	0,39
Умеренно употребляли	0,336	0,503	1,39	0,553-3,537	0,48
Много употребляли	0,701	0,934	2,02	0,486-8,362	0,33
<b>ССЗ</b>					
Не употребляли			1,0		
Иногда употребляли	-0,189	3,440	0,83	0,678-1,011	< 0,05
Мало употребляли	-0,615	15,404	0,54	0,398-0,735	< 0,001
Умеренно употребляли	-0,178	0,294	0,84	0,440-1,592	0,58
Много употребляли	0,600	2,055	1,82	0,802-4,414	0,15
<b>ОС</b>					
Не употребляли			1,0		
Иногда употребляли	-0,112	2,485	0,89	0,777-1,028	0,11
Мало употребляли	-0,312	10,392	0,73	0,605-0,885	< 0,001
Умеренно употребляли	-0,113	0,300	0,89	0,596-1,338	0,58
Много употребляли	0,442	2,404	1,55	0,890-2,718	0,12

смертности от ИБС, МИ, ССЗ и ОС был еще на 40-50% ниже, чем у женщин с образованием ниже среднего и на 20-40% ниже, чем со средним образованием ( $p < 0,001 - 0,0001$ ).

### Обсуждение

В настоящем исследовании ОР смертности в связи с курением линейно увеличивался как среди бросивших курить, так и среди куривших. Неблагоприятное действие курения носит дозозависимый характер: чем больше женщины выкуривали сигарет, тем выше был ОР смертности от ИБС, ССЗ и ОС. Аналогичные результаты были получены и в других популяционных исследованиях [14]. Материалы клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что курение ускоряет развитие атеросклероза за счет понижения в крови концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), повышения уровня общего ХС (ОХС), триглицеридов (ТГ), концентрации фибриногена, агрегации тромбоцитов, гемоглобина, прокоагулянтов (факторов VII и X) и понижения концентрации антитромбина III [15,16]. Курение вызывает спазм периферических сосудов, повышает давление в легочной артерии и ухудшает диастолическую функцию правого желудочка сердца, а также ухудшает функцию эндотелия коронарных сосудов сердца [17,18]. Все сказанное выше увеличивает риск заболеваемости и смерти от инфаркта миокарда (ИМ) и других осложнений, связанных с неблагоприятным влиянием курения на развитие

атеросклероза [18]. Установлено, что при курении сигарет у женщин ОР развития ИМ выше, чем у мужчин. В Италии при обследовании выборки, состоящей из 863 женщин и 976 мужчин, установлено, что при выкуривании < 15 сигарет/сут. ОР ИМ у женщин и мужчин составил 2,4 и 2,1 соответственно; при выкуривании 15 – 24 сигарет – 5,6 и 3,2 соответственно, а при выкуривании > 25 сигарет – 9,8 и 5,4 соответственно [19]. Аналогичные данные были получены в Норвегии при обследовании когорты из 24535 женщин и 44290 мужчин [20].

Курение для женского населения России, как и других стран, является одним из ведущих ФР, неблагоприятно влияющим на эпидемиологическую ситуацию, связанную с ССЗ и другими ХНИЗ в стране [21]. По материалам настоящего исследования ОР смертности от ИБС у женщин, умеренно и много выкуривавших сигарет составил 2,15 и 2,33 соответственно. По результатам многоцентрового исследования «INTERHEART study» (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries) с включением материалов, полученных из 52 стран, установлено, что ОР развития острого ИМ (ОИМ) у курящих составил в 2,87 раза больше, чем у некурящих. Связь прослеживалась как у мужчин, так и у женщин, пожилых и молодых во всех центрах [22].

Что касается потребления алкоголя, то результаты исследования свидетельствуют о наличии тенденции к понижению ОР смерти от ССЗ и ОС у женщин,

Относительный риск смертности у женщин от ИБС, ССЗ и ОС в связи со статусом образования

Факторы: образование	$\beta$ -коэфф.	$\chi^2$	ОР	95% ДИ		p
				min	max	
<b>ИБС</b>						
Ниже среднего			1,0			
Среднее	-0,026	0,034	0,975	0,742	1,281	0,85
Высшее	-0,756	15,704	0,469	0,323	0,682	< 0,001
<b>МИ</b>						
Ниже среднего			1,0			
Среднее	-0,266	2,350	0,766	0,545	1,077	0,12
Высшее	-0,571	7,549	0,565	0,375	0,849	< 0,001
<b>ССЗ</b>						
Ниже среднего			1,0			
Среднее	-0,066	0,419	0,936	0,766	1,143	0,52
Высшее	-0,601	21,224	0,548	0,424	0,708	< 0,001
<b>ОС</b>						
Ниже среднего			1,0			
Среднее	-0,155	4,874	0,857	0,747	0,983	< 0,02
Высшее	-0,489	34,866	0,613	0,521	0,721	< 0,001

мало и много потреблявших алкоголь. Статистически значимая разница отсутствовала, что, по-видимому, связано с небольшим количеством женщин, много употреблявших алкоголь. Результаты настоящего исследования согласуются с данными других авторов [22,23]. В Великобритании при 10-летнем проспективном наблюдении за когортой из 14077 женщин в возрасте 30-64 лет установлено, что потребление малых доз алкоголя (до 7 унций) снижало смертность от ИМ и ИБС, тогда как потребление средних и больших доз (8-22 и больше) способствовало увеличению смертности от МИ и рака молочной железы: ОР при употреблении малых доз составил 0,79, больших — 1,68 [24]. Благоприятное влияние малых доз алкоголя по мнению авторов связано с повышением в крови концентрации ХС ЛВП, понижением ОХС, агрегации тромбоцитов, активации фибринолиза [25-27]. Исследование, касающееся потребления алкоголя мужчинами Москвы и Санкт-Петербурга, за 15-летний период наблюдения показало, что у мужчин наиболее низкий ОР смертности от ИБС наблюдался при употреблении умеренных доз алкоголя (84-168 г/неделю), тогда как в настоящем исследовании наиболее низкий ОР смерти у женщин был при употреблении малых доз — не более 42 г/неделю [5,7]. Следовательно, у женщин толерантность к алкоголю более низкая, чем у мужчин.

Материалы проведенного исследования свидетельствуют о наличии обратной связи между ОР

смертности от ИБС, ССЗ и ОС и статусом образования женщин: чем ниже уровень образования, тем выше ОР смертности. Аналогичные данные были получены в других популяционных исследованиях в России и за рубежом [27-29]. Большинство авторов констатируют, что образ жизни женщин с более низким образовательным цензом, часто ассоциируется с неблагоприятными поведенческими характеристиками: курением, употреблением алкоголя и др. [27,30].

### Выводы

ОР ОС, а также смерти от ИБС и ССЗ в целом у женщин возрастает в связи со статусом курения: минимальный он среди некуривших, максимальный — среди умеренно и много куривших.

Величина ОР ОС, а также смерти от ИБС, МИ и ССЗ в связи с употреблением алкоголя снижалась в группе иногда и, особенно, мало употреблявших алкоголь. У женщин, умеренно употреблявших алкоголь, ОР несколько возрастал по отношению к мало употреблявших, достигая максимального уровня в группе много употреблявших алкоголь.

Величина ОР ОС, а также смертности от ИБС, МИ и ССЗ имела обратную зависимость от статуса образования. Низкий уровень образования у женщин ассоциируется с более высокой смертностью по сравнению с женщинами со средним и высшим уровнем образования.

## Литература

1. Чазов Е.И. Итоги, задачи и перспективы развития кардиологии и кардиологической службы. Сов здравоохран 1982; 5: 3-10.
2. Оганов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Медицина 2003; 2: 10-5.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования национальной представительной выборки населения. Проф забол укреп здр 1998; 3: 9-12.
4. Bottiger L. Alcohol and Diseases. Acta Med Scand 1988; 223: 97-9.
5. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Деев А.Д. и др. Связь потребления алкоголя с факторами риска и смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения. Кардиология 1998; 2: 29-36.
6. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB. Alcohol use and cardiovascular disease: The Kaiser-Permanente experience. Circulation 1981; 64(Suppl 3): 32-41.
7. Janszky I, Ljung R, Hallqvist J, et al. Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden – Moderate prior alcohol consumption is associated with a more favourable long-term mortality after a first AMI, the SHEEP study. Всемирный конгресс кардиологов, Барселона-2006.
8. Совместное исследование СССР – США по распространенности дислипидемий и ишемической болезни сердца в советской и американской популяции. Тер архив 1977; 4: 26-37.
9. Lipid Research Clinics Program. Manual of Laboratory Operations. Washington D.C. DHEW Publication N (NIH) 1974; 1: 75-628.
10. The Coronary Primary Prevention Trial. Design and Implementation. The Lipid Research Clinics Program. J Chron Dis 1979; 32: 609-31.
11. Константинов В.В., Жуковский Г.С., Тимофеева Т.Н. и др. Ишемическая болезнь сердца, факторы риска и смертность среди мужского населения в связи с уровнем образования. Кардиология 1996; 1: 37-41.
12. Шальнова С.А., Деев А.Д., Шестов Д.Б. и др. Прогностическая оценка эпидемиологических характеристик ишемической болезни сердца. Кардиология 1997; 9: 49-54.
13. SAS/STAT Users Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1,2.SAS Institute Inc Cary NC USA 1990.
14. Willett WC, Green A, Stampfer MJ, et al. Relative and absolute excess risk of Coronary Heart disease among women who smoke cigarettes. N Engl J 1991; 122: 438-47.
15. Howard G, Wagenknecht LE, Bruke GL, et al. Smoking and Progression of Atherosclerosis. JAMA 1998; 279: 119-24.
16. Lip GY, Blann AD, Jones AF, et al. Relation of Endothelium, Thrombogenesis, and Hemorheology in Systemic Hypertension to Ethnicity and Left Ventricular Hypertrophy. Am J Cardiol 1997; 80: 1566-71.
17. Igenli TF, Akpınar O, Acikalin A. Acute effects of smoking on right ventricular diastolic function: a tissue Doppler imaging study on healthy subjects. Всемирный конгресс кардиологов, Барселона-2006. Abstract.
18. Hosokawa S, Hissa Y, Ogura R, et al. Effects of smoking cessation on coronary endothelial function in patients with recent myocardial infarction. Всемирный конгресс кардиологов, Барселона-2006.
19. Bosetti C, Negri E, Tavani A, et al. Smoking and Acute Myocardial Infarction among women and men: A case- Control Study in Italy. Prev Med 1999; 29: 343-8.
20. Tverdal A, Thelle D, Stensvold T, et al. Mortality in relation to smoking history: 13 years follow-up of 68 000 Norwegian men and women 35-49 years. J Clin Epidemiol 1993; 43: 475-87.
21. MONICA project: geographic variation. The major risk factors of CHD in men and women aged 33-66 years. WHO 1988; 41: 115.
22. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al., on behalf of the INTERHEART Study Investigators, 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study, Published online September 3, 2004: 1-16.
23. Fuchs CS, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Alcohol consumption and mortality among women. N Engl J Med 1995; 332: 1245-50.
24. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, et al. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly US adults. N Engl J Med 1997; 337: 1705-14.
25. Nanchahal K, Ashton WD, Wood DA. Alcohol consumption, metabolic cardiovascular risk factors and hypertension in women. Intern J Epidemiol 2000; 29: 57-64.
26. Hendriks HF, Veenstra J, Wierik V, et al. Effect of moderate dose of alcohol with evening meal on fibrinolytic factors. Br Med J 1994; 308: 1003-6.
27. Ridker PM, Vamhan DE, Stampfer MJ, et al. Association of moderate alcohol consumption and plasma concentration of endogenous tissue-type plasminogen activator. JAMA 1994; 272: 929-33.
28. Liu K, Cedres LB, Stamler J. Relationship of education to major risk factors and death from CHD cardiovascular diseases all causes: findings of three Chicago epidemiologic studies. Circulation 1982; 66: 1308-14.
29. Dennis B, Zhukovsky G, Shestov D, et al. The association of Education with Coronary Heart Disease mortality in the U.S.S.R. Lipid Research Clinics Study. Intern J Epidemiol 1993; 22(3): 420-7.
30. Luepker RV, Rosamond W, Sporafka M, et al. Population trends in Coronary Heart Disease Risk, Associations with Education and Income. Circulation 1990; 81:2(Abstract 5).

Поступила 08/09-2006  
Принята к печати 12/12-2006

## Современные подходы к коррекции электрической нестабильности миокарда и улучшению прогноза у больных ишемической болезнью сердца

В.В. Попов, А.Э. Радзевич

Московский государственный медико-стоматологический университет на базе Центральной больницы № 6 «ОАО» РЖД, Москва, Россия

## Modern views on myocardial electric instability correction and prognosis improvement in coronary heart disease patients

V.V. Popov, A.E. Radzevich

Moscow State Medico-Stomatological University, Central Hospital No. 6, Russian Railways Company. Moscow, Russia.

---

Внезапная сердечная смерть (ВСС) остается наиболее частой причиной смерти пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). В связи с этим изучение механизмов ВСС, внедрение новых методов прогнозирования, и путей предотвращения являются важнейшими задачами современной кардиологии. В обзоре проанализированы современные подходы к коррекции электрической нестабильности миокарда и улучшению прогноза у больных ИБС. В настоящее время доказанным является факт, что среди всех антиаритмических средств только  $\beta$ -адреноблокаторы и, возможно, амиодарон способны снижать частоту ВСС. Снижение общей смертности и частоты ВСС продемонстрировано на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, аспирина, статинов и антагонистов альдостерона. Недавно опубликованные результаты рандомизированных исследований показали, что имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы превосходят по эффективности медикаментозную терапию в профилактике ВСС у пациентов с высоким риском.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, жизнеугрожающие аритмии, внезапная сердечная смерть,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.

Sudden cardiac death (SCD) remains the principal cause of coronary heart disease (CHD) deaths. Therefore, studying SCD mechanisms, implementing new prognostic and preventive approaches are the main aims of modern cardiology. The review analyzes modern approaches to myocardial electrical instability correction and prognosis improvement in CHD patients. It has been proved that among all antiarrhythmics, beta-adrenoblockers only, and perhaps amiodaron, can reduce SCD incidence. Total mortality and SCD rate reduction has been demonstrated for ACE inhibitors, aspirin, statins, aldosterone antagonists. Recent clinical trials have proved that implanted cardioverters-defibrillators are more effective than pharmaceutical treatment in SCD prevention among high-risk patients.

**Key words:** Coronary heart disease, life-threatening arrhythmias, sudden cardiac death, beta-adrenoblockers, ACE inhibitors, implanted cardioverters-defibrillators.

---

В настоящее время признано, что у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) структурно-функциональное, электрофизиологическое ремоделирование, а также прогрессирующее ухудшение функции миокарда объясняют в значительной степени нейрогормональной активацией, сопровождающей гемодинамическую декомпенсацию. В этой активации участвует много факторов, однако основными, выступающими в качестве главной мишени медикаментозной терапии, служат ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатoadrenalовая системы (САС). Исследования последних лет показали, что их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему связано не только с системным прессорным эффектом, но и местными аутокринным/паракринным/интракринным механизмами [23,30].

Подход к лечению больных ИБС должен обязательно учитывать: улучшение гемодинамики на всех уровнях, модулирующее действие на нейрогормональные факторы; первичную или вторичную профилактику пароксизмальных нарушений ритма сердца и внезапной сердечной смерти (ВСС).

В настоящее время для достижения этих целей используются как современные возможности медикаментозной – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы (БАБ), тромботические средства, так и немедикаментозной терапии – чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА), аорто-коронарное шунтирование (АКШ), имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД). В лечении пациентов с ИБС традиционно применяются лекарственные препараты без прямых электрофизиологических (ЭИ) эффектов, влияющие преимущественно на гемодинамику, но способные косвенно воздействовать на электрическую нестабильность миокарда. В первую очередь это ИАПФ. Они обладают защитными эффектами по отношению к сердцу: с восстановлением в миокарде баланса между доставкой кислорода ( $O_2$ ) и потребностью в нем; снижением пред- и постнагрузки, регрессией гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), предотвращением патологического ремоделирования ЛЖ, уменьшением гиперсимпатикотонии; к сосудам: нормализацией эндотелиальной функции, антимитогенным и антитромботическим, антиокислительным действиями, стабилизацией структуры атеросклеротической бляшки. Улучшая баланс ангиотензина II (АТ II) и брадикинина, ИАПФ способствуют поддержанию функции эндотелия сосудов и противодействуют прогрессированию атеросклероза [13], что подтверждено международными исследованиями: HOPE, EUROPA, PEACE\* [38].

К настоящему времени накоплено достаточное количество клинических и экспериментальных данных, существенно расширивших первоначальные представления о потенциальных механизмах действия ИАПФ. В частности, это касается антиадренергического действия [14], роли тканевой РАС при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [32], кардио- и вазопротекторных эффектах ИАПФ [58]. Широкий спектр антиатеросклеротического действия ИАПФ позволяет предположить, что эти препараты могут назначаться всем больным ИБС, а не только пациентам с нарушением функции ЛЖ, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2,3]. Известны многочисленные исследования с использованием ИАПФ: эналаприла (SOLVD, CONSENSUS, V-HeFT II), каптоприла (SAVE, ISIS-4), рамиприла (AIRE), трандолаприла (TRACE), лизиноприла (GISSI-3); они доказали способность ИАПФ улучшать прогноз, уменьшать частоту ВСС и число госпитализаций больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) независимо от пола и возраста, функционального класса (ФК) и степени дисфункции ЛЖ [5,26,36,39,51,66,67].

Результаты исследований CONSENSUS, VHeFT II и SOLVD продемонстрировали достоверное улучшение выживаемости больных с ХСН I-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) под влиянием эналаприла и его способность снижать у таких пациентов риск ВСС (CONSENSUS, VHeFT II), а также замедлять прогрессирование ХСН, включая переход бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ в клинически явную (SOLVD) [39]. Данные этих исследований позволили в начале 90-х годов XX века определить ИАПФ как «краеугольный камень» в лечении ХСН [8] и рекомендовать их обязательное назначение всем больным с систолической дисфункцией ЛЖ.

PREAMI – 12-месячное исследование, посвященное изучению влияния периндоприла, назначенного сроком до 20 дней после ИМ, на течение заболевания у пожилых пациентов. В исследовании участвовали 1252 больных, которые получали 4 мг/сут. периндоприла в течение первого месяца, а затем 8 мг/сут. в течение последующих 11 месяцев. Результаты показали, что периндоприл снижает общую смертность больных ( $p < 0,001$ ); однако наиболее значимые результаты отмечены в уменьшении процессов ремоделирования сердца у 64% пациентов в группе лечения ( $p < 0,001$ ) [45].

Включение в комбинированную терапию ХСН антагонистов альдостерона, как было показано в исследовании RALES, существенно снижает смертность больных из-за прогрессирования СН и ВСС [39]. Показано, что снижение частоты ВСС под влиянием ИАПФ колеблется от 20% до 54% [5,55]. По-

\* Полный список исследований, приведенных в работе, представлен в конце статьи.

сле исследований HOPE, EUROPA, PEACE, ONTARGET [39] длительное применение ИАПФ у больных ИБС без ХСН в качестве вторичной профилактики рассматривается как обоснованная терапевтическая стратегия. В исследовании EUROPA [2,4,25], изучалась способность ИАПФ периндоприла уменьшать смертность от ССЗ, частоту острого ИМ (ОИМ) и ВСС в широкой популяции больных стабильной ИБС без ХСН. В исследовании были включены 13 655 больных. Средний срок наблюдения составил 4,2 года. Применение периндоприла сопровождалось значительным уменьшением смертности от сердечно-сосудистых причин, частоты ОИМ и ВСС. Особенностью исследования EUROPA стало включение самой многочисленной группы больных стабильной ИБС без признаков ХСН. Результаты исследований подтвердили существование у ИАПФ вазопротективного и антиатеросклеротического эффектов и обосновали возможность использования этих препаратов для замедления прогрессирования атеросклероза и профилактики осложнений ИБС [39].

Исследование ASCOT началось в 1997г с участием 19341 пациента с артериальной гипертензией (АГ). Пациенты получали так называемую «новую» терапию антагонистом кальция (АК) амлодипином и ИАПФ периндоприлом, либо стандартное лечение БАБ ателололом и диуретиком бендрофлюметиазидом. В ноябре 2004г исследование было прервано досрочно, из-за очевидного преимущества комбинации ИАПФ с АК. Амлодипин и периндоприл снижали риск инсульта на 25%, коронарных событий – на 15% по сравнению с терапией ателололом и бендрофлюметиазидом. На фоне приема АК и ИАПФ на треть снижались риск развития сахарного диабета (СД) [22].

Для постинфарктных больных в исследованиях 4S, CARE, LIPID доказана положительная роль статинов в улучшении прогноза. Снижение показателей общей смертности наблюдалось параллельно уменьшению частоты случаев ВСС [55]. Вместе с тем положительная динамика течения желудочковых аритмий на фоне комплексной терапии ИБС не достигает критериев противоаритмического эффекта, и в подавляющем большинстве случаев сохраняется необходимость в антиаритмических препаратах, обладающих прямыми электрофизиологическими эффектами.

Тромболитическая (ТЛТ) и антитромботическая терапия (АТТ) являются важными элементами первичной профилактики электрической нестабильности миокарда и ВСС у больных ОИМ. Показано, что ТЛТ снижает риск смерти на 18%-50% [68,69,71].

Реваскуляризация миокарда с точки зрения снижения частоты ВСС может действовать по двум основным направлениям: профилактика острой ишемии миокарда и модификация электрофизио-

логического субстрата, являющегося триггером желудочковых аритмий. Реваскуляризация может быть осуществлена посредством ЧТКА или АКШ. Единственное достоверное подтверждение того, что реваскуляризация снижает риск смерти при ИБС, было получено из исследований по сравнению медикаментозного и хирургического методов лечения [75].

#### **Возможности антиаритмической терапии в профилактике ВСС**

В 90-х годах прошлого века результаты крупных, рандомизированных, многоцентровых исследований с антиаритмическими средствами, применяемыми для предотвращения фибрилляции желудочков (ФЖ) и желудочковой тахикардии (ЖТ) изменили представления о целесообразности применения целой группы препаратов, заставив рассматривать каждое антиаритмическое средство не только с позиций его эффективности, но и с учетом его безопасности. Досрочно прекращено одно из крупнейших исследований CAST, имевшее целью первичную профилактику фатальных аритмий после ИМ. Длительное профилактическое применение трех блокаторов натриевых каналов антиаритмиков I класса – энкаинаида, флекаинида и морицизина, у больных с относительно невысоким риском аритмогенной смерти показало статистически значимое увеличение смертности при их применении. Общая смертность увеличилась с 3,0% в группе плацебо до 7,7% у леченных больных ( $p < 0,01$ ) [55]. В исследовании CAST II оценивали эффективность морицизина при желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у больных после ИМ с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ  $< 40\%$ . Частота ВСС увеличилась с 3% в группе плацебо до 17% в основной группе ( $p < 0,02$ ) [19]. В настоящее время доказано, что блокаторы натриевых каналов небезопасны при их профилактическом назначении больным, перенесшим ИМ [55].

БАБ рассматривают в качестве терапии первой линии у больных ИБС в целях профилактики ВСС у пациентов как с нормальной, так и со сниженной функцией ЛЖ и признаками застойной СН [38]. Среди механизмов действия БАБ следует отметить: предотвращение кардиотоксических эффектов катехоламинов; ингибирование РААС – снижение высвобождения ренина, синтеза АТ II и альдостерона; антиишемический эффект; снижение потребности миокарда в  $O_2$ ; торможение образования свободных радикалов; угнетение пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК); улучшение структуры и функции миокарда, уменьшение массы миокарда (ММ); увеличение ФВ ЛЖ, замедление прогрессирования СН; улучшение эндотелиальной функции; предотвращение разрывов атеросклеротической бляшки и др. К основным положительным эффектам терапии БАБ относятся также: урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС); антиаритмическое и антифибрилляторное действия; уменьшение электрической не-

стабильности миокарда; блокирование процессов ремоделирования сердца; нормализация диастолической функции; снижение ишемии и гипоксии миокарда; восстановление чувствительности  $\beta$ -рецепторов; уменьшение гибели кардиомиоцитов (пути некроза и апоптоза); уменьшение фиброза миокарда и деградация коллагенового матрикса [38].

В ранней фазе своего действия БАБ за счет отрицательного инотропного действия могут незначительно снизить сердечный выброс (СВ). Однако, при этом вследствие уменьшения сократимости, ЧСС и токсического влияния катехоламинов БАБ снижают потребность миокарда в  $O_2$ . Это позволяет включить в активный сократительный процесс тем кардиомиоцитам, которые находились в состоянии спячки, и улучшить диастолическое расслабление. В итоге зона сокращающегося миокарда увеличивается, и за счет этого СВ начинает расти.

Всем пациентам с хронической стабильной ИБС показана длительная терапия БАБ, которая позволяет эффективно предупреждать ИМ и увеличивает выживаемость больных [38]. Антиишемическое действие БАБ опосредуется снижением потребности миокарда в  $O_2$ .

На фоне терапии бисопрололом частота приступов стенокардии уменьшалась на 89%; у 56% больных приступы стенокардии на фоне лечения прекратились [65]. Бисопролол существенно уменьшал количество и продолжительность эпизодов безболевой ишемии миокарда. При длительном наблюдении число случаев ИМ и ВСС в группе больных, принимавших бисопролол, было в 1,5 раза меньше, чем у больных, лечившихся ретардной формой нифедипина [59].

Сравнительная эффективность БАБ и АК при стабильной стенокардии оценивалась в исследованиях TIBET и APSIS [28,57]. В исследовании TIBET сравнивали эффективность длительно действующей формы нифедипина и атенолола при терапии в течение 6 недель; в исследовании APSIS – верапамил с метопрололом при длительности наблюдения > 3 лет. В обоих случаях эффективность, безопасность и переносимость АК и БАБ оказались одинаковыми. Комбинированное лечение БАБ и АК не превосходило по эффективности монотерапию каждым из препаратов в отдельности [57].

Метопролол был эффективнее нифедипина при контроле за ишемией, индуцированной ФН в исследовании IMAGE [63].

В исследовании TIBBS оценивали влияние бисопролола на транзиторную ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией с верифицированной при проведении тредмил-теста и суточного мониторирования ЭКГ ишемией миокарда в сравнении с нифедипином. Через 4 недели лечения в группе бисопролола число эпизодов ишемии миокарда снизилось с  $8,1 \pm 0,6$  до  $3,2 \pm 0,4$ , достоверно уменьшились их общая продолжительность и коли-

чество ишемических эпизодов в ранние утренние часы. В исследовании TIBBS было показано, что у больных ИБС в случае эффективности лечения и полного устранения ишемических эпизодов такие осложнения как ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (НС), смерть наблюдались в 17,5%, тогда как при неэффективной терапии указанные осложнения встречались в 32,3% ( $p=0,008$ ) [73].

В течение последних лет доказано, что лечение БАБ улучшает прогноз у больных ИБС [29,31,46,64]. Анализ 31 исследования продемонстрировал, что в 13 из них отражено достоверное снижение частоты ВСС, при этом у пациентов, леченных БАБ, наблюдали снижение частоты ВСС с 51% до 43% ( $n=7219$ ) по сравнению с группой нелеченных пациентов ( $n=6956$ ) [29].

Исследования по эффективности БАБ при вторичной профилактике у больных ОИМ – VНАТ, CAPRICORN, APSI, выявили, что БАБ увеличивают выживаемость пациентов на 20-25%, снижают общую смертность, частоту повторных ИМ и ВСС [6,17,50]. Мета-анализ исследований отметил, что БАБ при длительном применении достоверно снижают смертность вне зависимости от сопутствующих ТЛТ, применения аспирина, ИАПФ [29,74]. Наиболее показательными являются данные по эффективности БАБ у больных с ХСН. Всем пациентам с ИБС и ХСН II-IV ФК NYHA со сниженной ФВ ЛЖ показаны БАБ (при отсутствии противопоказаний). У больных с ХСН и систолической дисфункцией после перенесенного ОИМ длительная терапия БАБ рекомендуется в дополнение к ИАПФ с целью снижения смертности. Это же положение касается и пациентов с сохранной функцией ЛЖ [1,38].

Основополагающим моментом в развитии ХСН у больных ИБС служит снижение СВ, что, в свою очередь, приводит к активации нейрогуморальных механизмов и изменениям гемодинамики, направленным на поддержание минутного объема сердца (МОС): происходят активация РААС и САС, задержка жидкости в организме, увеличиваются ЧСС и периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) [15]. Эти компенсаторные процессы в дальнейшем оказывают неблагоприятное влияние на течение заболевания и, в конечном итоге, способствуют прогрессированию дисфункции миокарда, патологической гипертрофии и ремоделированию сердца с расширением его полостей, гибели кардиомиоцитов. Основой современного лечения ХСН является использование препаратов, подавляющих эти нейрогуморальные реакции. Такие препараты – ИАПФ и БАБ [1].

В течение последних лет были выполнены крупные клинические исследования, доказавшие эффективность применения БАБ при ХСН: MERIT-HF, CIBIS, CIBIS II, III, PRECISE, USCP,

МОСНА, COPERNICUS, COMET, BEST, SENIORS [11,21,34, 38, 40, 49, 72].

Результаты исследования USCP показали, что 6-месячный прием карведилола одновременно с базисной терапией ИАПФ и диуретиком снижал количество смертельных исходов на 65%, в т.ч. ВСС на 56%, в сравнении с клинически сопоставимой группой пациентов с ХСН, принимавших вместо карведилола плацебо в дополнение к ИАПФ и диуретику [49].

В 1999г завершены два крупных исследования CIBIS II (биспролол) и MERIT-HF (метопролол CR/XL) по изучению БАБ при ХСН, выполнявшихся в соответствии с тем же дизайном, что и USCP.

В исследование CIBIS II включены 2647 больных, средний возраст 61 год, среди них 81% мужчин с клинически стабильной ХСН (III-IV ФК): ФВ ЛЖ < 35%. Продолжительность наблюдения составила 1,4 года. На фоне применения биспролола снизилась общая смертность на 32%. В группе биспролола общая смертность составила 11,8%, тогда как в группе стандартной терапии (ИАПФ и диуретик) 17,3%; в группе биспролола реже наблюдались случаи ВСС – 6,3% и 3,6% соответственно ( $p=0,001$ ); смерти от неустановленной причины – 4% и 2% соответственно ( $p=0,001$ ); ниже была частота госпитализаций по поводу прогрессирования ХСН – 18% и 12% соответственно ( $p<0,001$ ). Главные итоги этого исследования – снижение общей смертности на 32%, снижение риска ВСС на 45%, снижение риска госпитализации на 15% [21].

В исследовании MERIT-HF на фоне применения метопролола в форме замедленного высвобождения (метопролол CR) у больных с ХСН II-III ФК (NYHA) и ФВ  $\leq 40\%$  было отмечено снижение общей смертности на 34%, смертности от сердечно-сосудистых причин на 28%, ВСС на 41% и прогрессирования СН на 49% [40].

В исследовании CAPRICORN у пациентов, перенесших ИМ в анамнезе, с дисфункцией ЛЖ (ФВ  $\leq 40\%$ ) благоприятный эффект карведилола проявлялся снижением общей летальности и тенденцией к снижению частоты ВСС. В течение 1,3 года общая смертность в группе больных, лечившихся карведилолом, составила 12%, а в группе плацебо 15% [17,60]. В исследовании CHRISTMAS впервые было продемонстрировано свойство карведилола «включать» в функционирование гибернированный миокард у больных ХСН [18]. По результатам мета-анализа исследований с участием ~ 2 тыс. пациентов, среднее увеличение ФВ ЛЖ под влиянием карведилола у больных с ХСН достоверно превысило такое под влиянием метопролола [48].

С точки зрения первичной профилактики ВСС предпочтительно пациентам назначать липофильные БАБ, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают влияние на вагусную активность. При приеме этих препаратов снижение

частоты ВСС достигало от 40% до 55% [35,38]. В исследовании PRECISE назначение карведилола 278 больным с умеренной и тяжелой СН на 39% снизило комбинированный риск смерти и госпитализации независимо от причины и на 46% число случаев госпитализации в связи с ССЗ [47]. Применение карведилола в исследовании МОСНА у 345 больных с умеренной и тяжелой СН снизило общую смертность на 73% и госпитализации в связи с ССЗ на 45% [38]. В ходе проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования COPERNICUS, которое было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом карведилола по сравнению с плацебо, установлено, что карведилол на 35% снижает уровень общей смертности у больных с ХСН III-IV ФК и ФВ ЛЖ < 25% [49]. В группе больных, которым назначали карведилол, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, на 20% уменьшилось количество госпитализаций независимо от причины, на 26% – обусловленных ССЗ, на 33% – вызванных ХСН. Прием препарата пациентами, находящимися на стационарном лечении, существенно сокращал – на 27% ( $p=0,0005$ ) количество койко-дней. Результаты клинического исследования COPERNICUS позволили экспертам сделать важные выводы о том, что длительное применение карведилола снижает уровень смертности среди больных с ХСН, частоту и длительность госпитализации, улучшает качество жизни (КЖ) пациентов, замедляет темпы прогрессирования данного заболевания, а также хорошо переносится больными. Обобщение данных по выживаемости стало основанием для досрочного прекращения ряда многоцентровых исследований, поскольку терапия карведилолом на 65% снижала риск смерти.

Исходя из результатов последних исследований, для лечения ХСН рекомендовано использовать метопролол пролонгированного действия в дозе и форме, использовавшейся в исследовании MERIT-HF, биспролол или карведилол. Эти БАБ достоверно снижают общую смертность, частоту ВСС, смертность от прогрессирования ХСН, частоту повторных госпитализаций [38].

Выбор БАБ существенно влияет на эффективность лечения и прогноз, что подтвердили данные исследования COMET. В этом первом, прямом, двойном слепом, рандомизированном исследовании с параллельными группами сравнивали влияние карведилола и метопролола на смертность и частоту госпитализаций у больных с ХСН [53]. У пациентов с ХСН, лечившихся неселективным  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокатором карведилолом, достоверно улучшилась выживаемость (17%;  $p=0,0017$ ). В течение 58 месяцев лечения смертность больных в группе карведилола составила 34%, метопролола – 40%. Результаты исследования указывают, что выбор  $\alpha$  и  $\beta$ -адреноблокатора и его доза оказывают большое

влияние на прогноз ХСН [54]. Карведилол достаточно эффективен в предотвращении возникновения жизнеопасных желудочковых аритмий у больных с ХСН. Такое действие препарата рассматривается как сочетанный результат его  $\beta$ - и  $\alpha_1$ -адреноблокирующей активности, нормализации вегетативной регуляции ритма сердца и антиоксидантного эффекта. В исследованиях USCP и CAPRICORN карведилол снижал частоту ВСС на 56% и 26% соответственно [38].

У больных с сохраненной ФВ ЛЖ терапия БАБ небивололом в исследовании SENIORS была, по меньшей мере, не менее эффективна, чем у пациентов со сниженной ФВ. SENIORS стало первым исследованием, в котором участвовали 2135 пожилых больных в возрасте  $\geq 70$  лет. Небиволол в течение 35 месяцев снижал частоту первичной конечной точки (общей смертности, госпитализаций по поводу ССЗ) на 14%, по сравнению с плацебо ( $p=0,0039$ ). Исследование SENIORS доказало целесообразность назначения кардиоселективных БАБ при ХСН у лиц пожилого возраста с различными показателями ФВ ЛЖ, включая умеренно сниженные и нормальные показатели [27].

Сравнению эффективности влияния на смертность и частоту госпитализаций монотерапии БАБ или ИАПФ было посвящено проспективное исследование CIBIS III, сопоставляющее эффективность влияния на конечные точки больных с ХСН (общая смертность и госпитализация) монотерапии бисопрололом или эналаприлом, а в последующем — их комбинации. 1010 пациентов с ХСН и ФВ  $\leq 35\%$ , не получавшие ранее ИАПФ, БАБ или блокаторы рецепторов АТ II (БРА), были рандомизированы в группы, лечившиеся бисопрололом в дозе 10 мг/сут. ( $n=505$ ) или эналаприлом в дозе 10 мг/сут. ( $n=505$ ) в течение 6 месяцев, а затем их комбинацией в течение 6-24 месяцев. Результаты показали, что в конце исследования отсутствовали значительные различия в двух стратегиях лечения (начало с бисопрололом или с эналаприлом), хотя после одного года терапии смертность в группе бисопролола составила 42, а в группе эналаприла 60 пациентов, разница в 31% ( $p=0,065$ ). Исследование CIBIS III продемонстрировало, что начало терапии ХСН с БАБ бисопролола, столь же эффективно, как и терапия ИАПФ [72].

#### **Амиодарон в первичной и вторичной профилактике ВСС у больных ИБС**

Амиодарон — антиаритмик III класса, оказывает разностороннее действие, включая блокаду калиевых и натриевых каналов, антиадренергические эффекты, коронарную вазодилатацию и воздействие на метаболизм гормонов щитовидной железы. Он обладает благоприятным профилем безопасности по сравнению с другими антиаритмиками I и III классов [52].

В исследовании BASIS у пациентов, принимавших амиодарон, смертность была меньше, чем в

контрольной группе — 5% vs 13% ( $p<0,05$ ); частота ЖТ и ФЖ также меньше — 5% vs 17% [10]. В исследовании GESICA сравнивали действие амиодарона с плацебо у больных с зарегистрированной ЖТ при ХСН с ФВ ЛЖ  $< 35\%$  [24]. Общая смертность в группе амиодарона составила — 33,5%, в контрольной группе — 41,4% ( $p<0,024$ ). В исследовании SSSD смертность при приеме амиодарона у постинфарктных больных с ЖЭ и низкой ФВ ЛЖ 20-45% была меньше, чем в группе метопролола — 3,5% vs 15,4% ( $p<0,006$ ) [44].

В исследовании CHF-STAT принимали участие больные с ХСН III-IV ФК (NYHA) ЖЭ  $> 10$  в час при суточном мониторинговании ЭКГ. Достоверной разницы в группах амиодарона и плацебо в отношении снижения смертности не получено [61]. Мета-анализ профилактического эффекта амиодарона после ОИМ был выполнен по результатам 8 рандомизированных, контролируемых исследований с включением 5101 пациента с перенесенным ОИМ. Профилактический прием амиодарона снижает частоту ВСС у этих пациентов, а также у больных с застойной СН; препарат уменьшает на 13% общую смертность [62]. При профилактическом применении амиодарона у больных, перенесших ИМ, с угрожающими желудочковыми аритмиями в исследованиях CASCAD [20], SAMIAT [12] и EMIAT [33] число аритмических смертей было достоверно ниже, чем в контрольных группах, хотя достоверного уменьшения общей смертности не выявлено. Поэтому в настоящее время амиодарон является препаратом выбора в первичной и вторичной профилактике ВСС у больных с ХСН различной этиологии. Учитывая возможность различных полиорганных побочных эффектов при длительном непрерывном приеме этого препарата, предпочтительнее назначать его только при наличии показаний, в частности, угрожающих аритмий [55,56].

#### **Возможности ИКД по первичной и вторичной профилактике ВСС у больных ИБС**

Доказано, что наиболее эффективным для первичной и вторичной профилактики ВСС у больных с «высокой степенью риска» является использование ИКД [55,56]. Наиболее убедительные данные получены при изучении эффективности ИКД при вторичной профилактике ВСС. В исследовании CASH оценивали эффективность ИКД, амиодарона, метопролола и пропafenона у пациентов, выживших после остановки кровообращения [37]. Исследование в группе пропafenона было прекращено досрочно из-за увеличения смертности. Смертность больных с ИКД была на 38% меньше, чем леченных амиодароном и метопрололом. У больных с ИКД частота ВСС достоверно снизилась с 11% до 2% ( $p=0,001$ ). В программе AVID сравнивали эффективность ИКД и препаратов III класса для вторичной профилактики ВСС [70]. Общая смертность

Первичная профилактика ВСС после ИМ у пациентов с и без ХСН [56]

	Класс рекомендаций I*	Класс рекомендаций IIa	Класс рекомендаций IIb
Постинфарктные больные	БАБ ИАПФ Аспирин Липид-снижающие средства	Полиненасыщенные жирные кислоты Амиодарон	
ОИМ + дисфункция ЛЖ	БАБ ИАПФ Блокаторы рецепторов альдостерона	Амиодарон ИКД, если ФВ ЛЖ $\leq$ 30%	
Устойчивая ЖТ без гемодинамических нарушений		Амиодарон БАБ	ИКД, абляция, Хирургическое лечение
ФВ ЛЖ $\leq$ 40% + спонтанная неустойчивая ЖТ + устойчивая ЖТ, индуцируемая при ЭФИ	Установка ИКД		

Примечание: \* Данные рекомендаций [55,56] с классификацией по применению лечебных и диагностических технологий на основе систематизированных исследований и мнения экспертов. Все рекомендации разделены на классы:

**Класс I:** Есть доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение являются полезными и эффективными.

**Класс II:** Имеются противоречивые доказательства и/или расхождение мнений о пользе/эффективности процедуры или лечения.

**Класс IIa:** Доказательства/мнения свидетельствуют в пользу процедуры или лечения.

**Класс IIb:** Польза/эффективность менее хорошо установлена доказательствами/мнением.

**Класс III:** Есть доказательства и/или общее соглашение, что процедура или лечение не полезны/не эффективны (в некоторых случаях могут быть вредны).

в группе ИКД составила – 15,8%, на фоне медикаментозной терапии – 24% ( $p < 0,02$ ). В исследовании CIDS также отражено снижение общей смертности в группе ИКД [16].

Мета-анализ трех исследований CASH, CIDS и AVID показал, что использование ИКД для вторичной профилактики ВСС снижает риск общей смертности на 28% и риск ВСС на 50%. ИКД является более эффективным у пациентов с ФВ ЛЖ  $\leq$  35% и должен быть методом выбора у пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма [55].

Эффективность ИКД была изучена при первичной профилактике ВСС у больных ИБС. В исследованиях MADIT [41], CABG-Patch [7] и MUSTT [9] продемонстрирована высокая эффективность ИКД по сравнению со стандартной медикаментозной терапией при высоком риске ВСС.

Исследование MADIT II [42] запланировали с целью выяснить, являются ли ИКД эффективным средством профилактики смертности от любых причин для пациентов, перенесших ИМ и имеющих низкую ФВ ЛЖ  $\leq$  30%; работа была основана на гипотезе, что ИКД может снизить летальность от любых причин на 38% через 2 года. После того, как были набраны 1232 пациента, исследование MADIT II было прекращено досрочно вследствие достоверного снижения смертности на 31% от любых причин у пациентов в группе ИКД [43]. Результаты MADIT II показали, что у пациентов выживаемость была вы-

ше, если им профилактически использовали ИКД. Этот благоприятный эффект выражался в 12%, 28% и 28% снижении смертности через 1, 2 и 3 года наблюдений, соответственно. В исследовании MADIT II также установлено, что лечение ИКД может быть показано для первичной профилактики ВСС у пациентов, перенесших ОИМ, с ФВ  $\leq$  30% [43]. Полученные данные привели к пересмотру рекомендаций Европейского общества кардиологов по первичной профилактике ВСС у больных ИБС [56] (таблица 1).

К сожалению, высокая стоимость ИКД делает этот метод недоступным для большинства больных и ограничивает его широкое распространение в практическом здравоохранении.

Одновременно было отмечено, что у пациентов с ХСН I-II ФК (NYHA) доля ВСС в структуре общей кардиальной смертности составляет 50-80%, а у больных с III-IV ФК смертность обусловлена в основном прогрессирующей СН, а на ВСС приходится лишь ~ 30%. Подход к выделению групп высокого риска, основанный на результатах таких исследований, как AVID, MADIT-I, MADIT-II, CASH, недостаточен и охватывает меньше половины пациентов, которые, в конечном счете, умирают внезапно. В связи с этим медикаментозная терапия с использованием ИАПФ и БАБ остается наиболее эффективной стратегией первичной и вторичной профилактики ВСС у больных ИБС.

Список международных клинических исследований, упомянутых в работе

HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation Trial	CIBIS	Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study, II, III
EUROPA	European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease	PRECISE	Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise
PEACE	Prevention of Events With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy	USCP	The US Carvedilol Program
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction	MOCHA	Multicenter Oral Carvedilol Heart failure Assessment
CONSENSUS	Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study	COPERNICUS	Carvedilol Or Prospective Randomized Cumulative Survival trial
V-HeFT II	Vasodilator-Heart Failure Trial II	COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
SAVE	Survival And Ventricular Enlargement study	BEST	Beta-blocker Evaluation of Survival Trial
ISIS-4	Fourth International Study of Infarct Survival	SENIORS	Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure
AIRE	Acute Infarction Ramipril Efficacy study	CHRISTMAS	Carvedilol Hibernation Reversible Ischaemia Trial
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation	BASIS	Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival
GISSI-3	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico	GESICA	Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina
PREAMI	Perindopril Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction	SSSD	Spanish Study on Sudden Death
RALES	Randomized Aldactone Evaluation Study	CHF STAT	Congestive Heart Failure: Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy
ONTARGET	ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial	CASCADE	Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation
ASCOT	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	CAMIAT	Canadian amiodarone myocardial infarction arrhythmia trial
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study	EMIAT	European myocardial infarct amiodarone trial
CARE	Cholesterol and Recurrent Events trial	CASH	Cardiac Arrest Study Hamburg
LIPID	The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease trial	AVID	Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators
CAST	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial	CIDS	Canadian Implantable Defibrillator Study
CAST II	Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II	CABG Patch Trial	Prophylactic Use of Implanted Cardiac Defibrillators in Patients at High Risk for Ventricular Arrhythmias after Coronary-Artery Bypass Graft Surgery
TIBET	Total Ischaemic Burden European Trial	MADIT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial, II
APISIS	Angina Prognosis Study In Stockholm	MUSTT	Multicenter Unsustained Tachycardia Trial
IMAGE	International Multicenter Angina Exercise study	CAPS	Cardiac Arrhythmia Pilot Study
TIBBS	Total Ischemic Burden Bisoprolol Study	FIT	Fibrinolytic Therapy Trialists
BHAT	Beta-blocker Heart Attack Trial		
CAPRICORN	Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction		
APSI	Angina Prognosis Study In Stockholm		
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure		

**Литература**

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Арутюнов Г.П., Агеев Ф.Т. Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (Утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 года). Сердце 2003; 4(6): 276-97.
- Белоусов Ю.Б. Результаты исследования EUROPA. Качество Клинической Практики 2003; 4: 35-43.
- Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. Москва «Реафарм» 2003; 256 с.
- Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. и др. Информационное письмо. ВНОК. Результаты исследования EUROPA: периндоприл показан больным стабильной ИБС. Фарматека 2004; 2: 14-5.
- Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. The effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. N Engl J Med 1995; 332: 80-5.
- BHAT. The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. JAMA 1981; 246: 2073-4.
- Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. N Engl J Med 1997; 337: 1569-75.
- Braunwald E. ACE-inhibitors – a cornerstone of the treatment of heart failure. N Engl J Med 1991; 325: 351-3.
- Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. N Engl J Med 1999; 341: 1882-90.
- Burkart F, Pfisterer M, Kiowski W, et al. Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS). JACC 1990; 16: 1711-8.
- Cairns JA, Connolly SJ, Roberts R, Gent M. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure: the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (C161S). Circulation 1994; 90: 1765-73.
- Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Investigators. Lancet 1997; 349: 675-82.
- Candido RA, Jandeleit Dahm K, Cao Z, et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 2000; 106: 246-53.
- Carlsson L, Abrahamsson T. Ramiprilat attenuates the local release of noradrenaline in the ischemic myocardium. Eur J Pharmacology 1989; 166: 157-64.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Engl J Med 1984; 311: 819-23.
- Connolly SJ, Gent M, Roberts RS. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation 2000; 101: 1297-302.

17. CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. The CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
18. CHRISTMAS: principal results. Basel, F.Hoffman La Roche Ltd. 2002; 15 p.
19. CAST II Investigators. Effect of antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 327: 227-33.
20. CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest. *Am J Cardiol* 1993; 72: 280-7.
21. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
22. Dahlöf B, Sever P, Poulter N, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
23. Dostal DE, Baker KM. Biochemistry, molecular biology, and potential roles of the cardiac renin-angiotensin system. In: Dhalla MS, Takeda N, Nagano M, eds. *The Failing Heart*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers 1995; 275-94.
24. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-8.
25. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
26. Flather MD, Yusuf S, Kober L. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575-81.
27. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 215-25.
28. Fox KM, Mulcahy D, Findlay I, et al. On behalf of the TIBET Study Group. The Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of atenolol, nifedipine SR and their combination on the exercise test and total ischaemic burden in 608 patients with stable angina. *Eur Heart J* 1996; 17: 96-103.
29. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 1730-7.
30. Gavras H, Kremer D, Brown JJ, et al. Angiotensin and norepinephrine-induced myocardial lesions: experimental and clinical studies in rabbits and man. *Am Heart J* 1975; 89: 321-32.
31. Goldman L, Sia ST, Cook EF, et al. Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 152-7.
32. Hirsch AT, Talsness CE, Schunkert H, Drau VJ. Potential role of the tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of congestive heart failure. *Am J Cardiology* 1990; 66: 22-32.
33. Julian DG, Camm AJ, Frangin G. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators. *Lancet* 1997; 349: 667-74.
34. Kukin ML, Kalman J, Charney R, et al. Prospective, randomized comparison of effect of long-term treatment with metoprolol or carvedilol on symptoms, exercise, ejection fraction, and oxidative stress in heart failure. *Circulation* 1999; 102: 2646-51.
35. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-67.
36. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
37. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-54.
38. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
39. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus Document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease: The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25(16): 1454-70.
40. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
41. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia: Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators (MADIT I). *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-40.
42. Moss AJ, Cannom DS, Daubert JP, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II); Design and clinical protocol. *ANE* 1999; 4: 83-91.
43. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-83.
44. Navarro-Lopez F, Cosin J, Marrugat J, et al. Comparison of the effects of amiodarone versus metoprolol on the frequency of ventricular arrhythmias and on mortality after acute myocardial infarction. SSSD Investigators. Spanish Study on Sudden Death. *Am J Cardiol* 1993; 72(17): 1243-8.
45. Nicolosi GL. Remodeling with angiotensin-converting enzyme inhibitors: from GISSI to PREAMI. *Ital Heart J* 2005; 6(Suppl 7): 33S-9.
46. Nuttall SL, Toescu V, Kendall MJ. Beta-blockade after myocardial infarction. *BMJ* 2000; 320: 581-2.
47. Packer M, Colucci WS, Sackner-Bernstein JD, et al. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996; 94(11): 2793-9.
48. Packer M, Antonopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 141: 899-907.
49. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
50. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1055-8.
51. 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. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
52. Podrid PJ. Amiodarone: reevaluation of an old drug. *Ann Intern Med* 1995; 122: 689-700.
53. Poole-Wilson P, Cleland JGF, Di Lenarda A, et al. Rationale and

- design of the carvedilol or metoprolol European trial in patients with chronic heart failure: COMET. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 321-9.
54. Poole-Wilson P, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
55. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22(16): 1374-450.
56. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13-5.
57. Rehuquist N, Hjeurdahl P, Billings E, et al. The Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76-81.
58. Remme WJ. Protective mechanisms of ACE inhibition in myocardial ischemia. *Medicographia* 1998; 20(3): 215-22.
59. Von Armin T, Terol I, Plaza L, Rodrigo F. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. *JACC* 1996; 28(1): 20-4.
60. Sackner-Bernstein JD. New evidence from the CAPRICORN Trial: the role of carvedilol in high-risk, post-myocardial infarction patients. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4(Suppl 3): S25-9.
61. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. (CHF-STAT) Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1995; 333(2): 77-82.
62. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-24.
63. Savonitto S, Ardissio D, Egstrup K, et al. Combination therapy with metoprolol and nifedipine versus monotherapy in patients with stable angina pectoris. Results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *JACC* 1996; 27: 311-6.
64. Teo KK, Yusuf S, Furberg CD. Effects of prophylactic antiarrhythmic drug therapy in acute myocardial infarction. An overview of results from randomized controlled trials. *JAMA* 1993; 270: 1589-95.
65. Terol I. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): S208-12.
66. Torp-Pedersen C, Kober L, for the TRACE Study Group. The effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 354: 9-12.
67. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
68. The Fibrinolytic Therapy Trialists' (FIT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-22.
69. The GUSTO Investigators. An international randomised trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
70. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-83.
71. Wilcox RG, von der Olsson CG, Jensen G, et al. Effects of alteplase in acute myocardial infarction: 6-month results from the ASSET study. Anglo-Scandinavian Study of Early Thrombolysis. *Lancet* 1990; 335: 1175-8.
72. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence. Results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-35.
73. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart Rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20(1): 38-50.
74. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
75. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.

Поступила 10/04-2006  
Принята к печати 30/08-2006

---

## Роль нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика

С.Р. Гиляревский

Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, Россия

## Nitrate role in cardiovascular disease management: scientific evidence and clinical practice

S.R. Gilyarevsky

Russian Medical Academy of Post-Diploma Education. Moscow, Russia

---

В обзоре рассматриваются современные проблемы применения нитратов при лечении различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Основное внимание уделяется результатам рандомизированных, клинических испытаний нитратов при ИБС, а также роли, которая отводится препаратам этого класса в клинических рекомендациях. Рассматриваются преимущества применения изосорбида-5-мононитрата. Приводятся данные об эффективности разных режимов дозирования нитратов, а также обсуждаются вопросы безопасности их назначения больным сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при сочтенном применении с препаратами других классов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, нитраты, изосорбида-5-мононитрат.

The review is devoted to modern problems of nitrate therapy in coronary heart disease (CHD) management. The author focuses on the results of randomized clinical trials on nitrate therapy in CHD, as well as on nitrate position in clinical guidelines. Benefits of isosorbide-5-mononitrate are emphasized. Effectiveness of various dosing regimens and nitrate safety in cardiac patients, especially in combination with other medications, are discussed.

**Key words:** Coronary heart disease, myocardial infarction, angina, nitrates, isosorbide-5-mononitrate.

---

В 1879г Murrell W сообщил об эффективности применения 1% раствора нитроглицерина (НГ) для купирования и предупреждения приступов стенокардии [1,2]. Несмотря на то, что нитраты используются в медицине более 100 лет, проблемы эффективности и безопасности их назначения при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) продолжают дискутироваться [3]. Хотя нитраты продолжают достаточно широко использоваться у больных ИБС, существует не так много доказательств, на которых основывается практика их применения [4,5].

### Место изосорбида-5-мононитрата среди органических нитратов

Нитраты – эндотелий-независимые вазодилататоры (ЭНЗВД), положительные эффекты которых определяются как снижением потребности миокарда в кислороде (O<sub>2</sub>), так и улучшением перфузии миокарда [6,7]. Применение нитратов за

счет уменьшения преднагрузки приводит к уменьшению объема левого желудочка (ЛЖ) и снижению артериального давления (АД). Эти изменения в основном и обуславливают уменьшение потребности миокарда в O<sub>2</sub>. Снижение давления в аорте также может быть вызвано увеличением растяжимости крупных артерий. При стабильной стенокардии (СС) применение нитратов сопровождается антитромботическим и антиагрегантным действием [8]. Нитраты расширяют крупные эпикардальные коронарные артерии (КА) и коллатеральные сосуды [7].

Наиболее часто среди органических нитратов используются НГ (глицерил тринитрат), изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида-5-мононитрат (ИС-5-МН) (Моночинкве® и Моночинкве® ретард, БЕРЛИН ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия). Эти препараты выпускаются в виде разных лекарственных форм [9].

После приема ИСДН и НГ отмечается высокий «метаболизм первого прохождения через печень» [10]. Для НГ период полужизни в плазме составляет 1-4 минуты (мин.), для ИСДН — ~ 40 мин. [11,12]. Основные метаболиты ИСДН: ИС-2-МН и ИС-5-МН, обладающие биологической активностью, время их полужизни в плазме составляет 2 и 4 часов (ч) соответственно [12]. ИС-5-МН не имеет «метаболизма первого прохождения через печень» и обладает высокой биодоступностью [9].

**Использование ИС-5-МН при лечении СС.** В последнем варианте рекомендаций по лечению хронической СС применение длительно действующих нитратов рассматривается в разделе медикаментозной терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов и/или ишемии миокарда [13].

Прием длительно действующих нитратов в виде монотерапии рекомендуется для уменьшения выраженности стенокардии и/или ишемии миокарда в случае плохой переносимости  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ) или их низкой эффективности (рекомендация класса I; уровень доказательности C)\*. Если применение антагонистов кальция (АК) в виде монотерапии или в сочетании с  $\beta$ -АБ недостаточно эффективно, рекомендуется заменять АК длительно действующими нитратами (рекомендация класса IIa; уровень доказательности C).

Оправданно использование комбинации длительно действующих нитратов и  $\beta$ -АБ. Нежелательное повышение симпатического тонуса и рефлекторная тахикардия на фоне применения нитратов уменьшаются при комбинации их с  $\beta$ -АБ. Возможное увеличение объемов ЛЖ, конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ и напряжения его стенки на фоне урежения ритма при терапии  $\beta$ -АБ не происходит при одновременном использовании нитратов.

По данным недавно выполненного исследования EHS (**E**uro **H**eart **S**urvey) наиболее часто в реальной клинической практике при лечении СС кардиологи назначают комбинацию  $\beta$ -АБ и длительно действующих нитратов.  $\beta$ -АБ и нитраты применялись в такой ситуации в 67% и 61% случаев. Несмотря на существующие клинические рекомендации, частота применения АК составила только 27% [14].

У больных СС напряжения нитраты улучшают переносимость физических нагрузок (ФН), увеличивают период до развития приступа стенокардии и снижения сегмента ST при выполнении теста с ФН

на тредмиле. При комбинации нитратов с  $\beta$ -АБ или АК отмечается усиление антиишемического эффекта [15,16]. Для профилактики приступов стенокардии используются длительно действующие нитропрепараты — ИСДН, ИС-5-МН, трансдермальные пластыри с НГ или мазь с НГ.

В исследовании SNAPE (**S**tudy to assess the efficacy and safety of **N**icorandil compared with isosorbide mononitrate for the treatment of **A**ngina **P**ectoris in **E**lderly patients with stable coronary heart disease) применение ИС-5-МН у пожилых больных оказалось более эффективным для уменьшения частоты приступов стенокардии по сравнению с никорандилом — активатором калиевых каналов [17]. Прием амлодипина (5-10 мг/сут.) по сравнению с ИС-5-МН (25-50 мг/сут.) у пожилых больных СС сопровождалось статистически значимо более выраженным увеличением продолжительности выполнения нагрузочного теста (НТ) — 112,2 секунд (с) и 32,2 с, соответственно ( $p=0,016$ ) [18]. В многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 151 больного СС напряжения было показано, что уже через 1 ч после приема ИС-5-МН 60 мг и 120 мг отмечается статистически значимое улучшение переносимости ФН [19]. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании, включавшем 20 больных СС напряжения и воспроизводимым снижением сегмента ST во время НТ, сравнивали эффективность применения ретардной формы ИСДН с медленным высвобождением (ИСДН ретард) 120 мг/сут. однократно и ИС-5-МН по 20 мг 2 раза в сутки. Через 6 и 10 ч после приема первой дозы ИСДН ретард, через 6 ч после приема первой и 4 ч после приема второй дозы ИС-5-МН отмечалось статистически значимое менее выраженное снижение сегмента ST. Антиишемический эффект сохранялся через 24 ч после приема ИСДН ретард и через 18 ч после приема второй дозы ИС-5-МН ( $p<0,05$ ). Таким образом, была продемонстрирована одинаковая эффективность применения ИС-5-МН в дозе 20 мг 2 раза в сут. и ИСДН в дозе 120 мг 1 раз в сут. [20]. Существует мнение, что при СС ретардную форму ИС-5-МН (ИС-5-МН ретард) следует принимать 1 раз в сут., поскольку прием препарата с 12-часовыми интервалами сопровождается развитием толерантности [21]. Наибольший эффект однократного приема ИС-5-МН отмечался у больных стенокардией при наличии сопутствующего сахарного диабета (СД)

\* Классы рекомендаций: класс I — вмешательство полезно и эффективно; класс IIa — анализ имеющихся данных или мнений специалистов свидетельствует о полезности или эффективности вмешательства; класс IIb — анализ имеющихся данных или мнений специалистов не столь убедительно свидетельствует о полезности или эффективности вмешательства; класс III — вмешательство не является полезным и эффективным; более того, его применение может нанести вред больному.

Уровни доказательности, обычно используемые в клинических рекомендациях: А — достаточное количество данных, полученных во многих рандомизированных клинических исследованиях (РКИ); В — небольшое количество данных, полученных в одном РКИ или в нерандомизированных исследованиях; С — мнение специалистов; результаты исследований случай-контроль или анализа серий случаев; описания отдельных клинических случаев; стандартная практика.

или гиперхолестеринемии (ГХС) [22]. Использование ИС-5-МН по сравнению с ИСДН и пластырем с НГ при лечении СС было более экономически эффективным за счет уменьшения расходов на подбор дозы препарата и меньшей частоты развития толерантности [23].

**Применение ИС-5-МН при лечении нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда.** В современных рекомендациях по лечению нестабильной стенокардии (НС) и инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМБП ST) применение нитратов рассматривается как рекомендация класса I, имеющая уровень доказательности C [24,25]. Доказательная основа применения нитратов при НС велика. Большинство выполненных исследований включали небольшое число больных, были не рандомизированными, не плацебо-контролируемыми [26-28]. В единственном РКИ, которое сравнивало эффективность применения нитратов и дилтиазема при НС, не было выявлено преимуществ назначения НГ [29].

Использование нитратов для устранения ишемии и ее последствий обычно начинается с приема НГ в виде таблеток сублингвального применения или в виде аэрозоля, а затем продолжается в виде внутривенного (в/в) капельного введения. Прием длительно действующих нитратов, включая ИС-5-МН — альтернативный подход к использованию этой группы препаратов [25]. При анализе реальной клинической практики лечения НС было установлено, что 85% больных во время пребывания в стационаре получали нитраты, чаще чем  $\beta$ -АБ (50% больных) и АК (53% больных) [30].

По мнению отдельных авторов, при лечении НС вначале необходимо использовать более высокие дозы нитратов по сравнению со стандартными [31]. Возможность развития толерантности к нитратам зависит от дозы и обычно развивается при длительном их применении в течение  $> 24$  ч. Показано, что внезапное прекращение введения НГ сопровождается усилением ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) [32], поэтому снижение дозы нитратов, вводимых в/в при НС, должно быть постепенным. Рекомендации по применению нитратов при НС основаны на патофизиологических данных и результатах неконтролируемых, клинических исследований [25].

Мета-анализ 10 исследований эффективности раннего в/в применения нитратов при остром ИМ (ОИМ), содержит данные о 2041 больном; он выявил снижение смертности на 35% [33]. Каждое из исследований, включенных в мета-анализ, было небольшим. В целом среди всех больных отмечены 329 смертельных исходов. Хотя эффективность применения нитратов оказалась высоко статистически значимой, доверительные интервалы (ДИ) были широкими.

Результаты 2 крупных РКИ эффективности ис-

пользования нитратов в течение 1 месяца после ОИМ с участием  $\sim 80$  тыс. больных: ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) [34] и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3) [35], не выявляли снижения смертности и частоты развития осложнений. Полагают, что негативные результаты этих 2 исследований, касающиеся эффективности применения нитратов, могли быть отчасти связаны с частым открытым назначением нитратов в «контрольных» группах ISIS-4 и GISSI-3 — в 62% и 57% случаев, соответственно, как до госпитализации, так и во время пребывания в стационаре [25,36]; по этой причине результаты этих исследований эффективности применения нитратов при ОИМ вообще нельзя интерпретировать [37]. Различия между результатами мета-анализа и этими двумя РКИ могли быть обусловлены и изменившейся практикой лечения ОИМ. В отличие от работ, включенных в мета-анализ, в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 эффективность применения нитратов оценивалась на фоне другой активной терапии: более 4/5 больных в обоих исследованиях принимали аспирин, у 1/3 больных в исследовании GISSI-3 и у 2/3 больных в исследовании ISIS-4 применяли тромболитическую терапию, назначение  $\beta$ -АБ в/в в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 осуществлялось у 10% и 30% больных, соответственно. Наконец, в ранних исследованиях, включенных в мета-анализ, использовалось в/в введение нитратов, в то время как в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 через 24 ч после развития ОИМ переходили на прием таблетированных препаратов [34,35]. Тем не менее, применение нитратов при ОИМ не относят к стандартной практике лечения всех больных и рассматривают как рекомендацию Ib класса [38].

Для установления взаимосвязи между терапией препаратами разных классов и смертностью от заболеваний сердца был выполнен анализ данных 1042 больных, включенных в исследование MSMI (Multicenter Study of Myocardial Ischemia) и 1779 больных, включенных в исследование MDPIT (Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial) [39-42]. При использовании регрессионной модели пропорционального риска Кокса было показано, что применение нитратов статистически значимо увеличивает риск смерти после острых коронарных заболеваний: для больных, включенных в исследование MSMI, отношение риска (ОР) составило 3,78 при 95% ДИ 1,36–10,47 ( $p=0,011$ ); а для включенных в исследование MDPIT — 1,61 при 95% ДИ 1,08–2,38 ( $p=0,019$ ). Однако полученные при этом анализе данные не могут служить доказательством отрицательного влияния нитратов на выживаемость больных ИБС. Назначал нитраты до включения в эти исследования и в ходе его выполнения лечащий врач по собственному усмотрению. Вероятно, нитраты применяли у больных с более тяжелым течением ИБС, что определяло наличие взаимосвязи меж-

ду приемом нитратов и неблагоприятным исходом; назначение нитратов, скорее всего, могло быть просто маркером более выраженной ИБС, а не причиной смертельного исхода. В то же время, в небольшом исследовании с участием 19 добровольцев прием высокой дозы ИС-5-МН (120 мг/сут.) ухудшал функции эндотелия, возможно за счет увеличения свободных радикалов.

В каких же ситуациях применение нитратов показано при ОИМ?

Во-первых, в тех случаях, когда наркотические анальгетики не купируют болевой синдром. Во-вторых, если при наличии признаков сердечной недостаточности (СН) применение фуросемида по 20-40 мг/сут. оказывается неэффективным (при условии отсутствия гипотонии). В-третьих, если сохраняются приступы стенокардии, применение нитратов при ОИМ считается обоснованным [38].

В исследовании TIMI 4 (Thrombolysis In Myocardial Infarction (phase 4) одним из крупных, включавших больных ОИМ, наличие стенокардии до развития ОИМ сопровождалось снижением частоты развития комбинированного показателя больницы смертности, выраженной застойной СН или шока с 12% у больных без прединфарктной стенокардии до 4% при ее наличии. Как и ожидалось, частота назначения антиангинальных препаратов была выше у больных со стенокардией. В частности, нитраты использовались у 34% больных со стенокардией и у 14% — без стенокардии [43]. Отдельные авторы высказывают предположение о том, что предшествующий ОИМ прием нитратов мог оказывать защитное действие на сердце [44]. Подобные закономерности в последующем были обнаружены при исследовании пожилых больных ОИМ [45]. В экспериментальном исследовании на животных показано, что однократное применение нитратов за 1, 24 или 72 ч до развития ОИМ оказывает защитное действие на миокард в период последующей 30-минутной окклюзии КА и во время реперфузии [46].

**Применение ИС-5-МН для уменьшения ремоделирования сердца после ОИМ.** В исследовании на животных и на человеке была показана эффективность применения нитратов для уменьшения ремоделирования ЛЖ после ИМ и улучшения функции ЛЖ [47-49]. Тем не менее, результаты двух крупных РКИ ISIS-4 [34] и GISSI-3 [35] не выявляли снижения смертности и частоты развития осложнений при использовании нитратов в течение 1 месяца (мес.) после ОИМ.

Дополнительный анализ данных исследования GISSI-3 показал, что наиболее выраженное снижение общей смертности, комбинированного показателя смертности и развития выраженной дисфункции ЛЖ отмечалось при одновременном применении ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и длительно действующего нитрата [35,50]. Эти позитивные эффекты могли быть связа-

ны как с положительным влиянием самих нитратов на ремоделирование ЛЖ [49], так и их взаимодействием с ИАПФ [51]. Информация о дополнительных преимуществах комбинированного применения ИАПФ и нитратов была получена в исследовании с участием здоровых добровольцев [51], больных ИБС [52] и хронической СН (ХСН) [53]. Это послужило предпосылкой к проведению двойного слепого, рандомизированного, клинического исследования DRAMI (Delapril Remodeling After Acute Myocardial Infarction) [54], включавшего 177 больных ОИМ. В течение первых 36 ч от начала симптомов ОИМ больных распределяли в группы применения комбинации ИАПФ делаприла или лизиноприла и ИС-5-МН (ИАПФ+ИС-5-МН) или комбинации этих же ИАПФ и плацебо (ИАПФ+плацебо). Продолжительность исследования — 3 мес. В группе ИАПФ+ИС-5-МН и группе ИАПФ+плацебо отмечены изменения конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на  $4,2 \pm 4,4$  и  $17,4 \pm 5,0$  мл соответственно ( $p=0,0439$ ), конечного систолического объема (КСО) ЛЖ —  $-5,5 \pm 2,9$  и  $7,5 \pm 3,9$  мл соответственно ( $p=0,0052$ ) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ —  $6,7 \pm 1,2$  и  $1,9 \pm 1,3\%$  соответственно ( $p=0,0119$ ). Показатель общей смертности в течение 3 мес. статистически значимо не различался между группами ИАПФ+ИС-5-МН и ИАПФ+плацебо — 9,2% и 11,1% соответственно. Таким образом, было показано, что добавление ИС-5-МН к ИАПФ при ОИМ уже через 3 мес. лечения статистически значимо уменьшает ремоделирование ЛЖ [54].

Эффективность применения ИС-5-МН в дополнение к стандартной терапии, включавшей ИАПФ рамиприл, изучалась в двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ с участием 92 больных через 2-10 сут. после ОИМ с признаками дисфункции ЛЖ по данным клинического или эхокардиографического исследования [55]. В группу ИС-5-МН в дозе 60 мг/сут. были распределены 47 больных, в группу плацебо — 45. Продолжительность наблюдения составила 11 мес. В группе ИС-5-МН отмечено статистически значимое снижение концентрации предсердного натрийуретического пептида в среднем на 20 пмоль/л при 95% ДИ  $7,7 \div 32,3$  ( $p=0,002$ ), в то время как в группе плацебо содержание этого гормона уменьшилось статистически незначимо в среднем на 4,9 пмоль/л при 95% ДИ  $4,9 : 14,6$  ( $p=0,31$  и  $p=0,041$  при сравнении двух групп). В подгруппе, включавшей 32 больных с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ , применение ИС-5-МН по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому менее выраженному увеличению индекса КДО ЛЖ ( $p=0,047$  при сравнении двух групп). Доля больных, принимавших диуретики, статистически значимо уменьшилась в группе ИС-5-МН и не изменилась в группе плацебо ( $p=0,048$  при сравнении двух групп). Таким образом, это исследование подтвердило гипотезу о положительном влиянии комбини-

рованной терапии ИАПФ + ИС-5-МН на ремоделирование ЛЖ после ОИМ.

Несмотря на то, что в/в введение НГ можно использовать в качестве стандартной тактики лечения ОИМ в течение первых 24 часов, назначение нитратов после этого периода не показано всем больным, а только по специальным показаниям — при сохранении ишемии миокарда, артериальной гипертонии (АГ) или СН [56].

В исследовании NICE (**N**itrates in Congestive Heart Failure), включавшем 136 больных с ХСН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), добавление ИС-5-МН в дозе 50 мг/сут. однократно по сравнению с плацебо к стандартной терапии каптоприлом через 24 недели (нед.) статистически значимо увеличивало переносимость ФН и замедляло прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ в подгруппе с исходной ФВ ЛЖ 31-40% ( $p=0,035$ ) [57].

**Применение ИС-5-МН при стенокардии у больных с ХСН.** Назначение ИС-5-МН целесообразно при наличии стенокардии у больных с ХСН [58]. Использование  $\beta$ -АБ и нитратов считается наиболее обоснованным в этой ситуации, поскольку препараты обеих групп могут уменьшать выраженность стенокардии и оказывают положительные гемодинамические и клинические эффекты при систолической дисфункции ЛЖ [59-63]. Прием нитратов для предупреждения стенокардии у больных с ХСН оправдано также тем, что назначение АК, даже препаратов с медленным высвобождением и избирательным действием на сосуды, увеличивает риск смерти и способствует прогрессированию ХСН при наличии систолической дисфункции ЛЖ [64-67].

В небольшом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение ИАПФ в комбинации с большими дозами нитратов при слабо и умеренно выраженной ХСН приводит к статистически значимому улучшению переносимости ФН, размеров и функции ЛЖ [53].

**Применение ИС-5-МН при лечении отека легких.** С начала 60-х годов XX века в/в введение петлевых диуретиков рассматривали как основу лечения кардиогенного отека легких [68]. В последующем стали появляться сообщения об эффективности использования нитратов для купирования этого неотложного состояния [69,70]. В небольшом РКИ с включением 110 больных с признаками отека легких было показано, что повторное в/в болюсное введение ИСДН после в/в введения низких доз фуросемида более эффективно для лечения клинически выраженного отека легких по сравнению с применением высоких доз фуросемида и низких ИСДН [71]. В другом исследовании была установлена более высокая эффективность повторного в/в болюсного введения ИСДН по сравнению с применением искусственной вентиляции легких под повышенным давлением в комбинации со стандартным лечением отека легких

[72]. После в/в введения ИСДН начинает действовать быстро с максимумом сосудорасширяющего действия через 5 мин, но имеет короткий период полувыведения — 0,6 ч [73-75], что требует частых повторных введений препарата. Поскольку ИС-5-МН имеет больший период полувыведения (5,1 ч), применение его в виде болюсного в/в введения считается более обоснованным при лечении острого отека легких [68]. Использование ИС-5-МН при острой недостаточности ЛЖ в ходе открытого исследования отличалось уменьшением клинической симптоматики и улучшением гемодинамических показателей [76]. В отличие от инфузий ИСДН и нитропруссид натрия [69,70], введение ИС-5-МН сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты сердечных сокращений [76].

Систематический обзор статей, посвященных сравнению использования нитратов и петлевых диуретиков для купирования отека легких (в основном на фоне ОИМ) показал некоторое преимущество применения нитратов в качестве препаратов первого ряда в этой ситуации [77]. Однако небольшое число работ и их относительно невысокое качество ограничивают ценность результатов проведенного анализа.

**Влияние ИС-5-МН на отражение пульсовой волны при АГ.** Выброс крови в аорту формирует волну давления, которая распространяется далее по всем другим артериям. Эта идущая вперед (падающая) волна давления отражается в любой точке структурно и функционально целостного артериального дерева, вызывая отраженную «эхо»-волну, распространяющуюся в обратном направлении к восходящей аорте. Прямая падающая и отраженная волны постоянно взаимодействуют. Конечная амплитуда и форма измеряемого давления пульсовой волны (ПВ) зависят от времени прохождения прямой и отраженной волн [78]. Последнее, в свою очередь, определяется скоростью ПВ (СПВ) и расстоянием, которое эти волны должны пройти до места артериального русла, где давление регистрируется [79,80]. Если артерии обладают достаточной растяжимостью и СПВ невысока, отраженная волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы; при этом отраженная волна не накладывается на систолу и не влияет на систолическое АД (САД). Отраженная волна достигает восходящей аорты во время диастолы, повышая давление в этот период. Это способствует усилению коронарной перфузии без повышения посленагрузки ЛЖ. При снижении эластичности артерий СПВ возрастает, что приводит к более раннему возвращению отраженной волны — во время систолы [81-86]. Ускоренное отражение волны приводит к повышению САД в восходящей аорте, что сопровождается увеличением посленагрузки ЛЖ и усилением потребления миокардом  $O_2$ . Одновременно снижается диастолическое АД (ДАД), от которого зависит перфузия КА.

В небольшом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании с участием 16 пожилых больных систолической АГ (САГ), устойчивой к обычной антигипертензивной терапии, изучали влияние приема разных медикаментозных препаратов на уровень САД и показатели ПВ [87]. В первой части исследования сравнивали эффекты применения однократной дозы плацебо, ИС-5-МН, эпросартана и каптоприла. Во второй части оценивали действие однократного приема ИС-5-МН или плацебо на фоне предшествующей терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (БАР). АД измеряли сфигмоманометром, а составляющие ПВ с помощью апplanationного тонометра, прикладываемого к лучевой артерии. После приема ИС-5-МН по сравнению с плацебо САД в аорте снижалось на 34 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), после приема каптоприла — на 23 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) и эпросартана — на 15 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ). Соответствующее снижение пульсового давления (ПАД) в аорте составило 29 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ), 18 мм рт.ст. ( $p < 0,001$ ) и 10 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), соответственно. Отмечено существенное различие воздействия изучаемых препаратов на профиль ПВ: индекс прироста статистически значимо не изменялся после применения каптоприла или эпросартана по сравнению с плацебо, но статистически значимо снижался на ~ 50% после приема ИС-5-МН как в первой, так и второй части исследования ( $p < 0,0001$ ). Сходные результаты были получены в других небольших исследованиях эффективности применения ИС-5-МН у пожилых больных изолированной САГ (ИСАГ) [88,89]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что применение ИС-5-МН у пожилых больных ИСАГ положительно влияет на патологические характеристики отраженных волн [87].

Эффективность применения ИС-5-МН в дозе 60 мг/сут. однократно утром как в виде монотерапии, так и в комбинации с фелодипином и/или рамиприлом, была установлена в крупном, многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании с участием 1041 пожилого больного ИСАГ [90]. Известно, что назначение ИС-5-МН для лечения ИСАГ не сопровождается развитием толерантности к препарату [91].

**Влияние лекарственной формы ИС-5-МН на клиническую эффективность препарата.** Таблетки ИС-5-МН ретард с пролонгированным действием обычно содержат немедленно высвобождающийся ИС-5-МН и препарат с замедленным высвобождением в соотношении примерно 1:2,5 [92,93].

В открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании, включавшем 44 больных ССЗ напряжения, изучалась эффективность применения двух форм — таблеток ретардной формы ИС-5-МН с контролируемым высвобождением в дозе 60 мг/сут. однократно и обычной формы препарата [94]. После вводного периода (одна неделя), во время кото-

рого больные не получали нитраты, больные были распределены на группы приема ИС-5-МН ретард 60 мг/сут. однократно и ИС-5-МН 20 мг 2 раза в сут. в течение 2 нед. Вслед за этим следовал период вымывания с плацебо в течение 1 нед., после которого больные в течение 2 нед. получали альтернативный препарат. Применение обеих форм препарата по сравнению с плацебо сопровождалось статистически значимым увеличением продолжительности выполнения нагрузочного теста до снижения сегмента  $ST \geq 1$  мм. Однако время до развития приступа стенокардии статистически значимо возросло только на фоне приема ИС-5-МН ретард. Через 2 нед. лечения ИС-5-МН ретард по сравнению с обычной ИС-5-МН вызывал более выраженное увеличение общей продолжительности выполнения нагрузочного теста; имеются данные о том, что при использовании такой формы ИС-5-МН концентрация препарата в крови остается на высоком терапевтическом уровне через 5 и 12 ч после приема и только затем постепенно снижается, становясь ниже минимальной терапевтической (100 нг/мл) через 24 ч.

В более крупном исследовании DUMQOL (**D**utch **M**ononitrate **Q**uality of **L**ife) было показано, что назначение более высокой дозы ИС-5-МН ретард с медленным высвобождением в дозе 100 мг/сут. однократно, приводило к более выраженному улучшению ФК (NYHA) по сравнению со средней дозой 50 мг/сут. однократно [95]. Прием более высокой дозы также сопровождался статистически значимо большим улучшением качества жизни (КЖ). Использование дозы 100 мг/сут. по сравнению с 50 мг/сут. не сопровождалось увеличением частоты развития побочных эффектов, включая рикошетную стенокардию перед приемом следующей дозы («эффект нулевого часа»). В том же исследовании было показано, что однократный прием ИС-5-МН ретард сопровождался более выраженными положительными изменениями КЖ по сравнению с применением ИС-5-МН несколько раз в день [96]. Причем наибольший эффект от перевода больных на однократный прием ИС-5-МН ретард имел место у больных СД и с ГХС [97].

Назначение ИС-5-МН-МВ 1 раз в сут. по сравнению с многократным приемом сопровождалось более высокой степенью выполнения предписанного режима терапии и экономической эффективностью [98].

В исследовании на здоровых добровольцах показано, что прием ИС-5-МН ретард вместе с пищей замедляет абсорбцию препарата и немного увеличивает его биодоступность [99]. Это не имеет большого клинического значения. Измельчение таблетки ИС-5-МН ретард до приема значительно уменьшает антиишемический эффект препарата [100].

**Дополнительные эффекты органических нитратов.** В крупном фармако-эпидемиологическом исследовании случай-контроль, содержащем данные

о 124 655 лицах, у которых были костные переломы в течение 2000г (случай) и данные о 373 962 лицах, у которых не было переломов (контроль), оценивали частоту применения органических нитратов, включая ИС-5-МН, в течение предшествующих 5 лет [101]. После учета ряда дополнительных факторов, применение нитратов статистически значимо снижало на 11% риск костного перелома любой локализации (Отношение шансов – ОШ=0,89 при 95% ДИ 0,86:0,92) и на 15% риск перелома бедра (ОШ=0,85 при 95% ДИ 0,79:0,92). Риск переломов любой локализации уменьшался как у мужчин, так и у женщин, а риск перелома бедра только у женщин. Снижение риска перелома бедра зависело от дозы препарата. Для установления причинно-следственных связей между использованием нитратов и костными переломами необходимы дополнительные исследования. Следует отметить, что результаты предварительного, рандомизированного, клинического испытания свидетельствуют о том, что назначение ИС-5-МН женщинами в постменопаузе приводит к статистически значимому увеличению образования костной ткани и снижению ее резорбции. Механизм влияния нитратов на риск переломов может быть связан с тем, что окись азота стимулирует образование кости, подавляя ее резорбцию; по крайней мере, такой эффект наблюдали *in vitro* [102].

**Безопасность и переносимость применения ИС-5-МН.** В РКИ с участием 89 больных СС напряжения, сравнивалась эффективность и переносимость разных доз ИС-5-МН [103]. Больных рандомизировали в группы приема ИС-5-МН в дозе 60 мг/сут. однократно в течение 2 нед. или 30 мг/сут. однократно в течение 1 нед., а затем по 60 мг/сут. однократно в течение 1 нед. Вслед за этим следовал 2-недельный период вымывания, после которого использовали альтернативный режим приема препарата. Обе схемы приема ИС-5-МН оказались одинаково эффективными для уменьшения стенокардии и не сопровождалась развитием толерантности. У 30% больных терапия не сопровождалась появлением головной боли. Применение низкой дозы ИС-5-МН по сравнению с высокой сопровождалось меньшей частотой развития головных болей – 45 и 57 больных, соответственно ( $p < 0,02$ ).

Несмотря на то, что клинические исследования применения пролонгированных форм ИС-5-МН не включали больных  $> 65$  лет, Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов предлагает соблюдать осторожность при подборе дозы препарата у пожилых [104]. Рекомендуется начинать терапию с небольших доз и учитывать наличие заболеваний печени, почек, а также сопутствующую терапию.

Назначение ретардных форм нитратов относительно противопоказано при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии из-за возможности увеличения обструкции выносящего тракта ЛЖ и усиления митральной регургитации, развития предобморочных и обморочных состояний [13]. У больных с выраженным аортальным стенозом также следует избегать использования НГ из-за опасности развития обморочного состояния. Однако в некоторых случаях НГ можно с осторожностью назначать этим больным для купирования приступов стенокардии [13].

Известно, что прием силденафила (Виагры) приводит к расширению неизмененных КА, и что одновременное применение нитратов и силденафила статистически значимо увеличивает риск развития потенциально опасной для жизни артериальной гипотонии и снижает кровяное давление в стенозированных КА [105,106]. Больные, использующие нитраты должны быть предупреждены о возможности развития серьезных осложнений при приеме силденафила в течение 24 ч после приема нитратов, включая использование НГ сублингвально.

## Заключение

Эффективность применения нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) недостаточно изучена в крупных РКИ. В большинстве клинических рекомендаций по лечению разных форм ИБС нитраты занимают вполне определенное место [13, 25, 58]. Несмотря на противоречивые мнения об эффективности назначения нитратов для лечения ССЗ, по-видимому, следует согласиться с тем, что нитраты еще долго будут использоваться при ИБС в связи с их доказанной эффективностью для уменьшения симптомов заболевания [107].

## Литература

1. Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879; 1(80-81): 113.
2. Bogaert MG. Organic nitrates in therapy: a 100-year development. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1984; 46(1): 53-61.
3. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. *Сердце* 2003; 2(8): 88-90.
4. Teo KK, Catellier DJ. Long-term nitrate use in chronic coronary artery disease: need for a randomized controlled trial. *Am Heart J* 1999; 138 (Pt 1): 400-2.
5. Verheugt FWA. Acute coronary syndromes: drug treatments. *Lancet* 1999; 353(Suppl II): 20-3.
6. Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice. *Am J Med* 1983; 74: 85-94.
7. Kaski JC, Plaza LR, Meran DO, et al. Improved coronary supply: prevailing mechanism of action of nitrates in chronic stable angina. *Am Heart J* 1985; 110: 238-45.
8. Lacoste LL, Theroux P, Lidon RM, et al. Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73(15): 1058-62.
9. Parker JD, Parker JO. Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338: 520-31.
10. Bogaert MG. Pharmacokinetics of organic nitrates in man: an overview. *Eur Heart J* 1988; 9(Suppl A): 33-7.
11. Armstrong PW, Moffat JA, Marks GS. Arterial-venous nitroglycerin gradient during intravenous infusion in man. *Circulation* 1982; 66: 1273-6.
12. Murad F. Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and b-adrenergic antagonists. In: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press 1990; 764-83.
13. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
14. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 996-1010.
15. Emanuelsson H, Ake H, Kristi M, Arina R. Effects of diltiazem and isorbide-5-mononitrate, alone and in combination, on patients with stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 561-5.
16. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991; 338: 1036-9.
17. Ciampricotti R, Schotborgh CE, de Kam PJ, van Herwaarden RH. A comparison of nicorandil with isorbide mononitrate in elderly patients with stable coronary heart disease: the SNAPE study. *Am Heart J* 2000; 139: 939-43.
18. Hall R, Chong C. A double-blind, parallel-group study of amlodipine versus long-acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina. *Cardiology* 2001; 96: 72-7.
19. Glasser SP. Effect of extended-release isorbide mononitrate one hour after dosing in patients with stable angina pectoris. *IMDUR Study Group. Am J Cardiol* 1997; 80(12): 1546-50.
20. Hennig L, Andresen D, Hennig A, et al. Comparison of the effect of isorbide-5-mononitrate and isorbide dinitrate in a slow-release form on exercise-induced myocardial ischemia. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 636-40.
21. Nyberg G. Current Status of Isorbide-5-Mononitrate Therapy in Chronic Stable Angina Pectoris. *Am J Ther* 1994; 1(1): 93-101.
22. Jansen R, Cleophas TJ, Zwinderman AH, Niemeijer MG. Chronic nitrate therapy in patients with angina with comorbidity. *Am J Ther* 2006; 13: 188-91.
23. Larrat EP. Cost-effectiveness study of nitrate therapy using a decision analysis methodology. *Hosp Formul* 1994; 29(4): 277-8.
24. Kou V, Nassisi D. Unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction: an evidence-based approach to management. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 449-68.
25. Braunwald E, Antman EM, 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 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
26. DePace N, Herling IM, Kotler MN, et al. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1806-9.
27. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, et al. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 598-602.
28. Kaplan KDR, Parker M, Przybylek J, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694-8.
29. Gobel EJ, Hautvast RW, van Gilst WH, et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653-7.
30. Flather M, Collinson J, Wright A, et al. 71 Practice patterns for patients with unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: UK prospective registry of acute ischaemic syndromes (PRAIS-UK). *Lancet* 1999; 353(Suppl 3): 65.
31. Cotter G, Faibel H, Barash P, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998; 16(3): 219-24.
32. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J* 1991; 12: 405-11.
33. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
34. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
35. 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.
36. Thadani U. Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary heart disease? *Cardiovasc Drugs Ther* 1977; 11: 213-8.
37. Woods KL. Commentary: biostatistics, biological mechanisms and Bayes: lessons from the magnesium trials. *Int J Epidemiol* 2002 Feb; 31(1): 105-6.
38. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
39. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, et al. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies.

- Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 1): 577-85.
40. The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
  41. Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, et al. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. *JAMA* 1993; 269: 2379-85.
  42. Nakamura Y, Kawai C, Moss AJ, et al. Comparison between Japan and North America in the posthospital course after recovery from an acute coronary event. *Int J Cardiol* 1996; 55: 245-54.
  43. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37-47.
  44. Rakhita RD, Marber MS. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection? *Heart* 2001; 86: 368-72.
  45. Qu XB, Xiao X, Liu Q, Liu YS. Prognostic effect of angina before acute myocardial infarction in elderly patients. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 25(1): 80-2.
  46. Hill M, Takano H, Tang XL, et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits despite development of nitrate tolerance. *Circulation* 2001; 104(6): 694-9.
  47. Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, et al. Impact of left ventricular unloading after late reperfusion of canine anterior myocardial infarction on remodeling and function using isosorbide-5-mononitrate. *Circulation* 1995; 92: 926-34.
  48. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complication: effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906-19.
  49. Mahmarian JJ, Moyo LA, Chinoy DA, et al. Transdermal nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction: results of a multicenter prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1998; 97: 2017-24.
  50. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *JACC* 1996; 27: 337-44.
  51. Katz RJ, Levy WS, Buff L, et al. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991; 83: 1271-7.
  52. Meredith IT, Alison JF, Zhang F-M, et al. Captopril potentiates the effects of nitroglycerin in the coronary vascular bed. *JACC* 1993; 22: 581-7.
  53. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 99: 2652-7.
  54. Latini R, Staszewsky L, Maggioni AP, et al. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and nitrate association on left ventricular remodeling in patients with large acute myocardial infarction: the Delapril Remodeling after Acute Myocardial Infarction (DRAM) trial. *Am Heart J* 2003; 146(1): 133-41.
  55. Tingberg E, Roijer A, Thilen U, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled long-term study of isosorbide-5-mononitrate therapy in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145(1): E1.
  56. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-8.
  57. Lewis BS, Rabinowitz B, Schlesinger Z, et al. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. Results of the Nitrates in Congestive Heart Failure (NICE) Study. *Cardiology* 1999; 91(1): 1-7.
  58. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104(24): 2996-3007.
  59. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
  60. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
  61. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
  62. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Intermittent large dose nitrates added to standard therapy, improves left ventricular function and exercise capacity in patients with chronic heart failure [abstr]. *JACC* 1999; 33: 188A.
  63. Sussex BA, Campbell NR, Raju MK, McKay DW. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 229-34.
  64. Elkayam U, Weber L, McKay C, Rahimtoola S. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 560-6.
  65. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991; 83: 52-60.
  66. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. *Br Heart J* 1995; 73: 428-33.
  67. Benatar D, Hall V, Reddy S, Gheorghide M. Clinical and neurohormonal effects of nicardipine hydrochloride in patients with severe chronic heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Ther* 1998; 5: 25-32.
  68. Gammage M. Treatment of acute pulmonary oedema: diuresis or vasodilatation? *Lancet* 1998; 351: 382-8.
  69. Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W, et al. Haemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 48: 1183-93.
  70. Nelson GIC, Silke B, Ahuja RC, et al. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart failure following myocardial infarction. *Lancet* 1983; 1: 730-2.
  71. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-93.
  72. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *JACC* 2000; 36: 832-7.
  73. Sporn-Radun S, Betzein G, Kaufmann B, et al. Effect and pharmacokinetics of isosorbide dinitrate in normal man. *Eur Clin J Pharmacol* 1980; 18: 237-44.
  74. Taylor T, Chasseaud LF, Doyle E. Pharmacokinetics of isosorbide dinitrate after intravenous infusion in human subjects. *Biopharm Drugs Dispos* 1980; 1: 149-56.
  75. Morrison RA, Weigand UW, Jahnchem E, et al. Isosorbide dinitrate kinetics and dynamics after intravenous, sublingual and

- percutaneous dosing in angina. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 747-56.
76. Gammage MD, Murray RG, Littler WA. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of acute left ventricular failure following acute myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 639-43.
77. Johnson A, Mackway-Jones K. Frusemide or nitrates in acute left ventricular failure. *Emerg Med J* 2001; 18: 59-60.
78. Лондон Ж. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией. *Нефрология и диализ* 2000;2(3). Available at: [www.dialysis.ru/magazine/2000-3/](http://www.dialysis.ru/magazine/2000-3/)
79. Latbam RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72: 1257-69.
80. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflections in systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993; 11: 327-37.
81. Nichols WW, O'Rourke M.E. (1998). Vascular impedance. In McDonald's blood/low in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, (4 ed.), Edward Arnold, London.
82. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Churchill Livingstone, Edinburgh 1982.
83. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In Textbook of Hypertension, (ed. J.D. Swales), pp. 85-102, Blackwell Scientific, London 1994.
84. O'Rourke ME. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9.
85. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure; a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5.
86. Mitchell GF, Moya LM, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254-60.
87. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2003; 41(2): 297-301.
88. Felizardo A, Maldonado J, Pego M, et al. Role of nitrates in pharmacologic modulation of reflected waves and their significance in the treatment of arterial hypertension in the elderly. *Rev Port Cardiol* 1997; 16(7-8): 607-11.
89. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL, Kaesemeyer WH. Interactions of L-arginine, isosorbide mononitrate, and angiotensin II inhibitors on arterial pulse wave. *Am J Hypertens* 2003; 16(9 Pt 1): 719-24.
90. Lohmann FW. Treatment of Isolated Systolic Hypertension. *Clin Drug Invest* 1999; 18(3): 173-81.
91. Stokes G.S. Nitrates as adjunct hypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 60-8.
92. Trenk D, Hinder M, Stengele E, et al. Comparison of the initial hemodynamic effects of immediate-release ver-sus sustained-release isosorbide-5-mononitrate following single oral doses. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 168-76.
93. Cleophas TJ, Niemeyer MG, Zwinderman AH., van der Wall EE. Isosorbide mononitrate 30% immediate-release 70% sustained-release formulation: a review. DUMQOL (DUTch Mononitrate Quality of Life) Study Group. *Angiology* 2000; 51: 631-8.
94. Chen YH, Ding PY, Wang SP. Anti-ischemic and anti-anginal effects of controlled-release and conventional isosorbide-5-mononitrate in stable angina pectoris. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 577-83.
95. Zwinderman AH, Cleophas TJ, van der Sluijs H, et al. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: effects on quality-of-life indices. Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group. *Angiology* 1999; 50: 963-9.
96. Niemeyer MG, Kleinjans HA, de Ree R, et al. Comparison of multiple-dose and once-daily nitrate therapy in 1212 patients with stable angina pectoris: effects on quality of life indices. Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group. *Angiology* 1997; 48: 855-62.
97. Jansen R, Cleophas TJ, Zwinderman AH, Niemeijer MG. Chronic nitrate therapy in patients with angina with comorbidity. *Am J Ther* 2006; 13: 188-91.
98. Brown RE, Kendall MJ, Halpern MT. Cost analysis of once-daily ISMN versus twice-daily ISMN or transdermal patch for nitrate prophylaxis. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22: 67-76.
99. Kosoglou T, Kazierad DJ, Schentag JJ, et al. Effect of food on the oral bioavailability of isosorbide-5-mononitrate administered as an extended-release tablet. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 151-8.
100. Hider JD, Shehab Z, Courteney-Harris R. Effectiveness of modified release isosorbide mononitrate affected by incorrect use. *BMJ* 2000; 320: 483.
101. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1811-7.
102. Nabhan AF. A randomized clinical trial of the effects of isosorbide mononitrate on bone formation and resorption in postmenopausal women: a pilot study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1320-4.
103. Cleophas TJ, Niemeyer MC, van der Wall EE, van der Meulen J. Nitrate-induced head-ache in patients with stable angina pectoris: beneficial effect of starting on a low dosage. 5-ISMN headache study group. *Angiology* 1996; 47: 679-85.
104. Food and Drug Administration Approvals. *Medscape Pharmacists* 2003; 4(1). Available at: [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
105. Cheitlin MD, Hutter AMJr, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *JACC* 1999; 33: 273-82.
106. Ishikura F, Beppu S, Hamada T, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation* 2000; 102(20): 2516-21.
107. Darius H. Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(Suppl 2): S15-20; discussion S29-31.

Поступила 15/03-2007

## Артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа: обладают ли блокаторы рецепторов ангиотензина II особыми преимуществами?

В.В. Фомин, С.В. Моисеев, Е.А. Сагинова

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

## Arterial hypertension and Type 2 diabetes mellitus: any benefits for angiotensin II receptor blockers?

V.V. Fomin, S.V. Moiseev, E.A. Saginova

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

Блокаторы рецепторов ангиотензина II – антигипертензивные препараты, имеющие преимущества при лечении артериальной гипертензии (АГ) высокого риска. В статье представлены результаты основных клинических исследований. На примере ирбесартана обосновывается органопротективное действие этого класса препаратов для лечения АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия высокого риска, сахарный диабет 2 типа, блокаторы рецепторов ангиотензина II, ирбесартан.

Angiotensin II receptor blockers are antihypertensive medications demonstrating some benefits in the treatment of high-risk arterial hypertension (AH). Principal clinical trials' results are presented; organo-protective action of this drug class, with irbesartan as an example, is demonstrated for AH and Type 2 diabetes mellitus combination treatment.

**Key words:** High-risk arterial hypertension, Type 2 diabetes mellitus, angiotensin II receptor blockers, irbesartan.

Достижение целевого артериального давления (АД) представляет собой ключевую составляющую стратегии защиты органов-мишеней эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1,2]; свидетельствуют результаты хорошо известного исследования ALLHAT (**A**ntihypertensive and **L**ipid-**L**owering treatment to prevent **H**EART **A**ttack **T**rial), не столь принципиально, с помощью какого антигипертензивного препарата удалось этого добиться [3]. В общепринятых рекомендациях по ведению больных ЭАГ обоснования назначения определенных классов антигипертензивных препаратов различаются; в частности, сахарный диабет 2 типа (СД-2) обозначен как особое показание к применению блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) [4,5]. Существуют ли особые преимущества БРА при СД-2, заметны ли они в реальной клинической практике, стоит ли именно с них начинать лечение АГ у этой категории пациентов?

Исследование UKPDS (**U**K **P**rospective **D**iabetes **S**tudy) продемонстрировало, что нормализация АД оптимизирует прогноз больных СД-2 в большей степени, чем улучшение параметров углеводного обмена, что, тем не менее, не опровергает приоритетного значения строгого контроля гликемии для профилактики микро- и макрососудистых осложнений этого заболевания. Ориентируясь на результаты исследования UKPDS, создается впечатление о том, что при СД-2, как и в общей популяции пациентов, страдающих ЭАГ, определенные антигипертензивные препараты не имеют преимуществ, за исключением способности снижать АД [6]. Тем не менее, в течение последующих 10 лет после публикации результатов исследования UKPDS лидирующие позиции в лечении АГ при СД-2 заняли препараты, устраняющие эффекты активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и БРА [7-9].

Рекомендации по применению тех или иных антигипертензивных препаратов, в т.ч. основанные на их «особых» свойствах, зачастую базируются только на результатах клинических исследований и/или мета-анализов, иногда — единственного, данные которого впоследствии оказываются не столь убедительными или даже опровергаются. Использование ИАПФ и БРА при СД-2, напротив, убедительно целесообразно с патофизиологической точки зрения. Непосредственное участие компонентов РААС, прежде всего, ангиотензина II (АТ-II) в ремоделировании тканей-мишеней СД-2 и АГ неоднократно продемонстрировано и объясняется, главным образом, так называемыми негемодинамическими влияниями этого медиатора — активацией процессов тканевого фиброза за счет индукции ряда профиброгенных хемокинов, в т.ч. трансформирующего фактора роста-бета (TGF $\beta$ ) [10-12]. Четко установлены взаимосвязи между гиперактивацией преимущественно тканевого пула РААС и избытком инсулина, также индуцирующим общие с АТII пути фиброгенеза, реализующиеся в миокарде, сосудистой стенке и почечной ткани [13]. При АГ, ассоциированной с СД-2, достигает максимальной выраженности эндотелиальная дисфункция (ЭД), опосредуемая АТII, инсулином, а также конечными продуктами гликозилирования, липопротеинами очень низкой и низкой плотности (ЛОНП и ЛНП), и представляющая собой центральное звено патогенеза ССО и поражения почек [14-18]. Нарушение функции эндотелиоцитов удается зарегистрировать уже на этапе инсулинорезистентности (ИР), при метаболическом синдроме (МС), при котором она является одной из первоочередных мишеней для терапевтического воздействия [19,20]. Во многом поэтому ИАПФ и БРА, устраняющие нежелательные последствия взаимодействия АТII с эндотелиоцитами, обладают антиминокральбуминурическим действием и улучшают прогноз при АГ, ассоциированной с СД-2 [21-23].

Положительное влияние ИАПФ на прогноз при СД-2, сочетающемся с АГ, подтверждено результатами контролируемых исследований с участием пациентов из группы очень высокого риска. Крупное исследование HOPE (Heat Outcomes Prevention Evaluation study), в котором 3577 из 9541 включенных пациентов страдали СД-2, было посвящено оценке влияния рамиприла на вероятность нефатальных острого инфаркта миокарда (ОИМ), мозгового инсульта (МИ) и сердечно-сосудистой смерти (первичная конечная точка). Частоту возникновения поражения почек специально изучали в группе с микроальбуминурией (МАУ) (31,9% больных), сопоставляя ее у пациентов, лечившихся ИАПФ или получавших плацебо — исследование MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular and Renal Outcomes in the Heat Outcomes Prevention Evaluation) [24]. У всех включенных в исследование больных исходно был выявлен еще хотя бы один сердечно-сосудистый фактор риска (ФР) и/или в анамнезе имелось ССО.

Наряду со значительным снижением частоты ССО, при назначении рамиприла удалось добиться значительного уменьшения риска развития диабетической нефропатии на 24% ( $p=0,027$ ) по сравнению с плацебо. ИАПФ позволял существенно снизить вероятность большинства проявлений диабетической микроангиопатии — поражения почек, в т.ч. требующего программногемодиализа, и ретинопатии. Прием рамиприла значительно замедлял темп увеличения экскреции альбумина с мочой [25]. Исследование HOPE — одно из первых, четко обосновавшее необходимость назначения препарата, устраняющего эффекты РААС, подавляющему большинству больных СД-2.

Появление БРА, предупреждающих последствия взаимодействия этого медиатора с рецепторами I типа АТII, позволяло ожидать более полную блокаду нежелательных эффектов РААС и, следовательно, более демонстративные по сравнению с ИАПФ преимущества с точки зрения влияния на долгосрочный прогноз у больных ЭАГ, особенно относящихся к категории высокого риска, при хронических заболеваниях почек с протеинурией, а также при хронической сердечной недостаточности (ХСН) [26-28]. При ХСН опыт применения БРА в сравнении с ИАПФ оказался, в определенной степени, разочаровывающим: «новый» класс препаратов не превосходил «старый» ни по влиянию на клинические признаки, ни по способности улучшать прогноз, демонстрируя радикальные преимущества лишь в отношении переносимости [29,30]. Тем не менее, антигипертензивный эффект и органопротективные свойства БРА, в целом, оказались подтвержденными [26], тем более что само по себе оправдание противопоставления двух классов препаратов, имеющих общую мишень для воздействия — РААС — представляется весьма спорным. В связи с этим объектом для изучения эффективности и безопасности БРА стали, в первую очередь, пациентов, которые практически не участвовали в клинических исследованиях, посвященных ИАПФ.

Хорошо известное исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) включало больных ЭАГ с максимальным сердечно-сосудистым риском, определявшимся наличием гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), подтверждаемой при электрокардиографии. Возможность снижения вероятности «больших» ССО, в т.ч. МИ и ОИМ у этих пациентов, сравнивали, назначая им БРА лозартан или  $\beta$ -адреноблокатор атенолол. При одинаковом снижении АД, достигнутом при применении атенолола или лозартана, в группе, получавшей последний, было зарегистрировано снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты ОИМ. Кроме того, прием лозартана приводил к регрессу признаков ГЛЖ. Преимущества БРА над  $\beta$ -адреноблокатором оказалось особенно очевидным в группе больных СД-2, у которых использование лозартана привело к снижению риска сердечно-сосу-

дистой смерти, ОИМ и МИ на 24% ( $p=0,031$ ) и сердечно-сосудистой смертности на 37% ( $p=0,028$ ) [31].

Демонстрация пользы от применения БРА у больных АГ высокого риска, в т.ч. при СД-2, стала основанием для проведения новых клинических исследований, объектом которых часто становился ирбесартан (Апровель®, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция), особенно интенсивно изучавшийся на различных стадиях формирования диабетического поражения почек (потенциально обратимой – МАУ и протеинурии) [32]. Диабетическая нефропатия, представляющая собой одну из ведущих причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) в развитых странах [33–35] и одновременно характеризующаяся выраженным дисбалансом кардиоренальных взаимоотношений [18,36], предопределяющим также очень высокий риск ССО, нередко используется для оценки органопротективных возможностей антигипертензивных препаратов, демонстрация которых именно у этой категории пациентов оказывается особенно убедительной.

Влияние ирбесартана в режиме монотерапии и в комбинации с гидрохлортиазидом на параметры АД у 31793 больных СД-2, наблюдавшихся у 8714 врачей общей практики ФРГ, оценивали в обсервационном исследовании, продолжительностью 3 месяца. Попытка максимально сближить условия проведения исследования с реальной клинической практикой предопределила выбор критериев эффективности – степени снижения систолического, диастолического и пульсового АД (САД, ДАД и ПАД), а также числа больных, ответивших на лечение, т.е. тех, у кого удалось снизить САД на  $\geq 10$  мм рт.ст. и/или добиться ДАД  $\leq 90$  мм рт.ст., а также частоты нормализации САД  $< 140$  мм рт.ст. и ДАД  $< 90$  мм рт.ст. Также регистрировали частоту нормализации АД  $< 140/90$  мм рт.ст. и влияние ирбесартана на экскрецию альбумина с мочой. 38% пациентов, включенных в исследование, оставались на монотерапии ирбесартаном, 61% – получали комбинацию его с гидрохлортиазидом.

По завершению периода наблюдения было констатируемо снижение САД на 22,5 мм рт.ст., ДАД на 10,7 мм рт.ст., ПАД на 11,6 мм рт.ст. 83,4% больных ответили на лечение, у 42,7% отмечена нормализация АД, в т.ч. ДАД  $< 90$  мм рт.ст. у 73,8% пациентов. Степень снижения АД под действием ирбесартана не зависела от предшествующей антигипертензивной терапии. К концу исследования альбуминурия уменьшилась, в среднем, на 27,7 мг/л [37].

Близкое по схеме проведения открытое, обсервационное исследование, включавшее 16600 больных АГ и СД-2: средний возраст  $62,2 \pm 10,7$  года, 53,9% имели избыточную массу тела и 26,4% ожирение, показало существенное снижение АД (в среднем на 22,3/11,2 мм рт.ст.) спустя 3 месяца лечения ирбесартаном, также сопровождавшееся уменьшением числа больных с МАУ – с 45,6% исходно до 30,6%. Особенно важным свойством для антигипертензивного пре-

парата, применяемого при СД-2, является его метаболическая нейтральность: в данном исследовании ирбесартан не приводил к негативным изменениям параметров, характеризующих обмен липопротеидов, гликемии и уровня гликированного гемоглобина. Нежелательные явления были отмечены лишь у 0,3% больных, завершивших участие в исследовании [38].

Способность ирбесартана устранять МАУ у пациентов с СД-2, стала объектом специального изучения в исследовании IRMA II (Irbesartan Microalbuminuria II trial). 590 больных СД-2 с АГ и МАУ были рандомизированы: ирбесартан 150 мг/сут.; ирбесартан 300 мг/сут. или плацебо. Критерием включения была величина уровня экскреции альбумина с мочой, составлявшая 20–200 мкг/мин; в качестве оцениваемого исхода лечения были выбраны нарастание МАУ  $> 200$  мкг/мин или на 30% по сравнению с исходной, расцениваемое как показатель прогрессирования диабетического поражения почек. Одновременно осуществлялось наблюдение за изменением показателей клиренса креатинина, экскрецией альбумина с мочой и частотой достижения нормальбуминурии ( $< 20$  мкг/мин) к моменту завершения исследования. Исходно у больных во всех группах фильтрационная функция почек была сохранной: сывороточный креатинин  $> 1,5$  мг/дл у мужчин и  $> 1,1$  мг/дл у женщин служил критерием исключения.

Ирбесартан обеспечивал адекватный контроль АД и достоверно снижал альбуминурию: увеличение экскреции альбумина с мочой наблюдалось у 9,7% больных, лечившихся 150 мг/сут. ирбесартана, и лишь у 5,2% пациентов, принимавших 300 мг/сут. ирбесартана. В группе плацебо частота нарастания мочевого экскреции альбумина (14,9%) оказалась почти в 3 раза выше, чем у пациентов, принимавших БРА в максимальной дозе. Прием 300 мг/сут. ирбесартана достоверно снижал риск развития выраженной диабетической нефропатии в 3 раза, в то время как в группе, получавшей меньшую дозу (150 мг/сут.), снижение частоты прогрессирования поражения почек было статистически значимым, но достоверность была менее убедительной.

Антимикроальбуминурическое действие ирбесартана оказалось дозозависимым, составив -38% в группе, получавшей 300 мг/сут. препарата по сравнению с -24% у больных, принимавших 150 мг/сут. ( $p < 0,001$ ). Полный регресс МАУ был констатируемо у 34% пациентов, лечившихся 300 мг/сут. ирбесартана, 24% – у получавших 150 мг/сут. и 21% в группе плацебо. У всех участвовавших в исследовании больных, в т.ч. рандомизированных к плацебо, было достигнуто сопоставимое снижение АД, но достижение его с помощью препаратов, не относящихся к группе блокаторов РААС, сопровождалось снижением экскреции альбумина с мочой всего на 2% [39].

Исследование IRMA II, по существу, впервые показало возможность регресса МАУ, отражающего стабилизацию ранней стадии диабетического пораже-

ния почек, с помощью БРА – препарата, непосредственно не влияющего на гликемию и другие параметры углеводного обмена. Способность тормозить поражение органов-мишеней на ранних стадиях, особенно важная с точки зрения улучшения долгосрочного прогноза больных ЭАГ, сочетающейся с СД-2, определяет целесообразность назначения БРА подавляющему большинству подобных пациентов [40,41]. Первоочередной целью применения БРА в этой ситуации является предупреждение ССО и прогрессирования почечного поражения, в конечном итоге обеспечивающее снижение частоты инвалидизирующих и фатальных осложнений АГ и СД-2.

Дальнейший анализ результатов исследования IRMA II позволил уточнить закономерности формирования диабетической нефропатии и составляющие органопротективного действия ирбесартана. Оказалось, что наряду с МАУ – локально-почечным признаком генерализованной ЭД, ирбесартан также снижает другие маркеры высокого риска ССО, в частности, уменьшает сывороточный уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом. Уменьшаясь за год на 5,4% в группе БРА, этот показатель возрастал на 10% в год у пациентов, получавших плацебо ( $p < 0,001$ ). Прием ирбесартана сопровождался снижением фибриногенемии на 0,059 г/л ежегодно, в то время как у больных, не принимавших БРА, она увеличивалась каждый год на ту же величину ( $p = 0,029$ ). Аналогичная зависимость была констатирована в отношении сывороточной концентрации интерлейкина-6 [42]. Возможности ирбесартана в коррекции показателей острофазового ответа косвенно подтверждают его способность снижать риск ССО, всегда очень высокий при сочетании СД-2 и АГ и достигающий максимума при появлении МАУ.

Наблюдение за пациентами, включенными в исследование IRMA II, детализировало показатели, определяющие прогноз при диабетической нефропатии. Оказалось, что риск прогрессирования диабетического поражения почек минимален при самых низких значениях МАУ. При экскреции альбумина с мочой 20-40 мкг/сут., частота усугубления почечного поражения составила 1,25% у пациентов, получавших плацебо, и 0,78% – у принимавших ирбесартан. Если исходно величина МАУ составляла 41-200 мкг/мин, то прогрессирование диабетической нефропатии наблюдали существенно чаще: у 32,5% представителей группы плацебо и у 11,2% принимавших БРА [43].

Сопоставление влияния на АД ирбесартана в дозе 150 мг/сут., 300 мг/сут. и антигипертензивных препаратов, использовавшихся в качестве плацебо, было выполнено в динамике с проведением амбулаторного суточного мониторирования (СМ) АД у 43 из 590 участников исследования IRMA II. Исходно величины АД были одинаковы во всех трех группах; степень его снижения не различалась в зависимости от примененного антигипертензивного препарата и време-

ни суток. Тем не менее, экскреция альбумина с мочой, уменьшившаяся к концу исследования на 38% при применении 150 мг/сут. и на 73% при приеме 300 мг/сут. ирбесартана, у пациентов, получавших плацебо, практически не изменилась [44].

Была продемонстрирована зависимость антимикрoальбуминурического действия в большей степени от дозы ирбесартана, чем от степени снижения АД. 133 больным, завершившим участие в исследовании IRMA II, отменили на 1 месяц любую антигипертензивную терапию. Среднее АД, практически не изменившееся в группе плацебо, увеличивалось у пациентов, исходно лечившихся ирбесартаном в дозе 150 мг/сут. или 300 мг/сут. МАУ увеличилась на 14% у больных, принимавших плацебо, на 11% у получавших 150 мг/сут. ирбесартана; в группе, которым назначали 300 мг/сут. ирбесартана, даже спустя 1 месяц после его отмены сохранялось достоверное снижение экскреции альбумина с мочой на 47% ( $p < 0,05$ ) [45]. То обстоятельство, что снижение экскреции альбумина с мочой не является прямым производным антигипертензивного действия АРА, не отменяет необходимости настойчивого достижения целевого АД у всех больных ЭАГ, сочетающейся с СД-2.

В качестве одного из аргументов против широкого использования БРА как инициальных антигипертензивных препаратов называют их высокую стоимость, превосходящую, в частности, стоимость ИАПФ [46,47]. Действительно ли использование БРА экономически не оправдано даже в тех ситуациях, когда преимущества этих препаратов реально обоснованы, например, при ЭАГ, сочетающейся с СД-2 и МАУ? Продемонстрировано, что благодаря достигаемому с помощью ирбесартана значительного увеличения периода, предшествующего ТПН, всегда требующей дорогостоящих методов лечения (постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, программный гемодиализ, трансплантация почки), удается значительно снизить стоимость ведения больных СД-2 с поражением почек [48]. Установлено также, что назначение ирбесартана на ранней стадии диабетической нефропатии позволяет сэкономить 11,9±3,3 млн. долл. США на 1 тыс. пациентов, страдающих СД-2 с АГ и МАУ; при диабетическом поражении почек с протеинурией – 3,0±2,7 млн. долл. США [49]. Проблема защиты органов-мишеней, в частности профилактики ТПН, у больных СД-2 особенно актуальна, поскольку они плохо переносят заместительную почечную терапию, и выживаемость их при ее применении заметно ниже по сравнению с другими хроническими болезнями почек [33]. Игнорирование БРА на первом этапе лечения ЭАГ, сочетающейся с СД-2 и МАУ, применение более «дешевых» антигипертензивных препаратов вместо заведомо более эффективных, типично для России, особенно амбулаторных медицинских учреждений [47], по существу, означает упущенные возможности продления жизни пациентов, достигаемой за счет предупреждения по-

тенциально фатальных осложнений, к числу которых, в частности, относится диабетическое поражение почек.

Уточнение отдельных звеньев патогенеза ЭАГ [50], в т.ч. в рамках МС и в ассоциации с СД-2 [20], открывает новые перспективы для назначения БРА. Было продемонстрировано дополнительное снижение мочевой экскреции альбумина на 15% при использовании «ультравысокой» дозы ирбесартана (900 мг/сут.) по сравнению с «высокой» (300 мг/сут.) у пациентов с III (МАУ) стадией диабетической нефропатии; при этом не было зарегистрировано снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), артериальной гипотензии и других нежелательных явлений, требующих отмены препарата [51]. Назначение очень высоких доз БРА, очевидно, может полностью купировать МАУ, но этот подход еще более привлекателен при протеинурии, в т.ч. нефротической ( $\geq 3$  г/сутки), хотя их безопасность в этой ситуации нуждается в специальном изучении.

Наблюдали достоверное улучшение параметров тощаковой и постпрандиальной гликемии, а также результатов внутривенного теста толерантности к глюкозе спустя 24 недели лечения ирбесартаном пациентов, страдавших МС; у них было отмечено улучшение перфузии головного мозга [52]. Способность БРА предупреждать СД-2, в т.ч. за счет улучшения по-

казателей углеводного обмена, установлена также в результате анализа популяции пациентов, включенных в исследование LIFE [53]. Противодиабетические свойства БРА могут быть частично объяснены их активирующим действием на  $\gamma$ -рецепторы пролифератора пероксисом (PPAR- $\gamma$ ), приводящим к увеличению чувствительности к инсулину скелетных мышц и адипоцитов [54]. Свойства ирбесартана как PPAR- $\gamma$ -агониста обосновывают его назначения при ИР, в т.ч. для профилактики СД-2, хотя данная область использования БРА пока остается в большей степени гипотетической и, очевидно, должна стать объектом специально планируемых экспериментальных и клинических исследований.

Как и другие классы антигипертензивных препаратов, БРА, очевидно, не являются «идеальными», способными заменить собой все другие, и снижающими вероятность поражения органов-мишеней у больных ЭАГ до величин, существующих у нормотоников. Тем не менее, именно при ЭАГ высокого риска, сочетающейся с другими признаками МС, но особенно — с СД-2 и МАУ, эти препараты отличаются рядом реальных преимуществ с точки зрения возможностей улучшения долгосрочного прогноза пациентов, во многом обоснованных результатами клинических исследований, в которых применялся ирбесартан.

## Литература

- Zanchetti A, Hansson L, Menard J, et al. Risk assessment and treatment benefit in intensively treated hypertensive patients of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study for the HOT Study Group. *J Hypertens* 2001; 19: 819-25.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood pressure lowering drugs: results of the prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000; 356: 1955-64.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive an Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
- ESH-ESC Guidelines Committee. ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
- Секция артериальной гипертонии ВНОК. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Москва 2005.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998; 317: 705-13.
- Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-92.
- Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053-9.
- Zanchetti A, Ruilope LM. Antihypertensive treatment in patients with type-2 diabetes mellitus: what guidance from recent controlled randomized trials? *J Hypertens* 2002; 20: 2099-110.
- Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney; emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol. Dial Transplant* 1998; 13: 1131-42.
- Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease. A unifying hypothesis. *Hypertension* 2001; 37: 1047-52.
- Bottinger EP, Bitzer M. TGF  $\beta$  signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2600-10.
- Folli F, Saad MJ, Velloso L, et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 133-9.
- Cottone S, Vadala A, Mangano MT, et al. Endothelium-derived factors in microalbuminuric and nonmicroalbuminuric essential hypertensives. *Am J Hypertens* 2000; 13: 172-6.
- De Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. *Kidney Int* 2004; 66: 2109-18.
- Stehouwer CD. Endothelial dysfunction in diabetic nephropathy: state of art and potential significance for non-diabetic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 778-81.
- Шестакова М.В., Кочемасова Т.В., Горелышева В.А. и др. Роль молекул адгезии (ICAM-1 и E-селектин) в развитии диабетических микроангиопатий. *Тер архив* 2002; 6: 24-7.
- Шестакова М.В., Ярек-Мартынова И.Р., Иванишина Н.С. и др. Кардиоренальный синдром при сахарном диабете I типа: роль дисфункции эндотелия. *Кардиология* 2005; 6: 35-41.
- Rosenson RS, Reasner CA. Therapeutic approaches in the prevention of cardiovascular disease in metabolic syndrome and in patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 480-7.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва 2004.
- Gasic S, Wagner OF, Fasching P, et al. Fosinopril decreases levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 in borderline hypertensive type II diabetic patients with microalbuminuria.

- Am J Hypertens 1999;12(2 Pt.1): 217-22.
22. Pahor M, Franse LV, Deitcher SR, et al. Fosinopril versus amlodipine comparative treatments study: a randomized trial to assess effects on plasminogen activator inhibitor-1. *Circulation* 2002; 105: 457-61.
  23. Шестакова М.В. Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротективный эффект от выбора антигипертензивного препарата? *Тер архив* 2001; 6: 64-6.
  24. Gertsein HC, Bosch J, Pogue J, et al. Rationale and design of a large study to evaluate the renal and cardiovascular effects of an ACE inhibitor and vitamin E in high-risk patients with diabetes: the MICRO-HOPE study. *Diabetes Care* 1996; 19: 1225-8.
  25. The HOPE Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
  26. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000; 355: 637-45.
  27. Taal MW, Brenner BM. Combination ACEI and ARB therapy: additional benefit in renoprotection? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 377-81.
  28. Швецов М.Ю., Медведева Т.Ю., Оконова Е.Б. и др. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов I типа – новый класс нефропротективных препаратов. *Клин фармакол тер* 2002; 11(2): 62-9.
  29. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
  30. McMurray JJV. Angiotensin II receptor antagonists for the treatment of heart failure: what is their place after ELITE-2 and Val-HeFT? *JRAAS* 2001; 2: 89-92.
  31. Lindholm L, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-10.
  32. Montalescot G, Collet JP. Preserving cardiac function in the hypertensive patient: why renal parameters hold the key. *Eur Heart J* 2005; 26(24): 2616-22.
  33. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002; 346: 1145-51.
  34. Mogensen CE. The kidney in diabetes: how to control renal and related cardiovascular complications. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S2-6.
  35. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер архив* 1999; 6: 38-41.
  36. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. *Вестник РАМН* 2003; 11: 50-5.
  37. Strutz F, Bramlage P, Paar WD. Effect of three months' treatment with irbesartan on blood and pulse pressure of hypertensive type 2 diabetic patients: open, observational study in 31,793 patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9): 1433-40.
  38. Bramlage P, Pittrow D, Kirch W. The effect of irbesartan in reducing cardiovascular risk in hypertensive type 2 diabetic patients: an observational study in 16,600 patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1625-31.
  39. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
  40. Keane WF, Kurokawa K, Lyle PA, et al. Treatment of type 2 diabetic patients with AT1-receptors antagonists: lessons from recent trials. *Clin Exp Nephrol* 2002; 6: 175-81.
  41. Opie LH, Parving H-H. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? *Circulation* 2002; 106: 643-5.
  42. Persson F, Rossing P, Hovind P, et al. Irbesartan treatment reduces biomarkers of inflammatory activity in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: an IRMA 2 substudy. *Diabetes* 2006; 55(12): 3550-5.
  43. Llewelyn DE, Garcia-Puig J. How different urinary albumin excretion rates can predict progression to nephropathy and the effect of treatment in hypertensive diabetics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5(3): 141-5.
  44. Rossing K, Christensen PK, Andersen S, et al. Comparative effects of Irbesartan on ambulatory and office blood pressure: a substudy of ambulatory blood pressure from the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria study. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 569-74.
  45. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH; Irbesartan in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3296-302.
  46. Komajada M. Are angiotensin II receptor blockers indicated in chronic heart failure? *Heart* 2002; 87: 1-2.
  47. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы лечим больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в реальной клинической практике. *Тер архив* 2003; 8: 5-11.
  48. Palmer AJ, Rodby RA. Health economics studies assessing irbesartan use in patients with hypertension, type 2 diabetes, and microalbuminuria. *Kidney Int Suppl* 2004; (92): S118-20.
  49. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, et al. Cost-effectiveness of early irbesartan treatment versus control (standard antihypertensive medications excluding ACE inhibitors, other angiotensin-2 receptor antagonists, and dihydropyridine calcium channel blockers) or late irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes, hypertension, and renal disease. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1897-903.
  50. Бойцов С.А. Изучение патогенеза гипертонической болезни продолжается. *Тер архив* 2005; 9: 5-12.
  51. Rossing K, Schjoedt KJ, Jensen BR, et al. Enhanced renoprotective effects of ultrahigh doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68(3): 1190-8.
  52. Мычка В.Б., Мамырбаева К.М., Масенко В.П. и др. Возможности антигипертензивной терапии ирбесартаном в коррекции инсулинорезистентности и нарушений мозгового кровотока у больных с метаболическим синдромом. *Cons Med* 2006; 8(11): 25-30.
  53. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20: 1879-86.
  54. Schupp M, Pharm B, Janke J, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferators-activated receptor-? activity. *Circulation* 2004; 109: 2054-7.

Поступила 19/03-2007

## IX Всероссийский научно-образовательный форум «Кардиология 2007»

Г.Я. Масленникова, ответственный секретарь Форума

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

## IX All-Russian Educational Forum «Cardiology 2007»

G.Ya. Maslennikova, Secretary General of the Forum

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development. Moscow, Russia

IX Всероссийский научно-образовательный Форум «Кардиология 2007» проходил 12-14 февраля 2007г в Москве в соответствии с планом научно-практических мероприятий Минздравсоцразвития на 2007г (приказ № 844 от 14 декабря 2006) в целях содействия реализации национального приоритетного проекта «Здоровье» и совершенствования оказания медицинской помощи населению, внедрения в практическое здравоохранение Российской Федерации (РФ) новых технологий для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Задачи Форума – повышение профессионального уровня врачей практического здравоохранения, ознакомление их с новейшими достижениями кардиологической науки с позиций доказательной медицины. Задачи Форума полностью соответствовали основным направлениям национального приоритетного проекта в области здравоохранения.

Вопросы, которые были рассмотрены на Форуме:

– национальный приоритетный проект «Здоровье» – основа снижения бремени ССЗ в России;

– ССЗ – основная причина смертности населения в стране: медицинские, социальные и политические аспекты проблемы;

– факторы риска (ФР) развития и прогрессирования ССЗ: выявление, оценка и профилактика;

– оригинальные препараты и дженерики в лечении ССЗ: от клинических исследований к реальной практике;

– атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ): рекомендации по диагностике, лечению и профилактике;

– метаболический синдром (МС): надвигающаяся эпидемия, диагностика, патогенетическое лечение, профилактика;

– скорая и неотложная помощь кардиологическим больным;

– коронарная ангиопластика и аортокоронарное шунтирование: показания, реабилитация и прогноз;

– нарушения ритма сердца: диагностика, медикаментозные и инвазивные методы лечения и профилактики;

– некоронарогенные поражения сердца;  
– особые группы кардиологических больных: дети и подростки, беременные женщины, пожилые, сочетанная патология.

В соответствии с поставленными задачами для освещения основных вопросов в рамках Форума прошли 2 пленарных и 12 научных заседаний, круглый стол «Приоритетный национальный проект «Здоровье» и его вклад в улучшение здоровья населения России».

Темы пленарных заседаний – современные возможности профилактики и лечения ССЗ: ФР хронической сердечной недостаточности и смертность от сердечно-сосудистой патологии; МС: ассоциация ФР или самостоятельное заболевание; новые возможности регенеративной клеточной терапии ИБС; сексуальное здоровье кардиологического больного; эпидемиология, профилактика и лечение атеросклероза и связанных с ним за-

болеваний: методы медикаментозной терапии и профилактики ИБС, применение современной оценки суммарного риска в клинической практике, современные принципы гипополипидемической терапии, сердечно-сосудистые осложнения при нарушении дыхания во сне.

На научных заседаниях были представлены и обсуждались: вопросы диагностики и лечения нарушений ритма сердца и жизнеугрожающих аритмий (взрослые и дети); особенности сердечно-сосудистой патологии у беременных и пожилых; диагностика, лечение и профилактика АГ и сахарного диабета; диагностика и лечение депрессии, наследственных лизосомных болезней, хронических миокардитов и поражений перикарда; атеросклеротическое поражение сосудов при ревматических заболеваниях.

На форуме были прочитаны 56 лекций. С лекциями выступили ведущие специалисты в области кардиологии учреждений Росздрава: Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, Российского государственного медицинского университета, Научно-исследовательского института кардиологии им. В.А. Алмазова в Санкт-Петербурге, Московского государственного медико-стоматологического университета, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Рязанского государственного медицинского университета, Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии, Российской медицинской академии последипломного образования; Российской академии медицинских наук – Института ревматологии, Научно-исследовательского института неврологии, Эндокринологического научного центра, Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.

Слушателями Форума были врачи-кардиологи, терапевты, врачи других специальностей, заведующие отделениями учреждений практического здравоохранения, студенты медицинских вузов, главные специалисты, научные сотрудники, генеральные директора государственных и коммерческих организаций. Всего на Форуме присутствовал 1431 участник, прибывший из 257 городов России, ближнего (Азербайджан, Республика Бела-

рус, Казахстан, Республика Молдова, Узбекистан, Украина, Эстония) и дальнего (Монголия) зарубежья.

В рамках Форума был проведен круглый стол на тему «Приоритетный национальный проект «Здоровье» и его вклад в улучшение здоровья населения России». Основными вопросами, которые обсуждались на заседании круглого стола, были вклады рождаемости и смертности в демографические показатели РФ и возможности их коррекции. В частности было показано, что только повышение рождаемости не сможет значительно улучшить сложившуюся демографическую ситуацию в стране. Необходимо снижать избыточную преждевременную смертность населения трудоспособного возраста от хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), и в частности от ССЗ, которые занимают лидирующее место в структуре общей смертности. Смертность населения трудоспособного возраста от ССЗ среди мужского и женского населения России превышает таковую в развитых странах Европы в 3-5 раз. Избыточная смертность населения трудоспособного возраста в РФ ответственна за низкую ожидаемую продолжительность жизни, которая на 10-16 лет короче, чем в странах Европы. Поэтому, параллельно и независимо от мер по повышению рождаемости, необходимо проводить мероприятия по снижению смертности. В первую очередь необходимо разрабатывать и внедрять на федеральном и региональном уровнях меры по оздоровлению населения – здоровому образу жизни, соблюдение принципов которого: отказ от курения, здоровое питание и достаточная физическая активность, помогут предупредить развитие ССЗ и/или существенно снизить заболеваемость и риск преждевременной смерти от них. Снижение заболеваемости и риска преждевременной смерти можно добиться усилением кардиологической службы – созданием во всех субъектах РФ кардиологических диспансеров, институтов и центров, обеспечением их кадрами, диагностическим и лечебным оборудованием, а больных – современными лекарствами.

В своих выступлениях присутствующие обращали внимание на то, что благодаря проведению Форума, изданию и распространению рекомендаций Всероссийского научного

общества кардиологов (ВНОК) по диагностике, лечению и профилактике основных ССЗ, на региональном уровне внедряются с позиций доказательной медицины современные научные достижения, программы по диагностике, лечению и профилактике АГ, стенокардии, депрессивных состояний, такие как «Создание системы динамического контроля эпидемиологической ситуации, связанной с артериальной гипертонией», «Эпидемиология и особенности терапии пациентов высокого риска в реальной клинической практике (ОСКАР)», «Престариум у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца – безопасное достижение целевого уровня артериального давления».

Для успешного внедрения образовательных программ в регионах на базе ФГУ Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Росздрава созданы региональные отделы: отдел профилактики ХНИЗ и укрепления здоровья народов крайнего Севера (Якутск), отдел разработки и реализации профилактических программ Северо-Западного региона (Вологда), отдел интегрированной профилактики ХНИЗ Уральского региона (Челябинск), отдел профилактики ССЗ в Центральном регионе (Жуковский), отдел профилактики ХНИЗ Северо-Западного региона (Великий Новгород).

Параллельно Форуму проходила специализированная выставка медицинского оборудования, техники и лекарственных препаратов, на которой были представлены 56 торговых и фармацевтических компаний из 13 стран мира. На выставке были организованы, в рамках некоммерческого проекта, экспозиции (стенды) новых медицинских технологий в диагностике, лечении и профилактике ССЗ. Большой популярностью пользовался стенд Минздравсоцразвития РФ. Все участники получили материалы Форума и национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ССЗ: АГ, острый коронарный синдром без стойкого подъема ST на ЭКГ, фибрилляция предсердий, стабильная стенокардия и атеросклероз, современные подходы к диагностике и лечению расстройств депрессивного спектра в общей медицинской практике, разработанные экспертами ВНОК и утвержденные на ежегодных На-

циональных конгрессах кардиологов. Участникам Форума вручили последние номера журналов «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», издаваемые ВНОК, а также журнал «Профилактика заболеваний и укрепление здоровья», издаваемый Минздравсоцразвития РФ.

Работа Форума освещалась 19 компаниями СМИ.

#### **Решения научно-образовательного Форума «Кардиология 2007»**

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний наиболее актуальна в связи с существенным вкладом этой патологии в заболеваемость и преждевременную смертность населения и отрицательным влиянием на демографические показатели страны. От работы врачей, прежде всего первичных служб здравоохранения, по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний, раннему выявлению и эффективному лечению больных, во многом зависит качество и продолжительность жизни наших людей. Задачи Форума «Кардиология-2007», проводимого под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов, заключались в содействии реализации национального приоритетного проекта «Здоровье», совершенствовании оказания медицинской помощи населению и внедрении в практическое здравоохранение новых технологий для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

По результатам проведенных в ходе Форума пленарных, научных заседаний и дискуссий организаторы и участники приняли следующие решения:

1. Считать целесообразным ежегодное проведение научно-образовательных Форумов по актуальным проблемам кардиологии, которые будут способствовать скорейшему внедрению в реальную практику современных эффективных медицинских технологий диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на основе доказательной медицины.

2. Для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний необходимо усиление кардиологической службы (создание во всех субъектах Российской Федерации кардиологических диспансеров, институтов и центров, которые занима-

лись бы организацией помощи кардиологическим больным, проведением профилактических мероприятий и внедрением высоких технологий в практическое здравоохранение), обеспечение больных современными лекарствами, согласно рекомендациям национальных научных обществ.

3. В национальном приоритетном проекте «Здоровье» целесообразно одним из основных направлений избрать профилактику сердечно-сосудистых заболеваний. Это даст возможность в сравнительно короткие сроки добиться положительных результатов не только в отношении сердечно-сосудистых, но и других хронических неинфекционных заболеваний, в связи с общностью факторов риска, и избежать «распыления» человеческих и материальных ресурсов.

4. Для реализации мероприятий по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний изыскать возможность дополнительного финансирования за счет минимальных отчислений от налогов с продажи алкогольной и табачной продукции, а также выделения квоты на бесплатную рекламу здорового образа жизни в СМИ.

5. Принимая во внимание высокий уровень научно-образовательных мероприятий, организуемых под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов, сертификацию слушателей Форума целесообразно учитывать при последипломной подготовке специалистов-кардиологов.

6. Рекомендовать Всероссийскому научному обществу кардиологов продолжить активную работу по разработке национальных

рекомендаций по вопросам диагностики, лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний основанных на принципах доказательной медицины, а также базовых образовательных материалов необходимых для самообразования врачей практического здравоохранения.

7. Необходимо создать нормативно-правовую базу для использования национальных клинических рекомендаций в практическом здравоохранении. Для создания такой базы необходимо сформировать экспертный комитет, в который могли бы войти специалисты от Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Всероссийского научного общества кардиологов.

8. Параллельно образовательным программам для врачей практического здравоохранения целесообразно разрабатывать и проводить образовательные программы для населения, включая лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и их факторами риска.

9. Для оценки эффективности проведения научно-образовательного Форума, необходимо создание и внедрение программ на постоянной основе по мониторингованию уровня знаний и навыков врачей практического здравоохранения в отношении своевременного внедрения новых технологий в лечение и профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и приверженности пациентов рекомендуемой терапии.

10. Опубликовать отчет о проведении Форума и его решениях в ведущих кардиологических журналах.

## Мирсаид Мирхамидович МИРРАХИМОВ (К 80-летию со дня рождения)



Академику Российской академии медицинских наук и Национальной академии наук Кыргызской Республики Мирсаиду Мирхамидовичу Миррахимову 27 марта 2007 года исполнилось 80 лет.

Мирсаид Мирхамидович Миррахимов является ярким представителем ин-

теллектуальности Кыргызстана, имя которого занимает достойное место в ряду самых известных людей страны. Выдающийся ученый-кардиолог, клинический физиолог, он создал оригинальное структурное направление в медицинской науке – горную медицину и является основоположником высокогорной кардиологии. М.М.Миррахимовым открыты основные биолого-физиологические закономерности адаптации организма человека к горам; разработаны методы ее оптимизации; впервые дано описание клиники, диагностики, лечения, профилактики и классификация таких высокогорных болезней, как острая горная болезнь, высокогорный отек легких, высокогорный острый отек мозга, острое утомление миокарда, высотная легочная гипертензия; внедрены в практику методы их лечения и профилактики; разработаны критерии медицинского отбора людей для работы и проживания в высокогорных районах. Открытые закономерности высокогорной физиологии М.М.Миррахимов активно связал с клиническими исследованиями в кардиологии, пульмонологии, гематологии. Не меньшее значение имело открытие модифицирующего влияния горного климата на течение и клинико-функциональные проявления различных болезней человека, а также терапевтических эффектов высокогорного климата для ряда внутренних заболеваний.

Высокий уровень научных исследований М.М.Миррахимова неоднократно подтверждался при сотрудничестве в международных

научных программах с ведущими научными центрами США, Великобритании, Франции, Бельгии, Германии, Индии, Польши и др.

Академик М.М.Миррахимов – инициатор создания и совершенствования кардиологической службы в Кыргызской Республике. НИИ кардиологии, ныне Национальный центр кардиологии и терапии (НЦКТ), основанный и возглавляемый по сей день М.М.Миррахимовым, за короткое время превратился в крупнейший национальный медицинский центр. НЦКТ сегодня – это научный центр международного уровня и авторитета, высшее научное, лечебное и учебно-производственное медицинское учреждение Кыргызской Республики в области кардиологии, внутренней и горной медицины, сердечно-сосудистой хирургии и молекулярной биологии. Среди методов диагностики и лечения особое место занимают эндоваскулярные и рентгенохирургические методы вмешательства. Проведено более 10 тыс. диагностических исследований и около 1 тыс. вмешательств на сердце и сосудах, накоплен большой клинический опыт.

М.М.Миррахимов внес значительный вклад в развитие медицинского образования и подготовку медицинских кадров. Мудрый педагог, он чутко и заботливо относится к молодежи, уделяя много времени и внимания подготовке, творческому и профессиональному росту молодых специалистов. Руководимые М.М.Миррахимовым кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии и терапевтических дисциплин Кыргызско-Российско-Славянского университета являются одними из лучших в СНГ. Им подготовлено более 100 докторов и кандидатов наук, создана школа кардиологов, включая специалистов по горной медицине. Его перу принадлежат более 700 научных трудов, из которых 30 – монографии. Он – автор 19 изобретений.

М.М.Миррахимов – активный общественный деятель. Он – первый президент Ассоциации кардиологов Центральной Азии, с 1995 года – элект-президент Ассоциации кардиологов СНГ, председатель общества те-

рапевтов и кардиологов Кыргызской Республики, президент Ассоциации специализированных медицинских обществ Кыргызстана, член президиума ряда обществ по медицине России, член редколлегии и редакционных советов 10 ведущих медицинских журналов, руководитель движения «Врачи за предотвращение ядерной войны». Он член международных ассоциаций «Биология человека», «Хеморецепторы», «Горная медицина», а также член президиума Ассоциации народов Кыргызстана.

Труд М.М.Миррахимова отмечен многими высокими государственными наградами СССР и Кыргызской Республики, медалью и дипломом «Человек 2000 года» (Американского биографического института). В 2003 г. удостоен международной премии «Даанышман» за беззаветное служение своей Родине, огромный вклад в отечественную медицину и

благотворительную деятельность в поддержку детства и материнства.

Высокая внутренняя культура, доброжелательность, широкая эрудиция, активная жизненная позиция, сильно развитое чувство ответственности за судьбы людей позволяют М.М.Миррахимову и сегодня, в сложное время переходной экономики, оставаться признанным лидером своего коллектива, продолжать творческую деятельность, воспитывать учеников, направляя их усилия на поиск новых знаний и решение актуальных задач здравоохранения.

Всероссийское научное общество кардиологов, редколлегия журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» поздравляют Мирсаида Мирхамидовича с замечательным юбилеем и желает ему крепкого здоровья, творческого долголетия и больших успехов в его благородном труде.

Всероссийское научное общество кардиологов  
Ростовское региональное научное общество кардиологов  
**VI СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ ЮЖНОГО  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА**  
**28-30 мая 2007г, г. Ростов-на-Дону**

**Информационное письмо**

**Уважаемые коллеги!**

Приглашаем Вас принять участие в VI Съезде Кардиологов Южного Федерального округа, который состоится **28-30 мая 2007г в г. Ростове-на-Дону.**

**Тематика съезда**

- Фундаментальные исследования в кардиологии;
- Новые медицинские технологии и интервенционная кардиология;
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии;
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний;
- Оказание амбулаторной помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- Проблемы профилактики сердечной-недостаточности;
- Особенности сердечно-сосудистой патологии у женщин;
- Детская кардиология;
- Неврологические осложнения сердечно-сосудистых заболеваний;
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

**Научная программа** съезда включает лекции ведущих кардиологов России, пленарные доклады, секционные заседания, стендовые доклады. На съезде будет работать выставка медицинского оборудования и фармацевтических фирм.

На съезде будет проведен **конкурс молодых ученых**, к которому допускаются лица в возрасте до 35 лет, предоставившие статью объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии, а также тезисы конкурсной работы для включения в сборник; сведения об авторе (ФИО, место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, e-mail).

**Правила оформления тезисов**

**Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 20 апреля 2007г:**

Объем тезисов 1 страница (А4); шрифт Times New Roman Суг, размер не менее 10 пт, через 1,5 интервала. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов без научных степеней и титулов, с новой строки – учреждение, город. Содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Взнос за публикацию тезисов 300 руб.

**Получатель:** РРОО «НПО кардиологов» 344068, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая 88/35; ИНН 6161033022; КПП 616101001; Р/с 40703810052000100151 В Юго-Западном банке СБ РФ; К/с 30101810600000000602; В РКЦ ГУ ЦБ РФ по Рост. обл.; БИК 046015602.

Заявки на выступление с докладом принимаются до 15 апреля 2007г по адресу Оргкомитета Съезда с указанием адреса, фамилии, имени, отчества, места работы по факсам: (8632) 43-92-03, 35-98-98, а также по электронной почте: [katelnitskay@mail.ru](mailto:katelnitskay@mail.ru) ответственному секретарю Съезда.

**Ответственный секретарь съезда к.м.н. Лариса Анатольевна Хаишева.**

Контактный телефон (8632) 33-61-09.

Телефоны: (8632) 43-92-04.