

## Изучение взаимосвязи инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента с повышенной массой тела у больных артериальной гипертензией в различных этнических группах Республики Мордовия

Л.Н. Гончарова<sup>2\*</sup>, Д.В. Бирлюкова<sup>2</sup>, З.Б. Хасанова<sup>1</sup>, Е.И. Тимошкина<sup>2</sup>, О.Н. Кузовенкова<sup>2</sup>, С.В. Семенова<sup>2</sup>, В.А. Снеговской<sup>2</sup>, Л.К. Федоткина<sup>2</sup>, Н.В. Коновалова<sup>1</sup>, А.Ю. Постнов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологии». Москва, Россия; <sup>2</sup>ГОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева». Саранск, Россия

## Insertion-deletion polymorphism of ACE gene and increased body mass among hypertensive patients from various ethnic groups in Mordovia Republic

L.N. Goncharova<sup>2\*</sup>, D.V. Biryukova<sup>2</sup>, Z.B. Khasanova<sup>1</sup>, E.I. Timoshkina<sup>2</sup>, O.N. Kuzovenkova<sup>2</sup>, S.V. Semenova<sup>2</sup>, V.A. Snegovskoy<sup>2</sup>, L.K. Fedotkina<sup>2</sup>, N.V. Konovalova<sup>1</sup>, A.Yu. Postnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Cardiology Scientific and Clinical Complex, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia; <sup>2</sup>N.P. Ogarev Mordovian State University. Saransk, Russia

**Цель.** Изучить взаимосвязь инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ) с повышенной массой тела (МТ) у больных артериальной гипертензией (АГ) в разных этнических группах Республики Мордовия.

**Материал и методы.** Обследованы 295 пациентов с установленным диагнозом эссенциальной АГ: 207 пациентов мордовской и 88 русской национальности и 221 человек – контрольная группа: 147 человек мордовской национальности и 74 русских. Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование: сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные методы исследования, электрокардиография в 12 стандартных отведениях, эхокардиография, а также исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена АСЕ.

**Результаты.** Анализ индекса МТ (ИМТ) в зависимости от генотипа гена АСЕ показал, что наибольший индекс ИМТ определяется у носителей генотипа ID обеих этнических групп, но не достигает критерия достоверности.

**Заключение.** У пациентов с АГ независимо от национальной принадлежности (мордовской или русской) не было выявлено взаимосвязи полиморфизма гена АСЕ с избыточной МТ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, повышенная масса тела, ген АСЕ.

**Aim.** To study the association between insertion-deletion (ID) polymorphism of ACE gene and increased body mass (BM) among patients with arterial hypertension (AH), representing various ethnic groups of Mordovia Republic.

**Material and methods.** In total, 295 patients with verified essential AH were examined: 207 Mordovians and 88 Russians. The control group included 221 people: 147 Mordovians and 74 Russians. In all participants, anamnestic, clinical, laboratory, and instrumental examination was performed, including 12-lead electrocardiography, echocardiography, and assessment of ACE gene ID polymorphism.

**Results.** It was demonstrated that higher BM index levels were registered in ID genotype carriers of either ethnicity more frequently, but not significantly.

**Conclusion.** In both Mordovian and Russian patients with AH, no significant association was observed between ACE gene polymorphism and increased MT.

**Key words:** Arterial hypertension, increased body mass, ACE gene.

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: glism@mail.ru

<sup>1</sup>Гончарова Л.Н. (\*контактное лицо) – доцент кафедры факультетской терапии медицинского института, <sup>2</sup>Бирлюкова Д.В. – главный специалист регионального отделения ФСС РФ по Республике Мордовия, <sup>1</sup>Хасанова З.Б. – старший лаборант лаборатории артериальной гипертензии, <sup>2</sup>Тимошкина Е.И. – аспирант кафедры факультетской терапии медицинского института, <sup>2</sup>Кузовенкова О.Н. – клинический ординатор этой же кафедры, <sup>2</sup>Семенова С.В. – аспирант этой же кафедры, <sup>2</sup>Снеговской В.А. – ассистент этой же кафедры, <sup>2</sup>Федоткина Л.К. – профессор этой же кафедры, <sup>1</sup>Коновалова Н.В. – лаборант лаборатории артериальной гипертензии, <sup>1</sup>Постнов А.Ю. – заведующий этой же лабораторией.

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из приоритетных проблем практического здравоохранения. Больные АГ имеют более высокий риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета (СД). Одним из наиболее значимых факторов риска (ФР) у лиц с сердечно-сосудистой патологией служит избыточная масса тела (МТ), особенно абдоминальный тип распределения жировой ткани. Клетки жировой ткани (адипоциты) активно участвуют во многих физиологических процессах, связанных с энергетическим метаболизмом. В адипоцитах синтезируются все компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [1]. РАС, важнейшим компонентом которой является ген ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистой патологии [5]. Один из достаточно распространенных полиморфизмов гена АСЕ связан с наличием – инсерцией (I) или отсутствием – делецией (D) в 16 интроне 287 пар нуклеотидов. Выделяют три генотипа: гомозиготы по инсерции (II), гомозиготы по делеции (DD) и гетерозиготы (ID). I/D полиморфизм гена АСЕ влияет на уровень ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови – у лиц с DD генотипом он максимальный. Интерес представляют данные о взаимодействии DD генотипа с избыточной МТ на возникновение АГ. У носителей генотипа DD отмечено значительно большее снижение АД после уменьшения МТ [2,4].

Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации инсерционно-делеционного полиморфизма гена АСЕ с индексом МТ (ИМТ) и уровнем общего холестерина (ОХС) у коренного населения Республики Мордовия (мордва и русские).

## Материал и методы

Были обследованы 295 пациентов с установленным диагнозом эссенциальной АГ в возрасте 21-79 лет (средний возраст  $51,98 \pm 0,65$ ). С учетом этнической принадлежности были сформированы 2 группы. В I группу вошли 207 больных АГ мордовской национальности (средний возраст –  $51,60 \pm 0,76$  года) с продолжительностью АГ –  $11,47 \pm 0,70$  года. II группу составили 88 пациентов русской национальности (средний возраст –  $51,78 \pm 1,39$  года) с продолжительностью АГ –  $13,02 \pm 1,38$  лет. Группы были достоверно сопоставимы по уровню систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), гликемии, ОХС крови (таблица 1).

Контрольная группа (ГК) была сформирована из 221 человека обоего пола (147 человек мордовской национальности и 74 русских), сопоставимых по возрасту с лицами из основных групп, не имеющие наследственной отягощенности по АГ. Характеристика группы представлена в таблице 2.

Все пациенты прошли тщательное медицинское обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование,

лабораторные методы исследования, электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, эхокардиография. Проводили антропометрию. Абдоминальное ожирение (АО) определялось при окружности талии (ОТ) у мужчин (м) > 102 см и у женщин (ж) > 88 см (критерии АТП III). ИМТ или индекс Кетле-II рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{МТ (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . За избыточную МТ принимали значение  $\text{ИМТ} \geq 25$  и  $< 30 \text{ кг/м}^2$ , ожирение при  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  (Европейские рекомендации III пересмотра, 2003). Всем пациентам независимо от пола измерялись ОТ и окружности бедер (ОБ) с последующим вычислением индекса талия/бедро (ИТ/Б) =  $\text{ОТ} / \text{ОБ}$ . Липидный спектр (ЛС) крови: определение концентраций ОХС, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) проводилось стандартным ферментативным методом. К гиперхолестеринемии (ГХС) относили значения  $\text{ОХС} \geq 5,0$  ммоль/л (190 мг/дл), повышенным уровнем ХС ЛНП считали  $\geq 3,0$  ммоль/л (115 мг/дл) (ВНОК, 2003). Молекулярно-генетические исследования выполняли в лаборатории молекулярной генетики РКНПК им. А.Л.Мясникова. Для типирования генотипа пробы венозной крови брали в пробирки типа вакуетнера с ЭДТА. Кровь замораживали при  $-70^\circ\text{C}$ , затем транспортировали в Москву. Для транспортировки использовали изометрические контейнеры с аккумуляторами холода, не допускающие размораживания. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделена из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции (Johns, 1989). Полиморфные маркеры анализировали методами полимеразной цепной реакции (ПЦР) и полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ИТ/Б ПДРФ с использованием соответствующих праймеров. Фрагменты ДНК после амплификации и рестрикции разделяли при помощи электрофореза в полиакриламидном или агарозном гелях.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакетов программ “Statistica for Windows 6.0” (StatSoft), программного обеспечения MS Excel XP (Microsoft). Для оценки различий между группами в количественных признаках при распределении, близком к нормальному, применяли t-критерий Стьюдента, в остальных случаях – непараметрический тест Манна-Уитни. Качественные признаки описаны абсолютными и относительными (проценты) частотами. Межгрупповые различия по качественным порядковым и бинарным признакам оценивались с использованием критерия  $\chi^2$ , а при ожидаемых частотах  $< 5$  – точного двустороннего теста Фишера. Выявление взаимосвязи между изучаемыми параметрами осуществлялось путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Для всех видов анализа статистически достоверными считали значения при  $p < 0,05$  для двусторонних критериев.

## Результаты и обсуждение

Общая характеристика обследованных групп представлена в таблицах 1 и 2.

Все обследованные пациенты с эссенциальной АГ независимо от этнической принадлежности имеют тенденцию к избыточной МТ, что наиболее четко отражает ИМТ. При изучении ИМТ в зависимости от национальности и пола было отмечено, что в мордовской этнической группе женщины имеют достоверно ( $p = 0,049$ ) более высокий ИМТ

(31,29±0,50 кг/м<sup>2</sup>) по сравнению с мужчинами (29,39±0,63 кг/м<sup>2</sup>). В группе русских, как у женщин, так и у мужчин с эссенциальной АГ был определен ИМТ, относящийся по Европейским рекомендациям III пересмотра к ожирению I степени – 31,83±0,70 и 32,24±1,27 кг/м<sup>2</sup> соответственно.

Анализ ИМТ в зависимости от возраста показал, что в группе этнических русских во всех возрастных интервалах, за исключением интервала 20-29 лет, цифры данного показателя выше, чем у представителей мордовской национальности, хотя и не достигают статистической значимости. Распространенность высокого ИМТ (>30 кг/м<sup>2</sup>) в обеих этнических группах нарастает с возрастом. Но среди мордвы с эссенциальной АГ пик распространенности высокого ИМТ (52,38%) приходится на возрастную подгруппу 40-49 лет, а среди русских (64,71%) – на 60-69 лет. В возрастном интервале 70-79 лет распространенность высокого ИМТ в обеих группах одинакова и составляет 33,3%. Изменение ИМТ в различных возрастных категориях среди коренного населения Республики Мордовия отражено на рисунке 1.

Высокий ИМТ определяли у больных эссенциальной АГ как мордовской, так и русской национальностей, независимо от уровня повышения АД (рисунок 2). У представителей мордовской этнической группы была выявлена слабая, но достоверная корреляционная связь между ИМТ и величиной САД (r=0,185, p=0,016).

При анализе ОТ получено, что представители обеих обследованных групп как женщины, так и мужчины имеют АО. Статистически значимые различия по данному показателю между пациентами разных национальностей отсутствовали. С возрастом происходит увеличение ОТ среди всех групп обследованных, причем в группе мордвы эта зависимость достигает критерия достоверности (p=0,039). Изучение ИТ/Б показало, что мужчины обеих национальностей имеют достоверно (p<0,05) более высокие показатели: 0,97±1,46 для I группы, 0,93±2,12 – для II, чем женщины.

ГХС как один из ФР развития АГ была выявлена среди представителей обеих этнических групп. Среднее значение ОХС крови для больных АГ мордовской национальности – 5,43±0,11 ммоль/л, для русских – 5,51±0,15 ммоль/л. При исследовании этого показателя в зависимости от пола и национальности был определен достоверно (p=0,008) более низкий уровень ОХС (4,95±0,17 ммоль/л) среди мужчин мордовской национальности. С возрастом отмечается статистически значимый рост

**Таблица 1**

Сравнительная характеристика основной группы (M±m)

| Показатели           | Мордва (n=207) | Русские (n=88) | p     |
|----------------------|----------------|----------------|-------|
| Возраст              | 51,60±0,76     | 51,78±1,39     | 0,832 |
| Пол                  | Ж-156, М-51    | Ж-69, М-19     | 0,654 |
| Продолжительность АГ | 11,47±0,70     | 13,02±1,38     | 0,306 |
| МТ                   | 84,50±1,34     | 86,39±1,80     | 0,422 |
| ИМТ                  | 30,83±0,42     | 31,92±0,61     | 0,156 |
| ОТ ж                 | 99,45±1,25     | 100,65±1,55    | 0,567 |
| ОТ м                 | 102,15±2,12    | 105,27±3,70    | 0,455 |
| ИТ/Б ж               | 0,87±0,55      | 0,88±1,06      | 0,187 |
| ИТ/Б м               | 0,97±1,46      | 0,93±2,12      | 0,230 |
| САД                  | 162,99±2,32    | 168,37±3,80    | 0,219 |
| ДАД                  | 98,69±1,17     | 100,78±1,93    | 0,344 |
| ЧСС                  | 76,76±1,19     | 77,81±1,53     | 0,606 |
| ОХС                  | 5,43±0,11      | 5,51±0,15      | 0,696 |
| Сахар крови          | 5,53±0,19      | 5,34±0,23      | 0,602 |

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений.

**Таблица 2**

Сравнительная характеристика ГК (M±m)

| Показатели | Мордва (n=147) | Русские (n=74) | p     |
|------------|----------------|----------------|-------|
| Возраст    | 49,31±1,13     | 53,18±2,71     | 0,135 |
| Пол        | Ж-75, М-72     | Ж-43, М-31     | 0,391 |
| Вес        | 73,49±1,28     | 72,03±1,97     | 0,557 |
| ИМТ        | 26,33±0,48     | 27,12±0,74     | 0,404 |
| ОТ ж       | 98,38±2,19     | 94,79±2,88     | 0,338 |
| ОТ м       | 95,28±1,43     | 99,91±4,63     | 0,208 |
| ИТ/Б ж     | 0,84±0,01      | 0,81±0,02      | 0,163 |
| ИТ/Б м     | 0,83±0,01      | 0,86±0,03      | 0,206 |
| САД        | 116,29±0,88    | 119,33±1,72    | 0,097 |
| ДАД        | 73,26±0,59     | 75,33±1,15     | 0,091 |

содержания ОХС в группе этнических русских (r=0,296, p=0,037).

Распределение частот генотипов инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE среди пациентов с эссенциальной АГ русской и мордовской национальностей представлено в таблице 3.

Таким образом, частота распространения генотипа ID полиморфизма гена ACE больше у пациентов с эссенциальной АГ мордовской национальности, но не достигает достоверности в сравнении с частотой этого генотипа в группе русских. Однако при анализе частоты различных генотипов гена ACE в мордовской этнической группе определяется достоверно (p=0,011) более высокая распространенность генотипа ID по сравнению с генотипом, гомозиготным по аллелю D. При анализе частот аллелей I/D полиморфизма гена ACE у больных

**Таблица 3**

Частота генотипа I/D полиморфизма гена ACE у коренного населения Республики Мордовия

| Группа         | II     | ID     | DD     | Аллель I | Аллель D | d.f |
|----------------|--------|--------|--------|----------|----------|-----|
| Мордва (n=207) | 30,88% | 45,59% | 23,53% | 53,68%   | 46,32%   | 206 |
| Русские (n=88) | 40,54% | 37,84% | 21,62% | 59,46%   | 40,54%   | 87  |

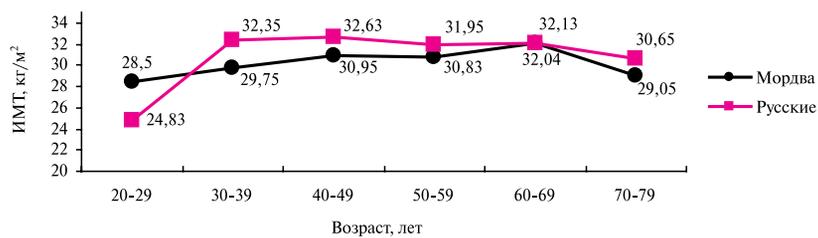


Рис. 1 Зависимость ИМТ от возраста среди коренного населения Республики Мордовия.

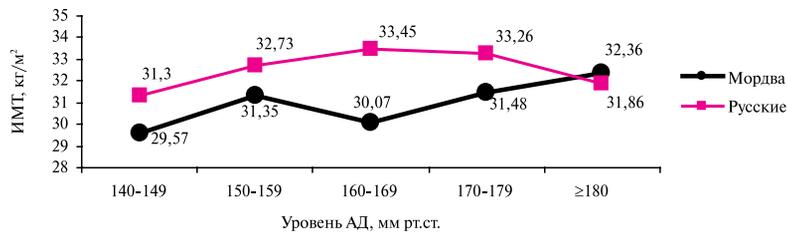


Рис. 2 Зависимость ИМТ от уровня САД среди коренного населения Республики Мордовия.

эссенциальной АГ как мордовской, так и русской национальностей чаще встречается аллель I.

Распределение генотипов гена ACE в ГК было следующим: распространенность генотипа II была наименьшей среди обеих национальностей, чаще всего определялся промежуточный генотип ID – 41,46% среди представителей мордовской национальности и 47,83% среди русских. В ГК в отличие от основных распространенность аллеля D доминирует над аллелем I (таблица 4).

Был проведен анализ ассоциации I/D полиморфизма гена ACE у лиц с эссенциальной АГ мордовской и русской национальностей в зависимости от уровня ИМТ, ИТ/Б, ОХС и гликемии. Результаты представлены в таблице 5.

Наиболее высокие цифры как САД, так и ДАД наблюдаются у людей с генотипом DD. Анализ ИМТ

в зависимости от генотипа гена ACE показал, что наибольший ИМТ определяется у носителей генотипа ID обеих этнических групп. При изучении ИТ/Б и ОТ обнаружено, что у представителей как мордовской, так и русской национальностей независимо от пола и генотипа гена ACE имеет место АО. Повышенный уровень ОХС крови определяется в обеих группах среди носителей генотипов II и ID. Но статистически значимых различий между генотипами гена ACE и величиной САД и ДАД, ИМТ, ОХС, триглицеридов (ТГ) не выявлено, что подтверждается большинством проведенных исследований. Однако у жителей Москвы были обнаружены корреляции I/D – полиморфизма с уровнем ОХС, а также ХС ЛНП и аполипопротеина В [3,6]. Противоречивость результатов исследований может быть обусловлена несколькими факторами. К ним относятся: возраст, пол,

Таблица 4

Частота генотипа I/D полиморфизма гена ACE в ГК

| Группа         | II     | ID     | DD     | Аллель I | Аллель D | d.f |
|----------------|--------|--------|--------|----------|----------|-----|
| Мордва (n=147) | 21,95% | 41,46% | 36,59% | 42,68%   | 57,32%   | 146 |
| Русские (n=74) | 17,39% | 47,83% | 34,78% | 41,30%   | 58,70%   | 73  |

Таблица 5

Клиническая характеристика больных с разным типом генетического полиморфизма гена ACE

| Показатели | Мордва       |             |             | Русские      |             |              |
|------------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
|            | II           | ID          | DD          | II           | ID          | DD           |
| САД        | 172,75±10,29 | 167,07±6,19 | 178,31±9,75 | 170,60±11,09 | 169,43±9,33 | 172,75±13,17 |
| ДАД        | 101,30±4,78  | 100,45±2,79 | 103,85±4,74 | 95,73±5,43   | 103,79±4,42 | 105,50±4,94  |
| ИМТ        | 30,02±0,80   | 31,38±0,97  | 29,38±1,51  | 29,79±1,32   | 32,52±1,07  | 31,83±1,38   |
| ОТ ж       | 95,33±4,10   | 102,00±2,41 | 101,60±5,61 | 95,25±3,97   | 102,33±3,75 | 101,83±5,07  |
| ОТ м       | 105,67±5,49  | 107,75±5,95 | 91,67±7,26  | 102,67±6,04  | 107,00±9,00 | 99,00±11,00  |
| ИТ/Б м     | 0,96±2,90    | 1,01±3,30   | 0,90±5,54   | 0,95±3,15    | 0,94±6,00   | 0,86±10,25   |
| ИТ/Б ж     | 0,84±1,70    | 0,88±1,14   | 0,87±2,31   | 0,90±3,78    | 0,86±2,73   | 0,90±3,78    |
| ОХС        | 5,10±0,21    | 5,08±0,28   | 4,72±0,29   | 5,16±0,21    | 5,58±0,25   | 4,93±0,23    |
| Сахар      | 5,05±0,21    | 5,01±0,19   | 5,56±0,20   | 5,06±0,25    | 5,92±0,69   | 4,25±0,17    |

расовая и этническая принадлежность, а также взаимодействие “ген-ген”, “ген-средовые факторы”.

Таким образом, проведенное исследование позволяет утверждать, что в данной популяцион-

ной выборке отсутствовали взаимосвязи полиморфизма гена ACE с избыточной МТ как у пациентов с АГ мордовской, так и русской национальности.

### **Литература**

1. Колчанов Н.А., Воевода М.И., Кузнецова Т.Н. и др. Бюллетень СО РАМН 2006; 120(2): 29-42.
2. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Бикмеева А.М. и др. Исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в популяциях Волго-Уральского региона. Генетика 2001; 37(3): 426-30.
3. Чистяков Д.А., Демуров Л.М., Кондратьев Я.Ю. и др. Полиморфизм гена ангиотензин I превращающего фермента при артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции. Молекулярная биология 1998; 32(3): 410-5.
4. Kostis JB, Wilson AC, Hooper WC, et al. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with blood pressure sensitivity to weight loss. Am Heart J 2002; 144(4): 625-9.
5. McCarthy JJ, Parker A, Salem R, et al. The impact of renin-angiotensin system polymorphisms on physiological and pathophysiological processes in humans. Curr Opin Nephrol Hypertens 2004; 13(1): 101-6.
6. Shadrina MI, Slominsky PA, Perova NV, Limborska SA. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (ACE) and coronary heart disease in Moscow. Am J Hum Genet 1996; Supplement: A376.

Поступила 22/12-2008

## Влияние табакокурения на состояние почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией

В.И. Подзолков\*, А.Е. Брагина, Ю.Н. Родионова

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

## Smoking effects on renal and central hemodynamics in men and women with essential arterial hypertension

V.I. Podzolkov\*, A.E. Bragina, Yu.N. Rodionova

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

**Цель.** Сопоставить показатели почечной и центральной гемодинамики у курящих и некурящих мужчин и женщин с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ).

**Материалы и методы.** Обследованы 135 человек (50 мужчин и 85 женщин) с ЭАГ I-III степеней. Всем пациентам проводили ангиосцинтиграфию почек и эхокардиографию.

**Результаты.** Обнаружены достоверные гендерные различия показателей почечного кровотока у курящих пациентов. Кровоток в левой почке у мужчин составлял  $484,3 \pm 81,2$ , у женщин  $266,7 \pm 68,5$  мл/мин ( $p=0,001$ ), в правой почке  $478,3 \pm 85,9$  и  $263,3 \pm 70,3$  мл/мин ( $p=0,001$ ), соответственно. Отмечались достоверные половые различия почечной перфузии у некурящих больных. Кровоток в левой почке у мужчин составлял  $389,0 \pm 90,7$ , у женщин  $232,2 \pm 69,9$  мл/мин ( $p=0,001$ ), в правой почке  $396,0 \pm 91,5$  и  $239,5 \pm 75,5$  мл/мин ( $p=0,001$ ), соответственно. Общая скорость клубочковой фильтрации (ОСКФ) у курящих женщин ( $117,0 \pm 11,5$  мл/мин) ниже, чем у курящих мужчин ( $132,4 \pm 17,2$  мл/мин) ( $p=0,01$ ). Аналогичные результаты получены среди некурящих:  $107,5 \pm 24,6$  мл/мин и  $147,3 \pm 38,5$  мл/мин ( $p=0,001$ ), соответственно. Имели место достоверно более высокие показатели индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у курящих мужчин по сравнению с некурящими:  $147,8 \pm 20,8$  г/м<sup>2</sup> и  $129,1 \pm 15,7$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ); у курящих и некурящих женщин показатель составил:  $118,9 \pm 13,1$  г/м<sup>2</sup> и  $109,1 \pm 11,2$  г/м<sup>2</sup> ( $p=0,015$ ), соответственно. Определены достоверные половые различия общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) у курящих ( $p=0,000$ ) и некурящих ( $p=0,000$ ) больных ЭАГ.

**Заключение.** У женщин с ЭАГ независимо от факта курения имеют место достоверно более низкие значения почечного кровотока, ОСКФ и высокие показатели ОПСС, чем у мужчин сопоставимых групп. У курящих мужчин отмечаются достоверно более высокие значения почечного кровотока, чем у некурящих. ИММЛЖ выше у курильщиков, независимо от пола.

**Ключевые слова:** эссенциальная артериальная гипертензия, табакокурение, почечная гемодинамика, общая скорость клубочковой фильтрации, индекс массы миокарда левого желудочка, общее периферическое сосудистое сопротивление.

**Aim.** To compare renal and central hemodynamic parameters in smoking and non-smoking men and women with essential arterial hypertension (EAH).

**Material and methods.** In 135 patients (50 men and 85 women) with Stage 2-3 EAH, renal angioscintigraphy and echocardiography were performed.

**Results.** In smokers, significant gender differences in renal hemodynamics were observed. For left kidney, blood flow levels were  $484,3 \pm 81,2$  and  $266,7 \pm 68,5$  ml/min in men and women, respectively ( $p=0,000$ ); for right kidney –  $478,3 \pm 85,9$  and  $263,3 \pm 70,3$  ml/min, respectively ( $p=0,000$ ). Gender differences in renal blood flow were also significant in non-smoking men and women, with left kidney blood flow levels of  $389,0 \pm 90,7$  and  $232,2 \pm 69,9$  ml/min ( $p=0,000$ ), and right kidney levels –  $396,0 \pm 91,5$  and  $239,5 \pm 75,5$  ml/min, respectively ( $p=0,000$ ). Total glomerular filtration rate (TGFR) in smoking women was significantly lower ( $117,0 \pm 11,5$  ml/min) than in smoking men ( $132,4 \pm 17,2$  ml/min;  $p=0,01$ ). Among non-smoking men and women, this parameter was  $107,5 \pm 24,6$

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: ulisun@gmail.com  
podzolkov@list.ru

[Подзолков В.И. (\*контактное лицо) – заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета, Брагина А.Е. и Родионова Ю.Н. – сотр. кафедры].

and  $147,3 \pm 38,5$  ml/min, respectively ( $p=0,000$ ). Compared to their non-smoking peers, smoking men demonstrated higher left ventricular myocardial mass index (LVMMI):  $147,8 \pm 20,8$  vs.  $129,1 \pm 15,7$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ). For smoking and non-smoking women, the respective figures were  $118,9 \pm 13,1$  and  $109,1 \pm 11,2$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0,015$ ). Significant gender differences were also observed for total peripheral vascular resistance (TPVR) in smoking ( $p=0,000$ ) and non-smoking ( $p=0,000$ ) EAH patients.

**Conclusion.** Women with EAH, regardless of their smoking status, demonstrated significantly lower renal blood flow and TGFR, as well as significantly higher TPVR, than men from respective smoking status groups. Smoking men had significantly higher renal blood flow levels than non-smoking men. Regardless of gender, LVMMI was higher among smokers.

**Key words:** Essential arterial hypertension, tobacco smoking, renal hemodynamics, total glomerular filtration rate, left ventricular myocardial mass index, total peripheral vascular resistance.

По данным исследования NHANES (National Health And Nutrition Examination Survey) частота дисфункции почек в общей популяции достигает 5%, а стойкого снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 15-59 мл/мин – не менее 3,8% [1]. Среди факторов, способствующих увеличению распространенности и прогрессированию нефропатии диабетического и недиабетического генеза особое место занимает табакокурение [2-6]. По данным проспективного исследования MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), в котором принимали участие 332544 мужчины, доказано, что табакокурение способствует повышению риска развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [7].

Табакокурение способствует активации симпатoadrenalовой системы (САС) [8], развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [9], прогрессированию атерогенеза [10,11], что приводит к развитию и прогрессированию почечной патологии. Доказано, что табакокурение является предиктором появления альбуминурии у больных эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) [12-14].

В России регистрируется высокая распространенность табакокурения среди мужчин (63%). Своего максимума этот показатель достигает к 35 годам, и составляет 74% среди мужчин и 14% среди женщин [15].

Можно предположить, что гендерные различия распространенности курения могут быть одним из патогенетических факторов формирования разнонаправленности почечной дисфункции у мужчин и женщин, описанной ранее [16,17]. В связи с этим целью настоящего исследования стало сопоставление показателей почечной и центральной гемодинамики у мужчин и женщин с ЭАГ в зависимости от факта курения.

## Материал и методы

В исследование были включены 135 человек (50 мужчин и 85 женщин), госпитализированных по поводу ЭАГ I-III степеней (ст.) по классификации ESH/ESC, 2007.

Критериями исключения из исследования были симптоматическая АГ, клинические проявления атеросклероза, в т.ч. ишемическая болезнь сердца, цереброваску-

лярная болезнь; сахарный диабет; клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени и почек; воспалительные заболевания любой локализации.

Всем пациентам проведено полное лабораторно-инструментальное обследование, а также динамическая ангиосцинтиграфия почек и эхокардиография (ЭхоКГ).

Почечная гемодинамика исследовалась методом динамической ангиосцинтиграфии почек с Tc99m в положении сидя с использованием гамма-камеры. Показатель общей СКФ (ОСКФ) рассчитывался с учетом площади поверхности тела. Нормальными значениями ОСКФ считали 90-120 мл/мин/м<sup>2</sup>.

Проводили оценку стандартных параметров ЭхоКГ, массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux RB и Reichek N, с последующим вычислением индекса ММЛЖ (ИММЛЖ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) определяли расчетным методом.

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 6.0. Цифровые результаты представлены как  $M \pm$  стандартное отклонение ( $\sigma$ ). Для сравнения средних показателей между двумя независимыми выборками применяли тест Манн-Уитни. Для множественных межгрупповых сравнений использовали критерий Ньюмана-Кейлса. Достоверность различий между качественными показателями оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ . Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Курящие и некурящие больные обоих полов были сопоставимы по возрасту, длительности и ст. АГ, индексу массы тела (ИМТ).

При изучении почечного кровотока у больных ЭАГ почечная гиперперфузия у женщин не обнаружена, среди мужчин выявлена у 12,5%, гипоперфузия – у 100% и 75% соответственно ( $p=0,003$ ). Нормальные значения почечного кровотока были установлены только у 12,5% мужчин. При этом исследование ОСКФ позволило выявить гипофильтрацию у 64% женщин и 15% мужчин, в то время как гиперфильтрация зарегистрирована у 11% и 60% соответственно ( $p=0,001$ ).

Были выявлены достоверные межполовые различия показателя почечного кровотока у куриль-

Клиническая характеристика обследованной группы

|   | Мужчины (n=50) |                  | Женщины (n=85) |                  | p     |
|---|----------------|------------------|----------------|------------------|-------|
|   | Курящие (n=30) | Некурящие (n=20) | Курящие (n=10) | Некурящие (n=75) |       |
| Возраст, лет  | 51,5±4,8       | 50,3±5,8         | 50,4±6,1       | 52,3±5,6         | >0,05 |
| Длительность АГ, лет  | 9,3±5,3        | 9,5±4,2          | 10,2±4,8       | 9,8±6,5          | >0,05 |
| САД, мм рт.ст.  | 178,0±22,3     | 176,5±27,4       | 175,0±25,3     | 180,2±19,8       | >0,05 |
| ДАД, мм рт.ст.  | 102,3±12,3     | 101,2±11,4       | 99,8±11,2      | 100,3±10,3       | >0,05 |
| Степень АГ I/II/III, %  | 0/45/55        | 0/53/47          | 0/50/50        | 0/51/49          | >0,05 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>  | 27,3±4,1       | 29,3±3,9         | 28,5±4,9       | 29,4±5,2         | >0,05 |
| Избыточный вес (25 кг/м <sup>2</sup> <ИМТ<29,9 кг/м <sup>2</sup> ), % | 48             |                  | 40             |                  | >0,05 |
| Ожирение (ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> ), %                              | 38             |                  | 45             |                  | >0,05 |
| Степени ожирения (I/II/III), %  | 74/21/5        |                  | 71/21/8        |                  | >0,05 |

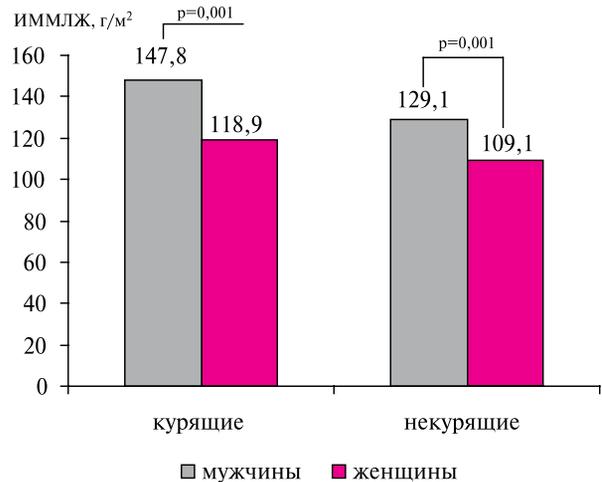
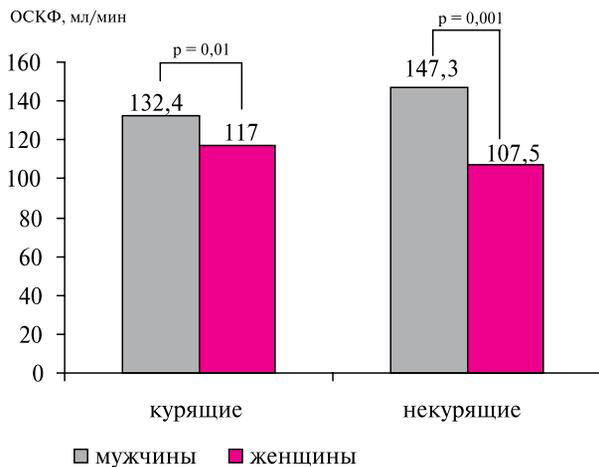


Рис. 1. ОСКФ у курящих и некурящих пациентов с ЭАГ.

щиков (таблица 2). Также отмечались достоверные половые различия почечной перфузии у некурящих больных ЭАГ. При этом установлены достоверные различия почечного кровотока между курящими и некурящими мужчинами (p=0,001). У женщин данные показатели от факта курения не зависели (p=0,132). Помимо этого зарегистрирована достоверно более низкая ОСКФ у курящих женщин (117,0±11,5 мл/мин), чем у курящих мужчин (132,4±17,2 мл/мин) (p=0,01). Аналогичные результаты получены среди некурящих: 107,5±24,6 мл/мин и 147,3±38,5 мл/мин, соответственно (p=0,001) (рисунок 1).

Результаты ЭхоКГ свидетельствуют о более высоком ИММЛЖ среди курящих мужчин по срав-

Рис. 2. ИММЛЖ у курящих и некурящих пациентов с ЭАГ.

нению с некурящими: 147,8±20,8 г/м<sup>2</sup> и 129,1±15,7 г/м<sup>2</sup> (p=0,002); в то время как у женщин этот показатель составил 118,9±13,1 г/м<sup>2</sup> у курящих и 109,1±11,2 г/м<sup>2</sup> у некурящих (p=0,015). Установлены достоверные различия ИММЛЖ у курящих и некурящих мужчин (p=0,001) и женщин (p=0,001) (рисунок 2).

Внутриполовые различия ОПСС в зависимости от факта курения отсутствовали. ОПСС у курящих мужчин составило 1067,1±231,6 дин/с/см<sup>5</sup>, у некурящих – 1085,5±205,2 дин/с/см<sup>5</sup> (p=0,744). У курящих и некурящих женщин: 1403,3±234,8 дин/с/см<sup>5</sup> и 1335,9±201,7 дин/с/см<sup>5</sup>, соответственно (p=0,495). Тем не менее выявлены достоверные межполовые различия ОПСС у курящих (p=0,001) и некурящих

Таблица 2

Показатели почечной гемодинамики у курящих и некурящих пациентов с ЭАГ

| Показатель  | Левая почка |             | Правая почка |             |
|---|-------------|-------------|--------------|-------------|
|   | муж         | жен         | муж          | жен         |
| Уровень почечного кровотока у курящих, мл/мин (N – 690±60 мл/мин)   | 484,3±81,2  | 266,7±68,5* | 478,3±85,9   | 263,3±70,3* |
| Уровень почечного кровотока у некурящих, мл/мин (N – 690±60 мл/мин) | 389,0±90,7§ | 232,2±69,9* | 396,0±91,5§  | 239,5±75,5* |

Примечание: N – референтные показатели; \* – межполовые различия с p=0,001; § – различия между курящими и некурящими мужчинами с p=0,001.

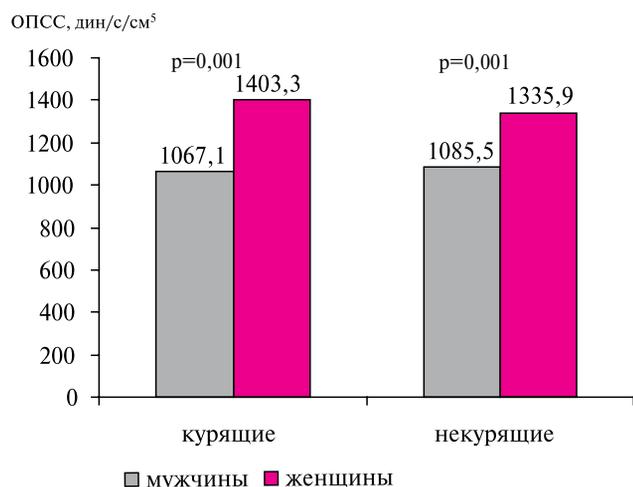


Рис. 3 ОПСС у курящих и некурящих больных ЭАГ.

( $p=0,001$ ) больных ЭАГ (рисунок 3) с более высоким значением ОПСС у женщин.

### Обсуждение

Обнаруженное в исследовании преобладание гипоперфузии у больных АГ согласуются с данными литературы [19-22]. Более выраженное снижение почечного кровотока у женщин, о чем сообщалось ранее [16,17], косвенно подтверждается данными, свидетельствующими о более высоком сосудистом тоне почечных артерий [20].

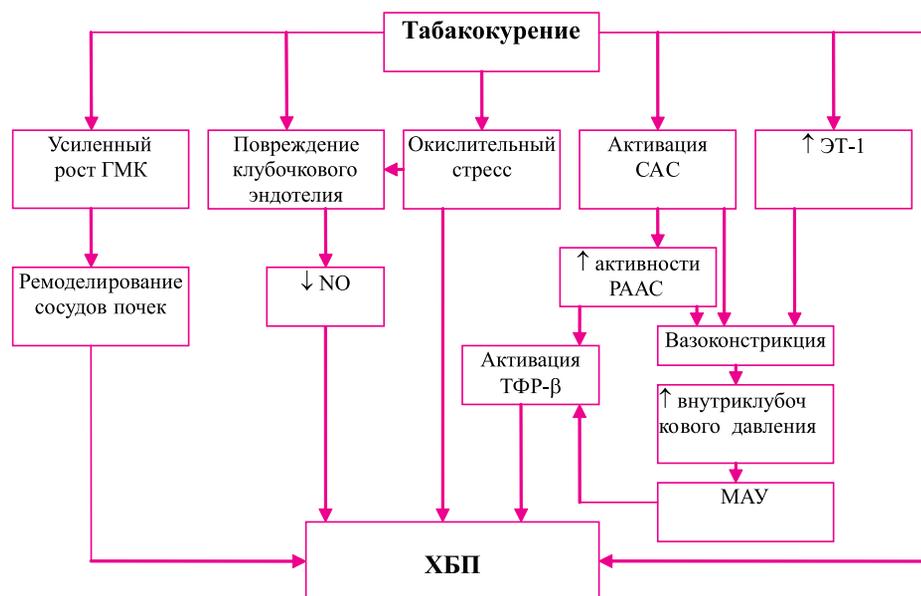
Обнаруженные различия в распространенности табакокурения, которое чаще встречается среди мужчин, также соответствуют популяционным наблюдениям [15,18].

Доказано, что компоненты табачного дыма обладают рядом неблагоприятных эффектов, вызы-

вая активацию САС [8], выработку эндотелина-1 (ЭТ-1) [23], окислительный стресс (ОС), приводящий к образованию активных форм кислорода [24], повреждение клубочкового эндотелия, инактивацию оксида азота (NO) [9], а также пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) [25]. Помимо этого табакокурение ускоряет атерогенез и стимулирует агрегацию тромбоцитов (АТр) [10,11]. Эти процессы способствуют развитию и прогрессированию хронической болезни почек (ХБП) (рисунок 4).

Так, результаты исследования [26] свидетельствуют о наличии половых особенностей в течении ХБП, а в работе с участием 107 больных с различными заболеваниями почек, доказаны гендерные различия в формировании морфологических изменений почек при табакокурении [18].

Однако обнаруженные в исследовании половые особенности почечного кровотока от факта курения не зависели. Одним из объяснений почечной гипоперфузии у женщин может быть большая распространенность морбидного ожирения, ведущего к более выраженным метаболическим нарушениям. В ряде исследований была показана взаимосвязь между нарушениями внутривисцеральной гемодинамики, с одной стороны, и концентрацией лептина, ЭТ-1 и ИМТ с другой [27,28]. У больных АГ I ст. и абдоминальным ожирением (АО) было выявлено прогрессирование нарушения внутривисцеральной гемодинамики по мере нарастания концентрации лептина и ЭТ-1 [27]. У мужчин в возрасте 20-50 лет также отмечалась взаимосвязь между высокой концентрацией лептина и отрицательным значением индекса резерва почечного плазматика, свидетельствующего о снижении перфузии почек [28]. Следует отметить, что в настоящем исследовании у женщин



Примечание: РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ТФР-β – трансформирующий ростовой фактор-, МАУ – микроальбуминурия.

Рис. 4 Патогенетический каскад формирования ХБП при табакокурении.

выраженная гипоперфузия отмечалась вне зависимости от факта курения, при этом были установлены достоверные различия почечного кровотока между курящими и некурящими мужчинами, что, возможно, связано с большим количеством выкуриваемых сигарет среди мужчин по сравнению с женщинами. Результаты ряда исследований подтверждают нефротоксическое действие табакокурения, приводящее к снижению почечного кровотока, вследствие генерализованной вазоконстрикции [24,29].

У женщин, страдающих ЭАГ, также независимо от факта курения достоверно чаще наблюдалась гипофильтрация, в то время как у мужчин – гиперфильтрация. В ряде работ на ранних стадиях ЭАГ определена гиперфильтрация, рассматриваемая как основной неиммунный механизм прогрессирования гипертонической нефропатии, которая по мере прогрессирования АГ переходит в гипофильтрацию [19,21,22,30]. В популяции молодых мужчин было обнаружено, что курение способствует более выраженной гиперфильтрации при АГ I ст. по сравнению с некурящими пациентами [19]. Сходные результаты были получены в другой работе, где показано, что у больных ХБП курение усугубляет снижение СКФ [31].

Представляют интерес данные о наличии половых различий в морфологической структуре почек при курении у лиц с различными заболеваниями почек. Всем больным в исследовании была проведена биопсия почек, при которой получена корреляция между фактом курения и гиперплазией комплекса интима-медиа ( $p < 0,01$ ) у мужчин  $> 50$  лет, при этом у мужчин более молодого возраста и у женщин подобная взаимосвязь отсутствовала [18], что косвенно подтверждает полученные данные.

Результаты, свидетельствующие о более высоком ИММЛЖ среди курящих больных по сравне-

нию с некурящими, согласуются с литературными данными. Доказано, что ММЛЖ была достоверно выше среди курильщиков и бывших курильщиков, чем среди не куривших; было показано, что систолическое артериальное давление (САД) также как и табакокурение, являлось независимым предиктором увеличения ММЛЖ [32]. При этом в ряде исследований с использованием суточного мониторинга установлено, что у курящих уровни САД на 3-7 мм рт.ст., а диастолического АД (ДАД) – на 2-6 мм рт.ст. выше, чем у некурящих [33,34]. Результаты двух проспективных исследований показали, что риск развития систолической АГ у курящих выше, чем у некурящих [35,36].

Данные о достоверно более высоком ОПСС в группе женщин, независимо от факта курения, подтверждает предположение [20] о том, что развитие инволютивных изменений в период менопаузы у женщин, сопровождающееся относительным гиперальдостеронизмом и гипоестрогенией приводит к повышению ОПСС и формированию ЭД, вызывающей структурные изменения сосудистого русла [37].

## Выводы

У женщин с ЭАГ независимо от факта курения имеют место достоверно более низкие показатели почечного кровотока и ОСКФ, чем у мужчин.

У курящих мужчин с ЭАГ отмечаются достоверно более высокие значения почечного кровотока, чем у некурящих.

У женщин с ЭАГ независимо от факта курения установлены более высокие показатели ОПСС, чем у мужчин.

У курящих больных определяются достоверно более высокие показатели ИММЛЖ, независимо от пола.

## Литература

1. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US populations: Third National Health And Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-9.
2. Biesenbach G, Janko O, Zazgornik J. Similar rate of progression in the predialysis phase in type I and II diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1097-102.
3. Sawicki PT, Didjurgeit U, Muhlhauser I, et al. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994; 17: 126-31.
4. Stegmayr B, Lithner F. Tobacco and end stage diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987; 295: 581-2.
5. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, et al. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000; 57: 2519-26.
6. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2082-8.
7. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end – stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
8. Ritz E, Benck U, Franek E, et al. Effects of smoking on renal hemodynamics in healthy volunteers and in patients with glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1798-804.
9. Pittilo RM, Bull HA, Gulati S, et al. Nicotine and cigarette smoking. Effects on the ultrastructure of aortic endothelium. *Int J Exp Pathol* 1990; 71: 573-86.
10. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Smoking in relation to atherosclerosis of the coronary arteries. *N Engl J Med* 1965; 273: 775-9.
11. Hawkins R. I. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature* 1972; 236: 450-2.
12. Chuahirun T, Khanna A, Kimball K, Wesson DE. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(1): 13-21.
13. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM, et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133: 585-91.
14. Zillich AJ, Saseen JJ, DeHart RM, et al. Caring for Patients With Chronic Kidney Disease: A Joint Opinion of the Ambulatory Care and the Nephrology Practice and Research Networks of the

- American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2005; 25(1): 123-43.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Распространенность курения в России. Результаты обследования представительной национальной выборки населения. *Профил забол укреп здор* 1998; 3: 54-62.
  16. Фомина И.Г., Брагина А.Е., Салимжанова Ю.Н. Особенности центральной и почечной гемодинамики у мужчин и женщин в возрасте 40-60 лет больных гипертонической болезнью. *Кардиоваск тер профил* 2007; 7: 5-9.
  17. Фомина И.Г., Брагина А.Е., Гайдамакина Н.Е., Салимжанова Ю.Н. Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет. *РФК* 2007; 5: 69-72.
  18. Lhotta K, Rumpelt HJ, Kбnig P, et al. Cigarette smoking and vascular pathology in renal biopsies. *Kidney Int* 2002; 61: 648-54.
  19. Дьякова Т. А. Изменения функции почек у молодых мужчин в возрасте до 35 лет на ранних стадиях артериальной гипертензии. Автореф дис канд мед наук. Москва 2005.
  20. Маслова Н. П., Баранова Е. И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб "СПбГМУ" 2000; 216 с.
  21. Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Гайдамакина Н.Е., и др. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профил* 2005; 3: 24-9.
  22. Ljungman S, Aurell M, Hartford M, et al. Blood pressure in relation to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Acta Med Scand* 1982; 211: 351-60.
  23. Benck U, Clorius JH, Zuna I, et al. Renal hemodynamic changes during smoking: Effects of adrenoceptor blockade. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 1010-8.
  24. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-72.
  25. Cucina A, Sapienza P, Corvino V, et al. Nicotine -induced smooth muscle cell proliferation is mediated through bFGF and TGF-β. *Surgery* 2000; 127: 316-22.
  26. Lemos CS, Mandarin-de-Lacerda A, Dorigo D, et al. Chronic renal failure in male and female rats. *J Nephrol* 2005; 18(4): 368-73.
  27. Сагинова Е. А. Клиническое значение нарушения внутр-почечной гемодинамики в формировании поражения почек у больных с ожирением. Автореф дис канд мед наук. Москва 2006.
  28. Федорова Е.Ю. Ранние маркеры поражения почек при ожирении. Автореф дис канд мед наук. Москва 2006.
  29. Orth SR, Stockmann A, Conrard C, et al. Smoking as a risk factor for end - stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-31.
  30. Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я., Буланов М.Н. и др. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью. *Тер архив* 2004; 9: 29-34.
  31. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, et al. Effects of current smoking and smoking discontinuation on renal function and proteinuria in the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1285-92.
  32. Payne JR, Eleftheriou KI, James LE, et al. Left ventricular growth response to exercise and cigarette smoking: data from LARGE Heart. *Heart* 2006; 92: 1784-8.
  33. Asmar RG, Girerd XJ, Brahim M, et al. Ambulatory blood pressure measurement, smoking and abnormalities of glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *J Hypertension* 1992; 10: 181-7.
  34. Mann SL, James GD, Wang RS, et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers: a case-control study. *JAMA* 1991; 265: 2226-8.
  35. Halimi JM, Giraudeau B, Vol S, et al. The risk of hypertension in men: direct and indirect effects of chronic smoking. *J Hypertension* 2002; 20: 187-93.
  36. Mundal R, Kjeldsen SE, Sanolvik L, et al. Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effect of smoking? Physical fitness and pulmonary function. *J Hypertension* 1997; 15: 245-9.
  37. Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Система кровообращения у здоровых женщин в возрастном аспекте и при физиологическом течении климактерического периода. Климактерический синдром. Москва "Медицина" 1988; 159-74.

Поступила 22/04-2009

## Гиполипидемическая эффективность отечественного генерика аторвастатина у больных с разными фенотипами гиперлипидемии

П.П. Малышев\*, Т.А. Рожкова, З.Ю. Мальмакова, В.В. Кухарчук

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росмедтехнологий. Москва, Россия

## Lipid-lowering effectiveness of a Russian generic of atorvastatin in patients with various hyperlipidaemia phenotypes

P.P. Malyshev\*, T.A. Rozhkova, Z.Yu. Malmakova, V.V. Kukharchuk

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

**Цель.** Оценить гиполипидемическую эффективность генерика аторвастатина у пациентов с разными фенотипами гиперлипидемии (ГЛП) в открытом, сравнительном, краткосрочном (4-недельном) исследовании.

**Материал и методы.** Были сформированы 2 группы больных – с изолированной гиперхолестеринемией (ГХС) с нормальным уровнем триглицеридов (ТГ) натощак (n=25) и комбинированной ГЛП при уровне ТГ >1,7 ммоль/л (n=26). Лечение проводилось аторвастатином в дозе 20 мг/сут. Уровни общего холестерина (ОХС), ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в сыворотке крови определяли стандартными ферментативными методами. Эффективность препарата оценивали по степени снижения уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) и ТГ плазмы от исходного уровня.

**Результаты.** В обеих группах больных препарат вызывал достоверное снижение уровня ХС ЛНП сыворотки на 34–36,4%, без статистически значимых межгрупповых отличий, однако его гипотриглицеридемический эффект у пациентов с исходно более высоким уровнем ТГ был достоверно выше, чем у лиц с нормальным уровнем ТГ – 27,1% и 12,9%, соответственно (p=0,027).

**Заключение.** Холестерин-понижающий эффект генерика аторвастатина в дозе 20 мг/сут. у пациентов с ГЛП IIa и IIb типов был одинаковым, тогда как гипотриглицеридемическая активность препарата зависела от фенотипа ГЛП и была выше у пациентов с исходно более высоким содержанием ТГ.

**Ключевые слова:** аторвастатин, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия.

**Aim.** To assess lipid-lowering effectiveness of generic atorvastatin in patients with various hyperlipidaemia (HLP) phenotypes in an open, short-term (four weeks) study.

**Material and methods.** All participants were divided into two groups – with isolated hypercholesterolemia (HCH) and normal fasting triglycerides, (n=25), and with combined HLP and TG levels >1,7 mmol/l (n=26). Atorvastatin dose was 20 mg/d. Serum levels of total cholesterol (TCH), TG and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-CH) were measured by standard enzyme methods. Medication effectiveness was assessed by the reduction in low-density lipoprotein CH (LDL-CH) and TG levels.

**Results.** In both groups, the medication significantly decreased serum levels of LDL-CH by 34–36,4%, without any substantial inter-group difference. However, lipid-lowering effect in patients with lower baseline TG levels was stronger than in individuals with normal TG concentrations – 27,1% and 12,9%, respectively (p=0,027).

**Conclusion.** Cholesterol-lowering effect of generic atorvastatin (20 mg/d) was similar in patients with IIa and IIb HL. The effect on TG levels depended on HLP phenotype and was greater in individuals with higher baseline TG levels.

**Key words:** Atorvastatin, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia.

© Коллектив авторов, 2009

Тел.: (495) 414-65-49, факс: 414-61-64,

e-mail: ppmal@rambler.ru

[Малышев П.П. (\*контактное лицо) – старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Рожкова Т.А. – научный сотрудник отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Мальмакова З.Ю. – аспирантка отдела проблем атеросклероза, Кухарчук В.В. – руководитель отдела проблем атеросклероза].

## Введение

Нарушения метаболизма липопротеинов (ЛП) плазмы крови занимают центральное место среди факторов риска (ФР), связанных с развитием атеросклероза у человека. Дислипидемия (ДЛП), т. е. отклонение уровней ЛП низкой и высокой плотности (ЛНП и ЛВП, соответственно) и/или триглицеридов (ТГ) плазмы, часто наблюдается у больных с разными формами атеросклероза и требует обязательной коррекции для предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания. ДЛП гетерогенна по своей природе, и считается, что большинство ее случаев вторично. Она вторична, прежде всего, к образу жизни и характеру питания современного человека – низкая физическая активность, высокая распространенность курения, избыточное потребление животных жиров и углеводов, а также к частым сопутствующим заболеваниям – ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД), гипотиреоз, прием некоторых лекарственных препаратов. У большинства пациентов с ДЛП наблюдается комбинация липидных отклонений, чаще всего в виде повышения уровня холестерина (ХС) ЛНП со снижением ХС ЛВП и/или повышением ТГ.

Многочисленные проспективные исследования показали прямую зависимость между уровнем ТГ плазмы крови и частотой ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Мета-анализ исследований с участием тысяч пациентов, наблюдавшихся > 10 лет, показал, что повышение ТГ на 1 ммоль/л сопровождается увеличением риска ИБС на 32% у мужчин и 76% у женщин, независимо от уровня ХС ЛВП [3]. Уровень ТГ плазмы > 100 мг/дл (1,13 ммоль/л) ассоциируется с увеличением сосудистого риска на ~ 50% по сравнению с лицами, у которых содержание ТГ ниже этого значения, а уровень > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) сопровождается более чем двукратным увеличением риска [4]. Таким образом, к настоящему времени накоплены убедительные доказательства, что повышенное содержание ТГ является серьезным ФР ИБС, и необходимость коррекции этого ФР в контексте уменьшения суммарного сердечно-сосудистого риска отражена в зарубежных и отечественных рекомендациях, посвященных нарушениям липидного обмена. Следует подчеркнуть, что в клинической практике повышение ТГ плазмы наиболее часто наблюдается у больных с МС и СД.

Согласно последним рекомендациям [5] снижение погранично повышенных уровней ТГ, в диапазоне 150–199 мг/дл или 1,7–2,25 ммоль/л, должно проходить без использования лекарственных препаратов, тогда как пациентам с высокими концентрациями ТГ, в диапазоне 200–499 мг/дл или 2,26–5,64 ммоль/л, показана медикаментозная терапия; препаратами выбора являются статины. Проведенные исследования показали, что эти лекарственные средства способны снижать уровень ТГ на 20–40%. В отличие от других гиполипидемических препаратов, уменьшающих

содержание ТГ в плазме крови, например, никотиновой кислоты и фибратов, статины обладают более широким спектром действия на различные липидные параметры, включая выраженное снижение ЛНП. Следует отметить, что указанные эффекты были изучены с использованием оригинальных форм статинных препаратов. В настоящее время в связи с более широким внедрением статинов-генериков оценка гиполипидемической эффективности этих препаратов, включая их влияние на содержание ЛП, богатых ТГ, представляется актуальной.

В настоящей работе сравниваются гиполипидемические эффекты отечественного генерика аторвастатина при краткосрочном (4-недельном) применении в зависимости от типа гиперлипидемии (ГЛП) – Па или Пб по классификации ВОЗ.

## Материал и методы

Исследование было открытым, проспективным и краткосрочным (4-недельным), без изменения дозы препарата; проводилось оно на базе Отдела проблем атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва. Все анализы были выполнены в лаборатории клинической биохимии этого же учреждения. Забор крови из локтевой вены для лабораторного анализа производили в интервале между 9 и 11 часами утра, натощак. Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови определяли на автоанализаторе “Express Plus” (фирма “Chiron Diagnostics”, Великобритания) с использованием наборов реактивов и контрольных сывороток фирмы “BioSystems” (Испания). Содержание общего ХС (ОХС) и ТГ в сыворотке крови определяли ферментативным колориметрическим методом на биохимическом автоанализаторе с использованием набора реактивов фирмы “BioSystems”. Уровень ХС ЛВП в супернатанте измеряли после преципитации других классов ЛП смесью фосфовольфрамовой кислоты и  $MgCl_2$  с использованием набора реактивов фирмы “Hospitex Diagnostics” (Швейцария). Уровень ХС ЛНП рассчитывали по формуле Friedewald. Результаты представлены в ммоль/л. Все перечисленные параметры оценивали перед началом и в конце курса лечения.

Применяли препарат генерик аторвастатина, который назначали однократно в дозе 20 мг/сут. в течение 4 недель. Всех пациентов инструктировали принимать препарат по одной таблетке вечером после ужина.

Критерии включения пациентов в исследование соответствовали показаниям для начала применения гиполипидемических лекарств, отраженных в национальных рекомендациях [6]:

- лица обоего пола в возрасте 18–80 лет;
- уровень ХС ЛНП >2,5 ммоль/л у больных ИБС или ее эквивалентами;
- уровень ХС ЛНП >3,5 ммоль/л у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но с несколькими ФР;
- уровень ХС ЛНП >4 ммоль/л у лиц с одним ФР.

На этапе скрининга учитывали общепринятые ФР развития ССЗ [6].

Не включали в исследование пациентов с высоким уровнем липидов сыворотки: ОХС  $\geq 9$  ммоль/л и/или ТГ >4,5 ммоль/л; вторичной ДЛП (за исключением диабетической);

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Показатель  | n=54       |
|---|------------|
| Пол, муж/жен, n   | 18/36      |
| Возраст, годы   | 61,1±9,2   |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                            | 28,8±4,3   |
| Курение, n (%)  | 10 (18,5%) |
| Семейный анамнез ранних заболеваний атеросклеротического генеза | 13 (25,5%) |
| АГ, n (%)   | 46 (85,2%) |
| СД-2, n (%)   | 8 (15%)    |
| ИБС, n (%)  | 21 (39%)   |
| ИМ, n (%)   | 11 (20%)   |

заболеваниями печени в активной фазе или при активности печеночных трансаминаз более чем в 2 раза от верхней границы нормы (ВГН); при повышении содержания КФК более чем в 2 раза от ВГН; перенесших острые состояния – инфекции, операции, травмы, обострения хронических заболеваний в течение 3 месяцев, предшествующих началу исследования; гиперчувствительностью к статинам в анамнезе; беременностью или в период кормления грудью; одновременным приемом некоторых препаратов (ряда антибиотиков, противогрибковых средств и т. д.), способных влиять на фармакокинетику аторвастатина.

На этапе скрининга проверяли соответствие пациентов критериям включения/исключения. Назначенные ранее некоторым больным гиполипидемические препараты были отменены. Затем в течение последующих 4 нед пациенты находились на низкохолестериновой диете и принимали только разрешенные протоколом исследования лекарственные препараты, если это было необходимо. Больных включали в исследование после получения письменного информированного согласия.

При статистической обработке результатов применяли программное обеспечение “Statistica 6”, предусматривающее возможность параметрического и непараметрического анализов. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непарный непараметрический метод анализа по Манн-Уитни. Динамику лабораторных показателей на фоне лечения оценивали с использованием парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

## Результаты

Клиническая характеристика включенных в исследование представлена в таблице 1. Среди пациентов преобладали лица женского пола; средний возраст соответствовал повышенному риску; во всей группе пациентов в среднем наблюдался избыточный вес и отмечалась высокая распространенность артериальной гипертензии (АГ). Трое из 54 пациентов, первоначально включенных в исследование, не вошли в окончательный анализ в связи с несоблюдением режима приема препарата; таким образом, окончательные данные по лечению аторвастатином представлены на 51 участника.

Пациентов с нормальным и повышенным содержанием ТГ в плазме крови, т. е. с фенотипами изолированной гиперхолестеринемии (ГХС) и комбинированной гиперлипопротеинемии (КГЛП), было примерно поровну – 25 и 26, соответственно.

Больные с КГЛП отличались более высоким индексом массы тела (ИМТ), уровнями ТГ и ХС ЛП очень низкой плотности (ЛОНП), а также показателем ОХС/ХС ЛВП. Несмотря на то, что среднее содержание ХС ЛВП в сравниваемых группах было довольно высоким, этот показатель в группе пациентов с КГЛП был достоверно ниже (таблица 2).

Динамика липидов плазмы крови после приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 4 нед у пациентов с изолированной ГХС и КГЛП представлена на рисунке 1. Прием препарата сопровождался достоверным снижением от исходных величин уровней ОХС, ТГ, ХС ЛОНП и ХС ЛНП, а также показателя ОХС/ХС ЛВП у пациентов обеих групп. Однако значимые межгрупповые отличия касались только динамики ТГ; так, у пациентов с КГЛП отмечалось более чем двукратное снижение содержания ТГ по сравнению с лицами с изолированной ГХС. Уменьшение содержания ХС ЛОНП в плазме крови было почти аналогично динамике ТГ, однако не достигало статистической значимости ( $p=0,06$ ). Таким образом, несмотря на одинаковую ЛНП-снижающую активность, аторвастатин оказывал более выраженный гипотриглицеридемический эффект у пациентов с исходно более высоким уровнем ТГ.

Аторвастатин в дозе 20 мг/сут. в настоящем исследовании хорошо переносился пациентами. Если судить о переносимости по лабораторным показателям, был зарегистрирован лишь 1 случай (2%) бессимптомного 4-кратного превышения уровня АЛТ по сравнению с ВГН. При повторном анализе, выполненном через 2 мес. после отмены препарата, содержание фермента в крови этого пациента было в пределах нормы. Не было выявлено ни одного случая повышения уровня КФК более чем в 3 раза от ВГН.

## Обсуждение

В настоящее время одним из наиболее эффективных и широко применяемых гиполипидемических препаратов является аторвастатин – синтетический статин второго поколения с обширной доказательной базой, уступающий по гиполипидемической активности только розувастатину. На российском фармацевтическом рынке среди многочисленных генериков аторвастатина можно выделить препарат отечественного производства. Ранее уже сообщали об эквивалентной клинической эффективности и схожей переносимости этого препарата и оригинального аторвастатина в дозе 10 мг/сут. в перекрестном исследовании [7].

В исследовании во всей выборке пациентов аторвастатин в дозе 20 мг/сут. после 4 нед приема достоверно снижал уровень ХС ЛНП плазмы в сред-

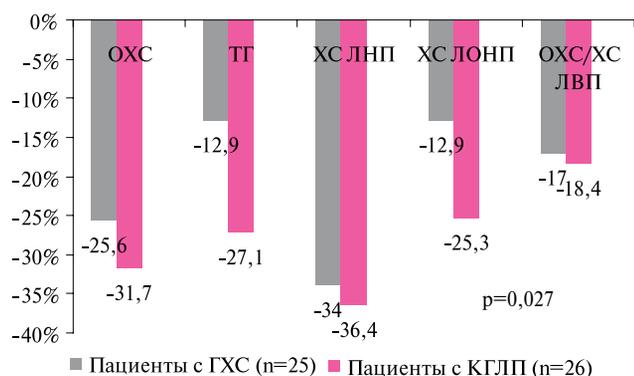


Рис. 1. Динамика липидов плазмы крови после 4-недельной терапии генериком аторвастатином в дозе 20 мг/сут. Все изменения от исходного уровня достоверны ( $p < 0,03$ ).

нем на 35%, а ТГ – на 20%, что согласуется со многими данными о гиполипидемической активности аторвастатина, включая выраженный гипотриглицеридемический эффект. Повышенный сердечно-сосудистый риск (ССР), связанный с гипертриглицеридемией (ГТГ), может быть связан как с увеличением содержания ЛП, богатых ТГ, так и мелких плотных ЛНП. Повышение концентрации ТГ в плазме крови натощак часто ассоциируется с замедленным постпрандиальным клиренсом хиломикрон и их ремнантов. Уменьшение содержания в плазме крови ремнантных ЛП, богатых ТГ, имеет большую клиническую значимость вследствие существенного атерогенного потенциала этих частиц, и во многих случаях может быть достигнуто с помощью статинов.

Каковы потенциальные механизмы гипотриглицеридемического действия статинов? Хорошо известно, что ингибирование статины ГМГ-КоА-редуктазы повышает экспрессию ЛНП-рецепторов с усилением катаболизма ЛНП-частиц и, таким образом снижает концентрации ХС ЛНП в плазме крови. Однако статины не только ингибируют биосинтез ХС в гепатоцитах, но и подавляют сборку и секрецию ЛОНП [8], являющихся переносчиками эндогенных ТГ в организме; благодаря этому в основном объясняют эффективное снижение ТГ плазмы под влиянием этих препаратов. С другой стороны, через опосредуемый ЛНП-рецепторами путь в клетки могут быть интернализированы не только ЛНП, но и другие частицы, включая постпрандиальные ЛП, богатые ТГ. Следовательно, повышение активности этого пути метаболизма с помощью статинов также должно приводить к снижению концентрации ТГ в плазме. Следует подчеркнуть, что в условиях конкуренции за один и тот же механизм удаления из кровотока значительное снижение количества ЛНП при приеме статинов может усиливать удаление ЛОНП-частиц. Существуют и другие возможные механизмы гипотриглицеридемического эффекта статинов, включая их влияние на содержание апополипротеина (апо) С-III [9] – белка, ингибирующего гидролиз, опосредуемый липопротеинлипазой (ЛПЛ). Считают, что сни-

Таблица 2  
Клинико-биохимическая характеристика пациентов в зависимости от исходного уровня ТГ сыворотки

| Показатель             | ГХС (n=25) | КГЛП (n=26) | p       |
|------------------------|------------|-------------|---------|
| Возраст                | 62,4       | 58,8        | нд      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,6       | 30,6        | <0,001  |
| OXS, ммоль/л           | 6,3        | 6,8         | нд      |
| TG, ммоль/л            | 1,2        | 2,6         | <0,0001 |
| XС ЛВП, ммоль/л        | 1,78       | 1,45        | <0,007  |
| XС ЛОНП, ммоль/л       | 0,5        | 1,2         | <0,0001 |
| XС ЛНП, ммоль/л        | 4,0        | 4,2         | нд      |
| OXS/XС ЛВП             | 3,7        | 4,8         | <0,001  |

жение концентрации апо С-III происходит благодаря РРА $\alpha$ -эффектам статинов на кластер генов *A1/CIII/AIV*, что ведет к уменьшению мРНК апо С-III и к снижению его концентрации. Это согласуется с опубликованными данными о том, что аторвастатин не влияет на содержание ЛПЛ, но повышает ее активность, что сопровождается более эффективным гидролизом ЛП, богатых ТГ натощак и после приема пищи. Работами различных авторов продемонстрировано уменьшение постпрандиальной ГЛП при лечении аторвастатином у экспериментальных животных, здоровых лиц и пациентов с КГЛП.

В сравнительных исследованиях показано, что аторвастатин в большей степени снижает уровень ТГ плазмы и ремнантных ЛП, богатых ТГ, чем ловастатин, флувастатин, правастатин и симвастатин. Возможно, это связано с наибольшим подавлением синтеза ХС аторвастатином. Препараты статинового ряда с максимальным снижением ХС ЛНП (аторвастатин и розувастатин) отличаются и наибольшим гипотриглицеридемическим эффектом. Существенное снижение содержания ХС и ТГ в составе ремнантных частиц при лечении статины может быть достигнуто даже у лиц с исходно нормальным уровнем ТГ плазмы, что было продемонстрировано в исследовании с использованием аторвастатина [10]. С другой стороны, выраженность гипотриглицеридемического эффекта статинов может зависеть как от исходного уровня ТГ в плазме, так и от дозы препарата. Хотя все статины снижают уровень ТГ, этот эффект частично можно предсказать, если учитывать степень выраженности существующей ГТГ: чем выше исходная концентрация ТГ в сыворотке крови, тем обычно больше эффект статиновой терапии [11]. Если уровень ТГ натощак составляет < 1,7 ммоль/л, уменьшение содержания ТГ при приеме статинов составит ~ 10%, тогда как при концентрации ТГ натощак > 2,3 ммоль/л можно добиться снижения на 30% [12]. В настоящем исследовании прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. на протяжении 4 нед также оказывал достоверно больший гипотриглицеридемический эффект у пациентов с исходно более высоким уровнем ТГ (в среднем 2,6 ммоль/л), чем у лиц с нормальной концентраци-

ей – 27,1% и 12,9%, соответственно ( $p=0,027$ ), хотя ЛНП-понижающая активность препарата не зависела от фенотипа ГЛП – 36,4% и 34% соответственно, без статистически значимых отличий. Разная степень снижения уровней ЛОНП и их подфракций в зависимости от исходного содержания ТГ под влиянием терапии статинами была продемонстрирована в другой работе [13]. Прием розувастатина в дозе 40 мг/сут. в течение 8 недель сопровождался достоверно большим снижением концентрации ремнантных частиц у пациентов с ТГ  $\geq 2$  ммоль/л, чем у лиц с меньшим уровнем. При сравнении влияния разных доз аторвастатина (в диапазоне 10-80 мг/сут.) на все подклассы ЛП, ассоциированные с ГТГ было показано, что наибольшее снижение уровней ЛНП, ЛПП и ЛОНП<sub>3</sub> в плазме крови было достигнуто у тех пациентов, которые принимали более высокие дозы препарата; самый большой эффект наблюдался у принимавших 80 мг/сут. аторвастатина [14].

Повышение концентрации ТГ в плазме также ассоциируется с появлением мелких плотных частиц ЛНП [15]. Эти частицы более атерогенны, чем крупные ЛНП, поскольку легче проникают в сосудистую стенку, прочнее связываются с протеогликанами, больше подвержены окислительной модификации и обладают повышенным сродством к скэвенджер-рецепторам. Известно, что статины оказывают неспецифический эффект на размер ЛНП, поскольку уменьшают концентрацию преобладающего подкласса ЛНП-частиц. У лиц с преобладанием мелких ЛНП средний размер

этих частиц под влиянием статиновой терапии повышается, тогда как у пациентов с преобладанием крупных частиц средний размер уменьшается. Концентрация ЛНП-частиц снижается в большей степени также у лиц с мелкими ЛНП, чем с крупными. Исследования, в которых использовали аторвастатин, показали благоприятные изменения качественных характеристик ЛНП при лечении пациентов с повышенным уровнем ТГ: от более атерогенных мелких плотных частиц к менее атерогенным, более крупным и плавучим ЛНП-частицам. Изменения размера и концентрации мелких плотных ЛНП были дозозависимыми и наблюдались после короткого курса лечения продолжительностью 8 недель [15]. Дополнительное снижение концентрации мелких плотных ЛНП наблюдалось после 1 года терапии аторвастатином по сравнению с изменениями, достигнутыми после 2 нед и 3 мес приема препарата [16]. Это свидетельствует о том, что при длительном приеме аторвастатина может наблюдаться дополнительный эффект, связанный с благоприятными качественными изменениями ЛНП, в т.ч. у пациентов с повышенным содержанием ТГ.

### Заключение

Прием аторвастатина в дозе 20 мг/сут. в течение 4 недель у пациентов с Па или Пв типами ГЛП сопровождался одинаковым холестерин-понижающим эффектом, тогда как гипотриглицеридемическая активность препарата зависела от фенотипа ГЛП и была выше у пациентов с ГТГ.

### Литература

1. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12.
2. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl M): M8-14.
3. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.
4. Brown WV. Is hypertriglyceridemia a risk factor in patients with normal cholesterol levels? *ACC Cardiosource Rev J* 2006; 15: 88-91.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
6. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, III пересмотр. Приложение 3 к журналу "Кардиоваск тер профил" 2007; 6.
7. Малышев П.П., Каминная В.И., Рожкова Т.А. и др. Сравнительная гиполлипидемическая эффективность препаратов аторвастатина Атомакс® и Липримар у пациентов с гиперхолестеринемией. *Эффек фармакотер кардиол ангиол* 2007; 3: 2-6.
8. Ginsberg HN. Effects of statins on triglyceride metabolism. *Am J Cardiol* 1998; 81: 32B-5.
9. Schoonjans K, Peinado-Onsurbe J, Fruchart JC, et al. HMGCoA reductase inhibitors reduce serum triglyceride levels through modulation of apolipoprotein C-III and LPL. *FEBS Lett* 1999; 452: 160-4.
10. Schaefer EJ, McNamara JR, Tayler T, et al. Effects of atorvastatin on fasting and postprandial lipoprotein subclasses in coronary heart disease patients versus control subjects. *Am J Cardiol* 2002; 90: 689-96.
11. Davidson MH, Stein EA, Dujovne CA, et al. The efficacy and six-week tolerability of simvastatin 80 and 160 mg per day. *Am J Cardiol* 1997; 79: 38-42.
12. Stein EA, Lane M, Laskarzewski P. Comparisons of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81: 66B-9.
13. Caslake MJ, Stewart G, Day SP, et al. Phenotypic-dependent and -independent actions of rosuvastatin on atherogenic lipoprotein subfractions in hyperlipidaemia. *Atherosclerosis* 2003; 171: 245-53.
14. Karalis DG, Ishisaka DY, Luo D, et al. Effects of increasing doses of atorvastatin on the atherogenic lipid subclasses commonly associated with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 2007; 100: 445-9.
15. Havel RJ. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis: new perspectives. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 795-9.
16. Sakabe K, Fukuda N, Wakayama K, et al. Lipid-altering changes and pleiotropic effects of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 94: 497-500.

Поступила 29/04-2009

Работа поддержана грантом РФФИ 08-04-00885а

## Клиническая эффективность длительной терапии триметазидином МВ у больных с кардиореспираторной патологией (итоги открытого проспективного многоцентрового исследования)

Н.М. Коломоец<sup>1\*</sup>, В. И. Бакшеев<sup>2</sup>, Е.Г. Зарубина<sup>3</sup>, К.У. Увайсова<sup>4</sup>, А.В. Плешаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственный институт усовершенствования врачей Минобороны России; <sup>2</sup>ФГУ «52 Консультативно-диагностический центр Минобороны России»; <sup>3</sup>Самарский государственный военный институт;

<sup>4</sup>Городская клиническая больница № 71. Самара, Россия

## Clinical effectiveness of long-term trimetazidine MB therapy in patients with cardio-respiratory disease (the results of an open, prospective multi-centre study)

N.M. Kolomoets<sup>1\*</sup>, V.I. Baksheev<sup>2</sup>, E.G. Zarubina<sup>3</sup>, K.U. Uvaysova<sup>4</sup>, A.V. Pleshakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State University for Continuous Medical Education, Russian Ministry of Defence; <sup>2</sup>Consultative and Diagnostic Centre No. 52, Russian Ministry of Defence; <sup>3</sup>Samara State Military University; <sup>4</sup>City Clinical Hospital No. 71. Samara, Russia

---

**Цель.** Изучить распространенность и особенности клинической картины кардиореспираторной патологии (КРП): ишемическая болезнь сердца (ИБС) + хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); оценить эффективность миокардиального цитопротектора триметазида МВ при длительном применении в составе комплексной терапии больных.

**Материал и методы.** При ретроспективном анализе 2446 историй болезни изучена распространенность и особенности клинических проявления КРП. Пациенты были рандомизированы в две группы: I основную (ОГ) – 135 пациентов с ИБС + ХОБЛ тяжелого течения; во II группу сравнения (ГС) были включены 96 больных ИБС + ХОБЛ средней тяжести. Пациенты ОГ принимали триметазидин МВ в дозе 70 мг/сут. ежедневно в течение 1 года. Контрольные обследования осуществлялись 1 раз в 3 мес.

**Результаты.** КРП чаще имеет место в старших возрастных группах у 56,7% больных ИБС. Для больных ИБС на фоне ХОБЛ характерно более тяжелое течение с повышенным риском развития инфаркта миокарда (Q-ИМ) и нестабильной стенокардии, увеличением времени безболевого ишемии, склонностью к сложным нарушениям ритма и раннему прогрессированию СН. Через год от начала приема триметазида МВ у пациентов ОГ достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшились количество болевых приступов и время безболевого ишемии миокарда; у 64,4% больных отмечены регресс основных клинических симптомов хронической сердечной недостаточности, уменьшение экстрасистолии.

**Заключение.** Длительное применение триметазида МВ (Предуктала МВ) в составе комплексной терапии способствует нормализации показателей сердечно-сосудистой системы у больных с КРП, снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений, улучшает прогноз заболевания, не сопровождается отрицательными побочными эффектами.

**Ключевые слова:** кардиореспираторная патология, триметазидин, распространенность, длительное лечение, триметазидин МВ.

**Aim.** To study the prevalence and clinical features of cardio-respiratory disease (CRD): coronary heart disease (CHD) + chronic obstructive pulmonary disease (COPD). To assess the long-term effectiveness of a myocardial cytoprotector, trimetazidine MB, as a part of complex therapy.

**Material and methods.** The retrospective analysis of 2446 medical histories assessed CRD prevalence and clinical features. The subjects were randomised into two groups: Group I (135 patients with CHD and severe COPD) and

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: baksheevld@mail.ru

[<sup>1</sup>Коломоец Н.М. (\*контактное лицо) – заведующий кафедрой кардиологии, <sup>2</sup>Бакшеев В.И. – начальник отделения неотложной медицинской помощи и помощи на дому, <sup>3</sup>Зарубина Е.Г. – профессор кафедры терапии, <sup>4</sup>Увайсова К.У. – врач отделения кардиореанимации, <sup>2</sup>Плешаков А.В. – начальник терапевтического отделения].

Group II (96 individuals with CHD and moderate COPD). Group I was administered trimetazidine MB (70 mg/d) for one year. Control assessments took place every three months.

**Results.** CRD was more prevalent in elderly CHD patients (56,7%). The combination of CHD and COPD was characterized by higher risk of Q-wave myocardial infarction (MI), unstable angina, complex arrhythmias, and early CHD progression, and increased time of silent myocardial ischemia. After one year of trimetazidine MB treatment, Group I demonstrated a significant decrease in angina episode incidence and silent myocardial ischemia time ( $p < 0,05$ ); in 64,4% of the patients, regression of cardiac symptoms and extrasystolia incidence were also observed.

**Conclusion.** Long-term trimetazidine MB therapy, as a part of complex treatment, normalised cardiovascular parameters, reduced complication risk, and improved prognosis in CRD patients, without any substantial adverse effects.

**Key words:** Cardio-respiratory disease, trimetazidine, prevalence, long-term therapy, trimetazidine MB.

## Введение

Наличие сочетанных соматических заболеваний характерно для большинства терапевтических больных и обуславливает немалые трудности в диагностике и определении тактики лечения. Сочетание заболеваний сердца – ишемической болезни сердца (ИБС) и/или гипертонической болезни (ГБ) и легких – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ и/или бронхиальной астмы (БА), легочное сердце, входит в понятие кардиореспираторной патологии (КРП)[1-4]. С возрастом частота КРП увеличивается и варьирует по данным различных авторов в пределах от 12,6% до 84% по отношению ко всем пациентам с ИБС [5-7]. Появление нескольких патологических процессов у пациента, например, ИБС/хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в сочетании с ХОБЛ/БА приводит к формированию синдрома взаимного отягощения с соответствующими клиническими особенностями болезни, требующими новых подходов в диагностике и лечении таких больных [5,7,8].

Триметазидин МВ (Предуктал® МВ, Лаборатории Сервье, Франция), который оказывает прямое влияние на метаболизм и функцию кардиомиоцитов, перекисное окисление липидов [9, 10], рекомендуют включать в лечение у больных ИБС и ХОБЛ [5,11,12] как антиангинальный препарат наряду с  $\beta$ -адреноблокаторами в лечении стенокардии [13]. В отношении больных с КРП подобных рекомендаций нет.

Вопросы длительной метаболической терапии триметазидином МВ требуют дальнейшего изучения. В клинических исследованиях, в т.ч. рандомизированных, терапия триметазидином в основном ограничивалась 3 мес. при сердечной недостаточности (СН) [14,15], стабильной стенокардии (СС) [16-18], у пожилых пациентов с ИБС в возрасте 65-86 лет [19], после оперативных вмешательств на сердце по поводу нестабильной стенокардии (НС) [20]; 6 мес. у больных ИБС и сахарным диабетом [21], пациентов пожилого возраста (> 70 лет) с ишемической дилатационной кардиомиопатией [22], СН [23], 1 год у пациентов с антрациклин-индуцированной [24] и ишемической кардиомиопатией [25].

В последнее время получены результаты длительного (> 1 года) применения триметазидина МВ при КРП [26], после перенесенного коронарного шунтирования в течение 3 лет [27] и ИБС, осложненной ХСН до 4 лет наблюдения [28,29].

В настоящей статье подводятся итоги оценки эффективности миокардиального цитопротектора триметазидина МВ при его длительном (не менее 1 года) применении в составе комплексной терапии больных с КРП и сопутствующей ХСН.

## Материал и методы

Дизайн исследования и основные его итоги были опубликованы ранее [26]. Исследование было выполнено в 3 этапа. Основой для настоящей работы послужил анализ 2446 историй болезни больных ИБС, поступивших в кардиологическое отделение многопрофильного лечебного учреждения за период 2001-2004 гг. 1015 (41,5%) пациентов с ИБС поступили с инфарктом миокарда (ИМ); 585 (23,9%) больных лечились по поводу НС, у 846 (34,6%) обследованных была диагностирована СС напряжения (ССН): 32 (3,8%) имели ССН I функционального класса (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, 689 (81,4%) – II ФК и 125 (14,8%) – III ФК. Сопутствующая респираторная патология (РП) имела место у 1388 (56,7%) больных: 1189 (85,7%) – ХОБЛ различной степени выраженности, 199 (14,3%) – БА.

Пациенты были рандомизированы в две группы (гр.) для проведения корригирующей терапии и проспективного наблюдения в течение 1 года.

В I гр., основную (ОГ) были включены 135 больных ИБС – ССН ФК II-III: 92 и 43 пациента соответственно, и ХОБЛ среднетяжелого ( $n=111$ ) и тяжелого течения ( $n=24$ ); 85 (62,9%) мужчин и 50 (37,1%) женщин. Средний возраст обследованных составил для женщин  $52,2 \pm 2,7$  лет, для мужчин –  $46,3 \pm 3,5$  лет. Во II гр., сравнения (ГС) были включены 96 больных ИБС – ССН ФК II-III: 68 и 28 соответственно, и ХОБЛ среднетяжелого ( $n=80$ ) и тяжелого течения ( $n=16$ ): 60 (62,5%) мужчин и 36 (37,5%) женщин. Средний возраст обследованных женщин составил  $51,2 \pm 2,9$  лет, мужчин –  $46,7 \pm 3,0$  лет.

Протокол исследования был утвержден местным этическим комитетом, все больные дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Пациенты ОГ и ГС получали одинаковое лечение по поводу ИБС и ХОБЛ в соответствии с рекомендациями ВНОК “Диагностика и лечение стабильной стенокардии, 2004” и GOLD (Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease, 2005) и не имели статистических различий

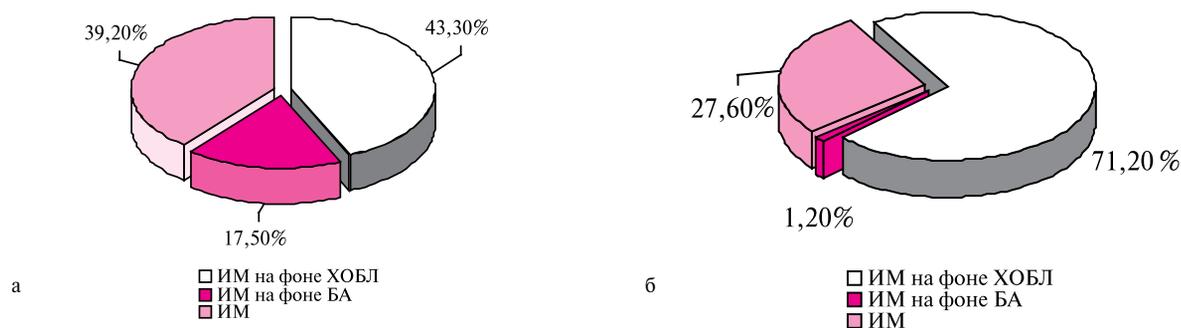


Рис. 1 Распространенность КРП среди больных ИМ: а – мужчины; б – женщины.

по сопутствующей патологии, возрасту и полу. Помимо обычной терапии пациентам ОГ назначали триметазидин МВ (Предуктал МВ) в дозе 70 мг/сут.: по 1 (35 мг) таблетке 2 раза в сутки во время еды, ежедневно в течение 1 года. Контрольные обследования пациенты, лечившиеся триметазидином МВ, проходили 1 раз в 3 мес.

Всем больным ОГ и ГС было проведено комплексное клинико-инструментальное обследование, которое включало общий и биохимический анализы крови, электрокардиограмму (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ) с протоколом исследования правого желудочка (ПЖ), разработанным ранее [30]. Оценивали циркадный индекс (ЦИ) – отношение средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в период бодрствования к средней ночной ЧСС. Состояние эндотелия сосудов определялось по методу Celermajer DS, et al 1992 [31]. Функцию внешнего дыхания изучали на компьютерном спирографе Pulmo-236SD (США) по методу, описанному в инструкции к прибору. Индекс курильщика рассчитывался по формуле: Общее количество выкуренных сигарет в день/20 × число лет курения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistic for Windows 98. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Распространенность и структура РП среди госпитализированных больных ИБС

Ретроспективный анализ историй болезней, протоколов патологоанатомических исследований и амбулаторной медицинской документации показал, что среди пациентов с ИМ (всего больных ИМ – 1015) РП была зарегистрирована в 66,8% ( $n=678$ ) случаев, среди больных с НС – в 52,1% ( $n=586$ ), ССН – в 47,8% ( $n=846$ ) случаев, причем у 86,4% пациентов в качестве сопутствующего заболевания диагностировали ХОБЛ, у 13,6% – БА. В старших возрастных группах (> 60 лет) частота распространения ИБС у мужчин и женщин практически совпадала – 1,25:1 соответственно. Однако имелись различия в распределении по половому составу лиц с определенными клиническими формами ИБС. Доля женщин среди пациентов с ИМ составляла 48,5%, с НС – 46,2%, а среди больных с ССН – лишь 10,4%.

Среди больных ИМ КРП была выявлена у 72,4% мужчин и у 60,8% женщин, при этом ХОБЛ зарегис-

трирована у 86,2% пациентов, у 13,8% больных ИМ – БА. Отмечено, что у мужчин в качестве сопутствующей РП достоверно чаще ( $p < 0,05$ ), чем у женщин выступает ХОБЛ (рисунок 1). Более частое сочетание ИМ + ХОБЛ у мужчин объясняется большей приверженностью их курению и большим стажем (в среднем > 30 лет) курильщика [32].

### Особенности клинического течения КРП

У пациентов с КРП ИБС протекала в более тяжелой форме и сопровождалась большим количеством осложнений, чем у больных ИБС. При КРП в 3 раза чаще ( $p < 0,001$ ) встречались повторные ИМ (пИМ), а также Q-ИМ ( $p < 0,001$ ) как среди мужчин, так и среди женщин.

Обращает на себя внимание тот факт, что на частоту возникновения пИМ на фоне КРП не влияли половые различия, поскольку частота повторных поражений сердца, по-видимому, была обусловлена тяжестью гипоксии, гемоконцентрации, нарушения межжелудочкового взаимодействия, связанных как с ИБС, так и с ХОБЛ, в то время как протективные свойства эстрогенной стимуляции в старшей возрастной группе у женщин утрачивались в связи с наступлением менопаузы. Именно этим, по-видимому, объясняется и большая в 2 раза распространенность Q-ИМ у пациентов с КРП ( $p < 0,001$ ) при первичных и повторных ИМ. Отмечалось увеличение числа пациентов с безболевыми формами ИМ до 70,0% по сравнению с 25,0% у пациентов без сопутствующей ХОБЛ ( $p < 0,001$ ), что служило причиной диагностических ошибок, поздней госпитализации и развития осложнений (таблица 1). В сроки > 3 сут. после развития ИМ были госпитализированы 317 пациентов (46,7 % всех больных ИМ на фоне ХОБЛ), у 54 (8,0%) больных с КРП перенесенный ИМ был диагностирован только по данным ЭКГ.

У ряда пациентов с КРП продолжительность болевого синдрома даже при тяжелых трансмуральных поражениях миокарда была незначительной (1-3 мин), что зачастую приводило к недооценке тяжести состояния пациента.

Выявлена тесная корреляционная связь между тяжестью РП и течением ИМ ( $r = +0,98$ ): ИМ на фоне ХОБЛ средней степени (ст.) тяжести протекал с осложнениями в 44,6% случаев, на фоне ХОБЛ тяжелого

Таблица 1

Частота осложнений у больных ИМ в зависимости от наличия сопутствующей РП

| Осложнения   | Пациенты с ИМ без сопутствующей РП<br>(n=337) |      | Пациенты с ИМ + РП<br>(n=678) |       |
|--|---|------|-------------------------------|-------|
|  | Абс.  | %    | Абс.                          | %     |
| Кардиогенный шок                                   | 31  | 9,2  | 95                            | 14,0  |
| Острая недостаточность ЛЖ (по Киллипу):            |   |      |                               |       |
| – класс II   | 25  | 7,4  | 68                            | 10,1* |
| – класс III  | 25  | 7,4  | 74                            | 10,9* |
| Разрыв стенки ЛЖ                                   | 6   | 1,8  | 24                            | 3,5*  |
| Разрыв папиллярной мышцы                           | 2   | 0,6  | 7                             | 1,0   |
| Аневризма ЛЖ                                       | 9   | 2,7  | 40                            | 5,9*  |
| Нарушения ритма:                                   |   |      |                               |       |
| – синусовая тахикардия                             | 54  | 16,0 | 388                           | 57,2* |
| – синусовая брадикардия                            | 12  | 3,6  | 34                            | 5,0*  |
| – мерцание предсердий                              | 29  | 8,6  | 256                           | 37,7* |
| – желудочковая экстрасистолия (II-IV кл. по Лауну) | 47  | 13,9 | 125                           | 18,4* |
| – желудочковая тахикардия                          | 2   | 0,6  | 6                             | 0,9   |
| – фибрилляция желудочков                           | 6   | 1,8  | 16                            | 2,4*  |
| Комбинированные нарушения ритма и проводимости     | 28  | 8,3  | 109                           | 16,1* |
| Ранняя постинфарктная стенокардия                  | 17  | 5,1  | 127                           | 18,7* |
| ХСН (NYHA):  |   |      |                               |       |
| – ФК I   | 42  | 12,5 | 45                            | 6,6   |
| – ФК II  | 98  | 29,1 | 356                           | 52,5* |
| – ФК III   | 42  | 12,5 | 101                           | 14,9  |
| Умерло   | 27  | 8,0  | 89                            | 13,1* |

Примечание: \* $p < 0,05$ ; ЛЖ – левый желудочек.

течения – в 71,3%; у пациентов с ИБС без РП частота осложненного течения ИМ не превышала 28,6%.

Анализ катамнеза больных, перенесших ИМ, показал, что у пациентов с сопутствующей РП на 22,3% чаще развивается пИМ в последующие 3 года.

НС на фоне РП также имела ряд отличий. Только у 9,2% из числа пациентов с КРП был зафиксирован типичный интенсивный ангинозный приступ. Однако у большинства из них, особенно при тяжелом течении ХОБЛ, наблюдали отсутствие характерной иррадиации болей, в отличие от больных НС без сопутствующей РП, где более чем у 80% пациентов учащение приступов стенокардии сопровождалось усилением болей ( $p < 0,001$ ) с расширением зон их иррадиации.

У пациентов с обострением РП затруднена ЭКГ-диагностика острого коронарного синдрома (ОКС), поскольку исключение влияния таких факторов как тахикардия, артериальная гипоксемия, гиперкапния, нарушение межжелудочкового взаимодействия, легочная и артериальная гипертензия (ЛГ и АГ), гемоконцентрация на изменения ЭКГ (смещение сегмента ST) довольно часто представлялось сложной задачей.

У пациентов ОГ НС чаще сопровождалась нарушениями ритма, при этом комбинированные нарушения встречались у 38,0% обследованных, в то время как в ГС этот показатель не превышал 21,9% ( $p < 0,05$ ).

Катамнез пациентов с НС показал, что у больных с КРП на 26,7% чаще, чем у пациентов с ИБС развивается ИМ в последующие 3 года.

Диагностика и определение ФК ССН у больных с КРП была затруднена из-за невозможности проведения нагрузочных тестов, особенно на фоне тяжелого течения ХОБЛ. Существенно улучшить диагностику ССН помогает метод суточного мониторирования (СМ) ЭКГ (таблица 2).

У пациентов с КРП на 32,6% чаще возникали наджелудочковые и на 15,7% – желудочковые нарушения ритма в течение суток по сравнению с больными из ГС ( $p < 0,001$ ).

У обследованных со ССН на фоне РП в среднем на  $4,3 \pm 0,6$  года раньше возникали клинические признаки СН, чем в ГС ( $p < 0,001$ ).

В целом у пациентов с КРП ХСН ФК II-III по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA) была диагностирована в 79,6% случаев, тогда как у больных ГС этот показатель не превышал 66,1% ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Показатели СМ ЭКГ у пациентов со ССН + РП

| Показатель  | ССН+ РП<br>(n=105) | ССН без РП<br>(n=90) |
|---|--------------------|----------------------|
| Максимальная ЧСС в 1 мин                                | 145,6 $\pm$ 5,6*   | 124,1 $\pm$ 4,8      |
| Минимальная ЧСС в 1 мин                                 | 58,9 $\pm$ 2,4*    | 43,6 $\pm$ 2,5       |
| ЦИ  | 1,11 $\pm$ 0,2*    | 1,34 $\pm$ 0,4       |
| Периоды безболевой ишемии:                              |                    |                      |
| – смещение ST, мм                                       | 3,1 $\pm$ 0,2*     | 2,1 $\pm$ 0,2        |
| – средняя продолжительность безболевой ишемии, мин/сут. | 62,4 $\pm$ 11,5*   | 22,8 $\pm$ 11,1      |

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения.

Таблица 3

Частота различных вариантов дисфункции миокарда у больных с КРП по данным ЭхоКГ

| Характер нарушения функции сердца          | ССН II ФК +<br>ХОБЛ ср.т.<br>(n=127) | ССН III ФК (n=71)     |                      |
|--|--------------------------------------|-----------------------|----------------------|
|  |                                      | +ХОБЛ ср.т.<br>(n=32) | +ХОБЛ т.т.<br>(n=39) |
| Диастолическая дисфункция миокарда         | 28 (22,0 %)*                         | 4 (12,5 %)**          | 2 (5,1 %)            |
| Систолическая дисфункция миокарда          | 37 (29,1 %)*                         | 7 (21,8 %)**          | 6 (15,4 %)           |
| Комбинированное нарушение функции миокарда | 62 (48,9 %)*                         | 21 (56,7 %)**         | 31 (79,5 %)          |
| Итого:                                     | 127 (100,0 %)                        | 32 (100,0 %)          | 39 (100,0 %)         |

Примечание: \* $p < 0,05$  по сравнению с аналогичным показателем пациентов со ССНТ III ФК, \*\*  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами со ССНТ III ФК + ХОБЛ тяжелого течения; ср.т. – средне-тяжелое течение; т.т. – тяжелое течение.

Таким образом, респираторные заболевания, в особенности ХОБЛ, как фоновая патология приводят к более тяжелому течению ИБС, ОКС. У пациентов с КРП повышается частота возникновения аритмий, особенно наджелудочковых, а также частота развития Q-ИМ, быстрее формируется СН. Сочетание ИБС + ХОБЛ изменяет клиническую картину заболевания с увеличением безболевого варианта течения ИБС, что существенно затрудняет диагностику и, следовательно, ухудшает прогноз.

#### Состояние центральной гемодинамики у пациентов с КРП

Проведенное обследование показало, что у 197 (85,3%) из 231 пациента со ССН имеют место клинические, лабораторные и инструментальные признаки ХСН.

Было установлено, что у пациентов с более легким течением КРП чаще встречается изолированная систолическая (на 10,5%) или диастолическая (на 6,3%) СН, чем у пациентов со ССН III ФК, где достоверно ( $p < 0,001$ ) чаще регистрируются комбинированные – на 7,9% и 30,7% соответственно, нарушения функции сердца (таблица 3).

У пациентов с преобладанием систолической дисфункции миокарда основным диагностическим критерием служит снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ ( $N$  ФВ ЛЖ  $> 50\%$ ) – исследования MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease), V-HeFT-I (Vasodilator-Heart Failure Trial I). При этом была отмечена тесная положительная связь между ФК ССН, тяжестью ХОБЛ и степенью снижения насосной функции ЛЖ ( $r = +0,96$ ). ФВ ЛЖ достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалась в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения до  $51,6 \pm 2,4\%$ ,  $48,0 \pm 2,2\%$  и  $41,2 \pm 2,3\%$ , соответственно, при  $56,6 \pm 4,2\%$  в ГС.

Диастолическая дисфункция (ДД) определялась у 34 пациентов со ССН + ХОБЛ (ФВ ЛЖ  $> 50\%$ ). У всех было зарегистрировано достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение времени изоволюмического расслабления (IVRT) и времени снижения скорости волны фазы раннего наполнения ЛЖ (DT) в среднем в ряду на 22,3% и 35,6%; 51,2% и 19,8%; 34,2% и 53,3%, соответственно.

У остальных пациентов регистрировались соче-

танные нарушения функции миокарда, подтверждением чего служили изменения со стороны обоих отделов сердца; “диастолические” – снижение отношения E/A до 1,0, удлинение IVRT, DT ( $p < 0,05$ ), “систолические” – уменьшение ФВ ЛЖ в ряду на 8,0%, 14,8% и 29,3% по сравнению с ГС, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Подобные нарушения центральной гемодинамики, по-видимому, приводят к дальнейшему увеличению гипоксемии, расстройству вентиляционно-перфузионных соотношений в легких и прогрессированию сердечно-легочной недостаточности.

#### Результаты СМ ЭКГ у пациентов с КРП

У 231 обследованного пациента со ССН + ХОБЛ проводили ХМЭКГ. Было установлено, что помимо типичных приступов стенокардии, частота которых колебалась от  $6,3 \pm 2,3$  при ССН ФК II до  $8,9 \pm 2,6$  в неделю при ССН ФК III, приступы достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще возникали у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ; обследованные больные имели ежедневные периоды безболевого ишемии миокарда (БИМ), которые в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения продолжались  $34,6 \pm 2,4$  мин;  $47,8 \pm 2,6$  мин и  $67,4 \pm 2,5$  мин, соответственно. Максимальное снижение сегмента ST наблюдалось у пациентов со ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения и составляло  $2,9 \pm 0,02$  мм, минимальное снижение было у пациентов со ССН ФК II + ХОБЛ среднетяжелого течения –  $1,8 \pm 0,01$  мм.

Мониторинг ЭКГ выявил наличие разнообразных нарушений ритма у пациентов с КРП, частота которых, так же как и периоды БИМ, возрастала в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения.

У обследованных пациентов снижался ЦИ, который становился равным в ряду  $1,15 \pm 0,02$ ;  $1,09 \pm 0,01$  и  $1,05 \pm 0,02$  усл. ед., соответственно, что является неблагоприятным прогностическим фактором риска внезапной сердечной смерти [33–35].

#### Клиническая эффективность триметазида МВ у пациентов с КРП

Через год от начала лечения триметазидином МВ у пациентов ОГ в ряду ССН ФК II + ХОБЛ

Результаты ЭхоКГ обследования больных с КРП

| Показатель       | Изменения показателя от исходного значения (до начала лечения) у пациентов различных групп (%) |          |             |          |            |          |
|------------------|--|----------|-------------|----------|------------|----------|
|                  | ССН II ФК + ХОБЛ ср.т.   |          | ССН III ФК  |          |            |          |
|                  |  |          | +ХОБЛ ср.т. |          | +ХОБЛ т.т. |          |
|                  | ОГ, n=92   | ГС, n=68 | ОГ, n=19    | ГС, n=12 | ОГ, n=24   | ГС, n=16 |
| ФВ ЛЖ, %         | 15,6±2,1*  | -5,9±1,3 | 13,3±2,5*   | 8,1±2,2  | 9,9±1,9*   | -9,4±2,1 |
| КСО ЛЖ, мл       | -10,4±2,6*   | 6,8±2,0  | -9,4±2,7*   | 8,5±1,8  | -9,0±2,3*  | 11,4±2,2 |
| КДО ЛЖ, мл       | -14,4±2,5*   | 5,5±1,0  | -11,3±1,5*  | 9,5±1,7  | -10,8±2,6* | 13,1±2,4 |
| КДР ПЖ, см       | -17,6±2,5*   | 0        | -14,7±2,4*  | 5,5±1,4  | -12,7±2,0* | 8,6±1,1  |
| ЛП, см           | -11,2±1,5*   | 0        | -10,7±2,0*  | 5,0±1,0  | -10,7±2,6* | 7,7±1,2  |
| ПП, см           | -15,2±2,1*   | 0        | -13,2±1,9*  | 3,2±0,8  | -10,2±2,0* | 5,6±1,0  |
| Е/А ЛЖ, усл. ед. | 15,0±1,3*  | 5,0±1,0  | 14,7±1,2*   | 0        | 13,3±2,3*  | 0        |
| IVRT ЛЖ, мс      | -13,2±2,5*   | 0        | -10,9±1,6*  | 0        | -10,2±2,0* | 5,1±1,0  |
| Е/А ПЖ, усл. ед. | 16,1±3,3*  | 0        | 14,9±2,2*   | 0        | 13,8±2,2*  | 0        |
| IVRT ПЖ, мс      | -14,6±2,0*   | 0        | -14,0±2,6*  | 0        | -12,3±2,1* | 0        |

Примечание: \*p<0,05 по сравнению с аналогичным показателем группы; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; КДР – конечный диастолический размер; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; Е/А – коэффициент скоростных потоков ранней и поздней диастолы; IVRT – период изоволюмического расслабления; “-” уменьшение показателя, 0 – отсутствие динамики; ср.т. – средней степени тяжести; т.т. – тяжелого течения.

средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения, достоверно (p<0,05) уменьшилось количество болевых приступов в неделю в среднем на 50,8%; 28,4% и 29,3%, соответственно, в то время как у пациентов ГС в таком же ряду их число возросло на 12,5%; 14,7% и 16,6%, соответственно. При этом потребность в нитроглицерине у обследованных ОГ снизилась на 58,1%, за период наблюдения в среднем с 7,4±1,2 до 3,1±0,5 таблеток в неделю (p<0,05). У пациентов ГС потребление нитратов увеличилось на 24,3% (p<0,05).

При ХМЭКГ в основном зарегистрировано достоверное (p<0,05) уменьшение в I гр. периодов БИМ (рисунок 2).

У пациентов ОГ повысился ЦИ, который в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести, ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения становился равным 1,40±0,02 усл.ед.; 1,35±0,02 усл.ед. и 1,28±0,01 усл.

ед., соответственно, при норме 1,25-1,45 усл.ед. У пациентов ГС нормализации ЦИ не происходило, и его значения оставались достоверно ниже 1,25 усл.ед. (p<0,05), что свидетельствовало о сохранении, несмотря на проводимое лечение, гиперсимпатикотонии.

На фоне лечения триметазидином МВ (35 мг) у пациентов ОГ уменьшалось количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, в т.ч. высоких градаций по Lown B и Wolf W 1977. В ГС (II гр.) за год лечения не было отмечено положительной динамики в регуляции ритма сердца.

В ОГ также имела место тенденция к улучшению контрактильной функции ЛЖ (таблица 4), что проявилось в достоверном увеличении (p<0,05) ФВ: в ряду ССН ФК II + ХОБЛ средней ст. тяжести – ССН ФК III + ХОБЛ средней ст. тяжести ССН ФК III + ХОБЛ тяжелого течения на 15,6%; 13,3% и 9,9%, соответственно, и уменьшении конечно-систолического: в ряду на 10,4%; 9,4% и 9,0%, соот-

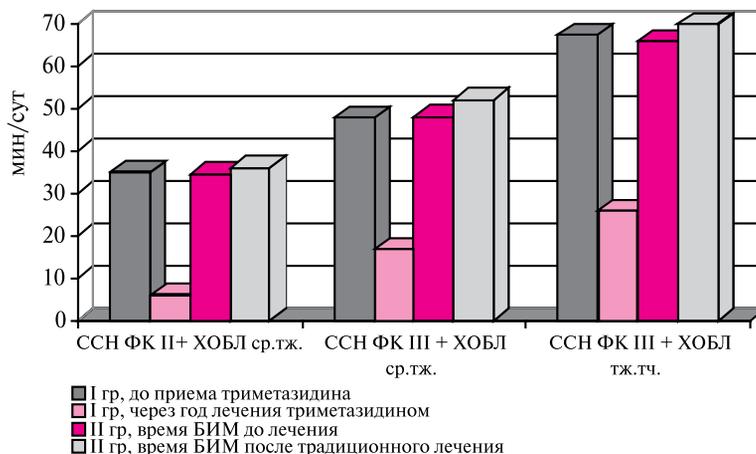


Рис. 2 Динамика времени БИМ у пациентов с КРП, лечившихся и не лечившихся триметазидином МВ (Продукталом МВ).

ветственно, и конечно-диастолического объемов: в ряду на 14,4%; 11,3% и 10,8% соответственно. Одновременно происходило уменьшение размеров левого: на 11,2%; 10,7% и 10,7%, и правого предсердий: 15,2%; 13,2% и 10,2%, улучшение диастолической функции правого и левого желудочков, чего не наблюдалось в ГС.

Применение триметазида МВ было связано со снижением в 3-4 раза риска ОКС у пациентов с КРП ( $p < 0,0001$ ). За период наблюдения в ОГ лишь у 5 (3,7%) больных была зарегистрирована НС, у 2 (1,5%) развился ИМ. Среди обследованных из ГС НС за аналогичный период возникла у 9 (9,4%) пациентов, ИМ – у 6 (6,3%).

У пациентов, принимавших триметазидин МВ через 1 год после начала лечения замедлились темпы формирования СН, а у 64,4% ( $n=87$ ) обследованных был зарегистрирован регресс основных клинических симптомов ХСН. В ОГ уменьшилось общее количество пациентов с ХСН, в то время как в ГС прогрессирование ХСН было отмечено у 27,2% всех обследованных.

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что Предуктал® МВ спо-

собствует нормализации состояния сердечно-сосудистой системы у больных с КРП, профилактике развития ХСН. Предложенная схема не ограничивает продолжительность назначения больным триметазида МВ в составе комплексной терапии и может быть использована как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике.

## Выводы

Сочетание ИБС + РП весьма распространено в старших возрастных группах (>45 лет) и наблюдается у 56,7% больных, госпитализированных по поводу ИБС. Для ИБС + ХОБЛ характерно более тяжелое течение с повышенным риском развития Q-ИМ, увеличением времени БИМ, нарушениями ритма и ранним клиническим проявлением СН.

Длительное  $\geq 1$  года применение Предуктала® МВ (35 мг) в составе комплексной терапии способствует нормализации показателей сердечно-сосудистой системы у больных с КРП, снижает частоту ССО, улучшает прогноз заболевания, предупреждает возникновение и прогрессирование ХСН, не сопровождается отрицательными побочными эффектами.

## Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации во второй половине XX столетия; тенденции, возможные причины, перспективы. Кардиология 2000; 36(6): 4-6.
2. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. Москва 1998; 11-26.
3. Rennard SL, Serby CW, Ghafoun M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD. A retrospective analysis of data from seven clinical trials. Chest 1996; 110(1): 62-70.
4. Sandford AJ, Weir TD, Pare P. Genetic risk factors. Eur Respir J 1997; 10: 1380-91.
5. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных с бронхиальной астмой. Клин Мед 1999; 77(12): 24-7.
6. Hida W, Tun Y, Kikuchi Y. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. Respiration 2002; 7: 3-13.
7. Плешаков А.В., Бакшеев В.И., Коломеец Н.М. и др. Частота встречаемости коморбидных состояний по данным многопрофильного амбулаторно-поликлинического учреждения. В кн. Российский национальный конгресс кардиологов. Повышение качества и доступности кардиологической помощи. Материалы конгресса 7-9 октября 2008 г. Москва. № 0718: 292-3.
8. Clauser P, Harpey C. Antioxidant properties of an antiischaemic agent: trimetazidine //Ed. I. Emerit. Antioxidants in therapy and preventive medicine. – New York: Plenum Press 1999; 247-50.
9. Григорьева Н.Ю. Влияние предуктала МВ на показатели ишемии и контрактильности миокарда, гемодинамику малого круга кровообращения у больных стабильной стенокардией, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких. Нижегород мед ж 2003; 3-4: 8-12.
10. Guarnieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in the cardiac muscle. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4(5): 814-5.
11. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. Существует ли “пульмогенная гипертензия”? Кардиология 2002; 42(6): 51-3.
12. Kantor PF, Lucien A, Kozak R. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. Circulation 2000; 85(4): 580-8.
13. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Кардиоваск тер профил 2008;7(6): Приложение №4.
14. Morgan EE, Young ME, McElfresh TA, et al. Chronic treatment with trimetazidine reduces the upregulation of atrial natriuretic peptide in heart failure. Fundam Clin Pharmacol. 2006;20(5):503-5.
15. Tuunanen H, Engblom E, Naum A et al. Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2008; 118(12): 1250-8.
16. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in Poland. Eur Heart J 2001; 22(24): 2267-74.
17. Chaloupka V. [Trimetazidine in the treatment of stable angina pectoris TRIADA-(trimetazidine in stable angina twice daily)]. Vnitř Lek 2006; 52(6): 609-14.
18. Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy-the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. Am J Ther 2005; 12(1): 35-42.
19. Kolbel F, Bada V. Trimetazidine in geriatric patients with stable angina pectoris: the tiger study. Int J Clin Pract 2003; 57(10): 867-70.
20. Ruzylo W, Szwed H, Sadowski Z, et al. Efficacy of trimetazidine in patients with recurrent angina: a subgroup analysis of the TRIMPOL II study. Curr Med Res Opin 2004; 20(9): 1447-54.

21. Marazzi G, Wajngarten M, Vitale C, et al. Effect of free fatty acid inhibition on silent and symptomatic myocardial ischemia in diabetic patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2006 Nov 27. [Epub ahead of print] PMID: 17134770.
22. Marazzi G, Gebara O, Vitale C, et al. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy. *Adv Ther* 2009; 26(4): 455-61.
23. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. The effects of trimetazidine on p-wave duration and dispersion in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(2): 239-44.
24. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F, et al. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology* 2003; 54(2): 219-27.
25. Zhong P, Wang WY, Zhou XF, et al. [Effects of trimetazidine on myocardial metabolism evaluated by PET-CT in patients with ischemic cardiomyopathy] *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008; 36(1): 36-9.
26. Коломоец Н.М., Бакшеев В.И., Зарубина Е.Г., Увайсова К.У. Эффективность длительной терапии триметазидином у больных с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легки. *Кардиология* 2008; 2: 47-51.
27. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармако-экономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых коронарному шунтированию. *Кардиология* 2009; 49(2): 15-21.
28. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M, et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile respons of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 271-8.
29. Di Napoly P, Giovanni P, Gaeta MA, et al. Trimetazidin and reduction in mortality and hospitalization in patients with ischemic dilated cardiomyopathy: a post hoc analysis of the Villa Pini d'Abruzzo Trimetazidine Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 585-9.
30. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. Клиническое значение современных методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца *Клин мед* 2006; 10: 16-23. <http://www.cardiosite.ru/articles/article.asp?id=4190>
31. 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(8828): 1111-5.
32. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2006). Copyright © 2006 MCR VISION, Inc. GOLD.WR.2006. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)
33. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А., Малютина С.К. и др. Прогностическое значение длительности и вариабельности интервалов Q-T и R-R в общей популяции Новосибирска. *Кардиология* 2002; 2: 76-83.
34. Макаров Л.М., Белозеров Ю.М., Жамлиханов Н.Х. Предикторы внезапной сердечной смерти при первичной легочной гипертензии по данным Холтеровского мониторирования. *Педиатрия* 1994; 3: 34-6.
35. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological, and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.

Поступила 29/06-2009

## Состояние фосфолипидного обмена и эффективность применения блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов – тирофибана у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

Ш.И. Махаматова, М.Л. Кенжаев\*, Б.А. Аляви, Х.А. Маматкулов, Л.Ш. Давлятова  
Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи. Ташкент, Узбекистан

## Phospholipid metabolism and effectiveness of a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker tirofiban in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation

Sh.I. Makhamatova, M.L. Kenzhaev\*, B.A. Alyavi, Kh.A. Mamatkulov, L.Sh. Davlyatova  
Republican Research Centre for Emergency Medicine. Tashkent, Uzbek Republic

---

**Цель.** Изучить действие блокатора IIb/IIIa рецепторов – тирофибана на фосфолипидный (ФЛ) состав тромбоцитов (Тр) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС).

**Материалы и методы.** В исследование были включены 55 больных с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST (↓ST), которые получали традиционную терапию, из них у 26 был применен тирофибан. В качестве группы сравнения были изучены 23 здоровых добровольца, у которых при обследовании не обнаружено патологии сердечно-сосудистой системы. У всех больных трижды: при поступлении, на 3 и 7-10 сутки, исследовались показатели ФЛ состава мембран Тр.

**Результаты.** У больных с ОКС наблюдались существенные нарушения в составе и соотношении фракций ФЛ, а эти нарушения приводят к дисбалансу тромбоцитарного гемостаза. Основным проявлением данного процесса является увеличение содержания лизофосфатилхолина (ЛФХ) в мембранах Тр. Нарушения метаболизма ЛФХ мембран Тр были выявлены в обеих группах больных, однако наиболее выраженными они оказались в исходном состоянии.

**Заключение.** Применение блокатора гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов Тр – тирофибана на фоне традиционной терапии приводит к улучшению ФЛ состава Тр и тромбоцитарного гемостаза у больных ОКС↓ST.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, фосфолипидный обмен, блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов, тромбоцитарный гемостаз.

**Aim.** To study the effects of tirofiban, a glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker, on platelet (PL) phospholipids (PhL) in patients with acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** The study included 55 ACS patients without ST segment elevation (↓ST), receiving standard therapy; 26 participants were administered tirofiban. The control group included 23 healthy volunteers, without any cardiovascular disease. In all participants, PL PhL characteristics were assessed at baseline, at Day 3 and Days 7-10.

**Results.** In ACS patients, both qualitative and quantitative changes in PL PhL metabolism were observed, which could result in disturbed PL hemostasis. The main manifestation of these disturbances was increased lysophosphatidyl choline (LFS) level in PL membranes. Disturbed PL PhL metabolism was observed in all ACS patients, being maximally manifested at baseline.

**Conclusion.** Tirofiban therapy, as a part of standard ACS↓ST treatment, improved PhL composition of PL membranes and beneficially affected PL hemostasis.

**Key words:** Acute coronary syndrome, phospholipid metabolism, glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers, platelet hemostasis.

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: drmajid@mail.ru

[Махаматова Ш.И. – ординатор отделения неотложной кардиологии, Кенжаев М.Л. (\*контактное лицо) – ст.н.сотр. отделения, Аляви Б.А. – ст.н.сотр. отделения, Маматкулов Х.А. – доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии медико-педагогического факультета, пропедевтики внутренних заболеваний стомат фак-та Ташкентской мед. академии на базе РНЦЭМП, Давлятова Л.Ш. – аспирант].

Несмотря на значительные успехи в медико-социальной сфере, связанные с научными открытиями последних десятилетий, сердечно-сосудистая смертность продолжает занимать первое место среди причин смертности взрослого населения во всем мире (20–45%) [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) как причина смертности значительно опережает все остальные кардиоваскулярные нозологии [2]. Наличие общих морфологических признаков в виде поврежденной атеросклеротической бляшки (АБ) с разрывами ее поверхности и формированием внутрикоронарного тромбоза при инфаркте миокарда с зубцом Q и без (Q-ИМ и неQ-ИМ), нестабильной стенокардии (НС) привело к появлению понятия острого коронарного синдрома (ОКС), в патогенезе которого ведущую роль играют нарушение целостности АБ и тромбоз коронарной артерии. В патогенезе ОКС участвует системная гиперкоагуляция, при которой тромбоциты (Тр) играют ключевую роль [3,4].

Немаловажное значение при этом имеют фосфолипиды (ФЛ) мембран Тр, присутствие которых необходимо для свертывания крови — для регуляции агрегации Тр. Известно, если фермент лишит липидной фазы, он становится нестабильным и быстро теряет активность, зависящую в значительной мере от физико-химического состояния липидной фазы мембраны [5]. Вязкость липидного бимолекулярного слоя и состав липидов — важнейшие факторы, от которых зависит активность ферментов, расположенных в мембранах Тр. Таким образом, роль липидного компонента заключается в создании определенного гидрофобного матрикса для ферментов, а жидкое состояние самой мембраны придает ей динамичность. Дестабилизация ФЛ в мембране Тр нарушает выработку арахидоновой кислоты — основного субстрата биосинтеза простаглицина и тромбоксана А<sub>2</sub>, но изменяет форму и структуру Тр, предрасполагая их к адгезии и агрегации [4,6]. Таким образом, ФЛ клеточных мембран играют важную роль в инициации процессов свертывания крови. Значимым доказательством участия ФЛ в процессе свертывания является то, что при некоторых заболеваниях иммунная система организма вырабатывает антитела к некоторым собственным ФЛ — антифосфолипидные антитела (АФА). Взаимодействие аутоантител с ФЛ приводит к изменениям в мембранах Тр, нарушению функций клеток, стазу крови в капиллярах и венах, тромбозу и тромбоэмболиям. АФА Тр и клеток эндотелия сосудов нарушают равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами в сторону образования тромбов [7–9].

Лечение ОКС в основном направлено на снижение формирования тромба на поверхности АБ [10,12]. Блокаторы гликопротеиновых П<sub>б</sub>/П<sub>а</sub> рецепторов Тр при ОКС без подъема сегмента ST (ОКС↓ST), безусловно, не только оказывают влия-

ние на вышеуказанные процессы, связанные с изменениями функций Тр, но, вероятно, эффективность такого лечения в определенной степени зависит от функционального состояния Тр. Одним из значимых индикаторов функциональной активности Тр является ФЛ состав Тр [13–15].

Структурно-функциональное состояние Тр, связанное с обменом ФЛ в патогенезе тромбообразования при ОКС играет большую роль, но влияние блокаторов П<sub>б</sub>/П<sub>а</sub> рецепторов на ФЛ спектр Тр на фоне антиагрегантной терапии изучено недостаточно.

Целью настоящей работы явилось: изучение действия блокатора П<sub>б</sub>/П<sub>а</sub> рецепторов — тирофибана на ФЛ состав Тр у больных ОКС.

## Материал и методы

В исследование были включены 55 больных, госпитализированных в отделение кардиореанимации РНЦЭМП Мз РУз с диагнозом ОКС↓ST, средний возраст пациентов — 56,4±9,6 лет.

Диагноз ОКС у всех пациентов был поставлен на основании общеклинических и лабораторно-инструментальных методов исследования: наличие болевого синдрома, изменений электрокардиограммы (ЭКГ), общего анализа крови, коагулограммы, биохимических анализов крови — оценка креатининфосфокиназы, общей фракции лактатдегидрогеназы, аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы; эхокардиография (ЭхоКГ), Доплер ЭхоКГ (Д-ЭхоКГ).

Время от начала болей до поступления в клинику составило 5,43±0,2 часа.

В исследование не включали больных с аневризмой левого желудочка, выраженной органной недостаточностью, кардиомиопатиями, сахарным диабетом и поступивших > 5 ч после начала ангинозного приступа.

Все больные были рандомизированы на 2 группы (гр.) — I гр. составили 29 (52,7%) больных с ОКС↓ST, у которых использовали традиционную терапию, во II гр. вошли 26 (47,2%) больных ОКС↓ST, леченных традиционно в сочетании с тирофибаном.

Тирофибан (Tirofiban) — химическая формула: C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S • HCl • H<sub>2</sub>O. Химическое соединение: N-(Бутилсульфонил)-0-[4-(4 пиперидинил) бутил]-L-тирозина моногидрохлорид. Синоним: Аграсат, Aggrastate. Непептидный блокатор гликопротеиновых рецепторов П<sub>б</sub>/П<sub>а</sub> тромбоцитов обратимого действия, блокада рецепторов длится 4–6 ч.

Препарат вводили в 2 этапа: 0,4 мкг/кг/мин — нагрузочная внутривенная (в/в) инфузия в течение 30 мин, далее — поддерживающая в/в инфузия через микродозатор из расчета 0,1 мкг/кг/мин.

В качестве гр. контроля (ГК) были обследованы 23 здоровых добровольца (15 мужчин и 8 женщин), средний возраст — 53,7±3,6 лет. В этой гр. в процессе предварительного обследования не было обнаружено патологии сердечно-сосудистой системы и обмена веществ (таблица 1).

Все больные ОКС получали традиционную терапию, включающую аспирин в дозе 100 мг/сут., гепарин в дозе 5000 ед. п/к 4 раза в сут., нитраты, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. Ни в одной гр. за весь период исследования не наблюда-

лось значимых геморрагических, тромботических осложнений и аллергических реакций.

У всех больных трижды – при поступлении, на 3 и 7-10 сут., изучали показатели ФЛ состава мембран Тр.

Сумму ФЛ мембран Тр определяли наборами фирмы “Human” Германия на биохимическом анализаторе “Humalauzer 2000”. Количественное содержание отдельных ФЛ фракций оценивали денситометрическим методом.

## Результаты и обсуждение

Был изучен фракционный состав и общие ФЛ (Об.ФЛ) в Тр у 29 больных с ОКС↓ST (I гр.), которые получали традиционную терапию (таблица 2).

Лизофостатидилхолин (ЛФХ) исходно –  $9,09 \pm 0,78$  мкг/мг и был достоверно повышен по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ). На 3 сут. лечения показатели составили  $7,8 \pm 0,54$  мкг/мг, снизившись на 14,1% по отношению к исходным, но были достоверно повышены по отношению ГК ( $p < 0,01$ ). На 7-10 сут. исследования эти показатели снизились до  $6,9 \pm 0,51$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходным, и достоверно были повышены по отношению к ГК ( $p < 0,01$ ).

Фосфатидилсерин (ФС) в исходном состоянии составил  $2,92 \pm 0,19$  мкг/мг и был достоверно снижен по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ). В процессе традиционного лечения показатели составили  $3,2 \pm 0,28$  мкг/мг на 3 сут.;  $3,6 \pm 0,28$  мкг/мг на 7 сут. и достоверно повысились по сравнению с исходными ( $p < 0,05$ ).

Лизофосфатидилэтаноламин (ЛФЭ) исходно был равен  $29,82 \pm 2,47$  мкг/мг, в ходе традиционной терапии снизился до  $28,7 \pm 2,4$  мкг/мг на 3 сут. и до  $26,4 \pm 2,44$  мкг/мг на 7-10 сут.; снижение было недостоверно в этой гр. по сравнению с ГК ( $p > 0,05$ ).

Сфингомиелин (СМ) исходно –  $78,86 \pm 5,6$  мкг/мг и достоверно был повышен по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ). На 3 сут. лечения он снизился

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

|                            | Группы               |                                  |
|----------------------------|----------------------|----------------------------------|
|                            | I (n=29)             | II (n=26)                        |
| ЭКГ                        | ОКС↓ST               |                                  |
| Терапия                    | Традиционная терапия | Традиционная терапия + тирофибан |
| Количество больных (n)     | 29                   | 26                               |
| Мужчин/женщин (n)          | 18/11                | 19/7                             |
| Возраст, лет               | $56,04 \pm 9,42$     | $56,41 \pm 10,73$                |
| АГ, %                      | 13 (44,8%)           | 11 (42,3%)                       |
| ПИКС, %                    | 5 (17,2%)            | 7 (26,9%)                        |
| Длительность болей         | $5,52 \pm 0,23$      | $5,78 \pm 0,15$                  |
| Трансформация ОКС (ОИМ/НС) | 15/14                | 11/15                            |
| Смертность                 | 1                    | -                                |

Примечание: ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ОИМ – острый инфаркт миокарда.

до  $66,8 \pm 4,35$  мкг/мг (15,3%), на 10 сут. до  $59,4 \pm 4,84$  мкг/мг (24,7%), но достоверно остался повышенным при сравнении с ГК.

Фосфатидилиназитол (ФИ) исходно был равен  $2,53 \pm 0,22$  мкг/мг, на 3 сут. лечения повысился до  $2,9 \pm 0,22$  мкг/мг ( $p < 0,05$ ), на 7-10 сут. до  $3,3 \pm 0,29$  мкг/мг (30,4%), но достоверно был снижен по отношению к ГК ( $p < 0,001$ ).

Фосфатидилхолин (ФХ) в ГК составил  $59,46 \pm 4,9$  мкг/мг. Исходно он повышался до  $106,27 \pm 7,1$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. лечения снизился до  $87,8 \pm 6,6$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ) по отношению к исходному. На 7-10 сут. лечения отмечалось снижение до  $74,8 \pm 5,72$  мкг/мг, но достоверно отличался от ГК ( $p < 0,01$ ).

Лизокардиолипид (ЛКЛ) исходно –  $6,61 \pm 0,49$  мкг/мг и достоверно повышен при сравнении с ГК ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. снизился до  $5,3 \pm 0,45$  мкг/мг

Таблица 2

Динамика ФЛ состава Тр у больных с ОКС↓ST при традиционной терапии (I гр.)

| Фракцион. состав и Об.ФЛ, мкг/мг | Этапы исследования |                          |                        |                          |
|----------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|
|                                  | ГК, n=23           | 1                        | 2                      | 3                        |
|                                  |                    | Исходное состояние, n=29 | 3 сутки                | 7-10 сутки               |
| ЛФХ                              | $4,42 \pm 0,34$    | $9,09 \pm 0,78^{^^}$     | $7,8 \pm 0,54^{*^^}$   | $6,9 \pm 0,51^{*^^}$     |
| ФС                               | $6,83 \pm 0,27$    | $2,92 \pm 0,19^{^^}$     | $3,2 \pm 0,28^{^^}$    | $3,6 \pm 0,28^{*^^}$     |
| ЛФЭ                              | $21,36 \pm 2,38$   | $29,82 \pm 2,47^{^^}$    | $28,7 \pm 2,4^{^^}$    | $26,4 \pm 2,44$          |
| СМ                               | $33,69 \pm 3,43$   | $78,86 \pm 5,6^{^^}$     | $66,8 \pm 4,35^{*^^}$  | $59,4 \pm 4,84^{***^^}$  |
| ФИ                               | $5,07 \pm 0,38$    | $2,53 \pm 0,22^{^^}$     | $2,9 \pm 0,22^{*^^}$   | $3,3 \pm 0,29^{*^^}$     |
| ФХ                               | $59,46 \pm 4,9$    | $106,27 \pm 7,1^{^^}$    | $87,8 \pm 6,6^{***^^}$ | $74,8 \pm 5,72^{***^^}$  |
| ЛКЛ                              | $3,13 \pm 0,29$    | $6,61 \pm 0,49^{^^}$     | $5,3 \pm 0,45^{*^^}$   | $4,3 \pm 0,34^{*^^}$     |
| ФЭ                               | $34,81 \pm 3,7$    | $65,73 \pm 5,24^{^^}$    | $60,3 \pm 4,7$         | $51,2 \pm 4,1^{*^^}$     |
| КЛ                               | $16,82 \pm 2,74$   | $6,78 \pm 0,52^{^^}$     | $9,1 \pm 0,65^{***^^}$ | $11,4 \pm 1,62^{***^^}$  |
| ЛФК                              | $4,91 \pm 0,32$    | $2,29 \pm 0,22^{^^}$     | $2,9 \pm 0,21^{*^^}$   | $3,33 \pm 0,29^{*^^}$    |
| ФК                               | $5,26 \pm 0,37$    | $1,46 \pm 0,17^{^^}$     | $2,3 \pm 0,19^{*^^}$   | $3,24 \pm 0,29^{***^^}$  |
| Об.ФЛ                            | $195,8 \pm 12,8$   | $313,6 \pm 21,75^{^^}$   | $277,2 \pm 13,6^{^^}$  | $247,5 \pm 13,4^{***^^}$ |

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным, \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с исходным, \*\*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с исходным, ^ – достоверность с ГК  $p < 0,05$ , ^^ – достоверность с ГК  $p < 0,01$ , ^^^ – достоверность с ГК  $p < 0,001$ .

Динамика ФЛ состава Тр у больных с ОКС↓ST при традиционной терапии в сочетании с тирофибаном (II гр.)

| Фракцион. состав и Об.ФЛ, мкг/мг | Этапы исследования |                               |                            |                           |
|----------------------------------|--------------------|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                                  | ГК, n=23           | 1<br>Исходное состояние, n=26 | 2<br>3 сут.                | 3<br>7-10 сут.            |
| ЛФХ                              | 4,42±0,34          | 9,12 ± 0,79 <sup>^^^</sup>    | 7,2±0,58 <sup>***^^^</sup> | 5,7±0,53 <sup>***^</sup>  |
| ФС                               | 6,83±0,27          | 2,91 ± 0,21 <sup>^^^</sup>    | 3,5±0,31 <sup>*^^^</sup>   | 4,8±0,34 <sup>***^</sup>  |
| ЛФЭ                              | 21,36±2,41         | 29,82± 2,51 <sup>^^</sup>     | 27,54±2,38 <sup>^</sup>    | 24,7±2,43                 |
| СМ                               | 33,69±3,43         | 78,86 ± 5,6 <sup>^^^</sup>    | 61,9±4,4 <sup>**</sup>     | 46,2±4,8 <sup>**</sup>    |
| ФИ                               | 5,07±0,38          | 2,54 ± 0,24 <sup>^^^</sup>    | 3,24±0,33 <sup>*^^</sup>   | 4,32±0,37 <sup>**</sup>   |
| ФХ                               | 59,46±4,92         | 102,3 ± 7,14 <sup>^^^</sup>   | 71,5±5,83 <sup>***^</sup>  | 63,8±5,74 <sup>***</sup>  |
| ЛКЛ                              | 3,13±0,29          | 6,23 ± 0,53 <sup>^^^</sup>    | 4,84±0,32 <sup>*</sup>     | 3,52±0,31 <sup>**</sup>   |
| ФЭ                               | 34,81±3,72         | 63,44 ± 5,15 <sup>^^^</sup>   | 56,62±4,32 <sup>^^</sup>   | 45,2±4,18 <sup>***^</sup> |
| КЛ                               | 16,82±2,14         | 6,84 ± 0,57 <sup>^^^</sup>    | 10,43±0,82 <sup>***</sup>  | 13,73±1,62 <sup>***</sup> |
| ЛФК                              | 4,91±0,72          | 2,35 ± 0,27 <sup>^^</sup>     | 3,28±0,24 <sup>**^</sup>   | 3,68±0,31 <sup>***^</sup> |
| ФК                               | 5,26±0,37          | 1,56 ± 0,17 <sup>^^^</sup>    | 2,63±0,19 <sup>***^</sup>  | 3,68±0,32 <sup>***^</sup> |
| Об.ФЛ                            | 195,8±12,8         | 313,6 ± 15,8 <sup>^^^</sup>   | 256,5±13,3 <sup>**^</sup>  | 223,5±12,3 <sup>**^</sup> |

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходным, \*\* -  $p < 0,01$  по сравнению с исходным, \*\*\* -  $p < 0,001$  по сравнению с исходным, ^ - достоверность с ГК  $p < 0,05$ , ^^ - достоверность с ГК  $p < 0,01$ , ^^ - достоверность с ГК  $p < 0,001$ .

(19,8%), на 7-10 сут. до  $4,3 \pm 0,34$  мкг/мг (34,9%) по отношению к исходному.

Фосфатидилэтаноламин (ФЭ) в исходном состоянии повышался до  $65,73 \pm 5,24$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. лечения снизился до  $60,3 \pm 4,7$  мкг/мг ( $p > 0,05$ ), на 7-10 сут. до  $51,2 \pm 4,1$  мкг/мг ( $p < 0,05$ ) по отношению к исходному.

Кардиолипид (КЛ) в ГК составил  $16,82 \pm 2,74$  мкг/мг. В исходном состоянии показатели снизились до  $6,78 \pm 0,52$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. лечения повысились до  $9,1 \pm 0,65$  мкг/мг (25,4%), на 7-10 сут. до  $11,4 \pm 1,62$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ).

Лизофосфатидная кислота (ЛФК) исходно -  $2,29 \pm 0,22$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ) при сравнении с ГК. На 3 сут. показатели повышались до  $2,9 \pm 0,21$  мкг/мг (12,6%), на 7-10 сут. лечения до  $3,33 \pm 0,29$  (45,4%), соответственно.

Фосфатидная кислота (ФК) резко снизилась в исходном состоянии и доходила до  $1,46 \pm 0,17$  мкг/мг (при  $5,26 \pm 0,37$  в ГК) ( $p < 0,001$ ). На 3 сут. повысилась до  $2,3 \pm 0,19$  мкг/мг ( $p < 0,01$ ), на 7-10 сут. лечения - до  $3,24 \pm 0,29$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ).

Об.ФЛ исходно составили  $313,6 \pm 21,75$  мкг/мг и были достоверно повышены по сравнению с ГК ( $p < 0,01$ ). На 3 сут. лечения снизился до  $277,2 \pm 13,6$  мкг/мг (13,4%), на 7-10 сут. до  $247,5 \pm 13,4$  мкг/мг (21,2%), но оставалось достоверное различие по сравнению с ГК.

Таким образом, у больных с ОКС↓ST наблюдаются существенные изменения в ФЛ составе Тр. Традиционное лечение больных с ОКС↓ST приводило к значительным изменениям в ФЛ составе Тр.

Изучали фракционный состав и Об.ФЛ в Тр у 26 больных с ОКС↓ST, которые получали традиционную терапию в сочетании с тирофибаном (II гр.).

Изучение динамики ФП состава ТР у больных ОКС↓ST, при лечении традиционной терапией в сочетании с тирофибаном показало (таблица 3).

ЛФХ исходно был равен  $9,12 \pm 0,79$  мкг/мг и достоверно повышен по отношению к ГК ( $p < 0,001$ ). На 3 сут. лечения показатели снизились до  $7,2 \pm 0,58$  мкг/мг ( $p < 0,01$ ) на фоне сочетанной терапии и были достоверно повышены по отношению к ГК. На 7-10 сут. эти показатели составили  $5,7 \pm 0,53$  мкг/мг и приблизились к ГК.

ФС в исходном состоянии -  $2,91 \pm 0,21$  мкг/мг и достоверно снижен по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ). В процессе лечения составил  $3,5 \pm 0,31$  мкг/мг на 3 сут.;  $4,8 \pm 0,28$  мкг/мг на 7 сут. и достоверно повышен по сравнению с исходным ( $p < 0,01$ ). Наблюдалось достоверное различие с ГК ( $p < 0,01$ ).

ЛФЭ исходно -  $29,82 \pm 2,51$  мкг/мг, в ходе лечения снизился до  $27,54 \pm 2,38$  мкг/мг (7,6%) на 3 сут. и до  $24,7 \pm 2,43$  мкг/мг на 7-10 сут.; изменения были недостоверными по отношению к ГК ( $p > 0,05$ ).

СМ исходно -  $78,86 \pm 5,6$  мкг/мг и достоверно был повышен по отношению к ГК ( $p < 0,001$ ). На 3 сут. лечения он снизился до  $66,8 \pm 4,35$  мкг/мг (15,3%) и на 10 сут. - до  $59,4 \pm 4,84$  мкг/мг (24,7%), достоверно оставаясь повышенным по отношению к ГК.

ФИ в исходном состоянии -  $2,54 \pm 0,24$  мкг/мг, на 3 сут. лечения повышался до  $3,24 \pm 0,33$  мкг/мг ( $p < 0,05$ ), на 7-10 сут. - до  $4,32 \pm 0,37$  мкг/мг, был недостоверным по сравнению с ГК ( $p > 0,05$ ).

ФХ в ГК -  $59,46 \pm 4,92$  мкг/мг; исходно показатели повышались до  $102,3 \pm 7,14$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. лечения снизился до  $71,5 \pm 5,83$  мкг/мг (30,1%); на 7-10 сут. -  $63,8 \pm 5,74$  мкг/мг и были недостоверны по отношению к ГК ( $p > 0,05$ ).

ЛКЛ исходно составил  $6,23 \pm 0,53$  мкг/мг и был достоверно повышенным при сравнении с ГК ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. снизился до  $4,84 \pm 0,32$  мкг/мг (22,3%), на 7-10 сут. —  $3,52 \pm 0,31$  мкг/мг и был недостоверен по сравнению с ГК ( $p > 0,05$ ).

ФЭ исходно повышался до  $64,44 \pm 5,15$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. лечения снизился до  $56,62 \pm 4,32$  мкг/мг ( $p > 0,05$ ), на 7-10 сут. — до  $45,2 \pm 4,18$  и эти показатели приблизились к ГК.

КЛ в ГК составил  $16,82 \pm 2,74$  мкг/мг. Исходно показатели снизились до  $6,84 \pm 0,57$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ), на 3 сут. лечения повысились до  $10,43 \pm 0,82$  мкг/мг (34,4%), на 7-10 сут. — до  $13,73 \pm 1,62$  мкг/мг ( $p > 0,05$ ) по отношению к ГК.

ЛФК исходно —  $2,35 \pm 0,27$  мкг/мг ( $p < 0,01$ ) при сравнении с ГК. На 3 сут. повышалась до  $3,28 \pm 0,24$  мкг/мг (39,6%), на 7-10 сут. лечения — до  $3,68 \pm 0,31$  мкг/мг и приближалась к ГК.

ФК резко снизилась в исходном состоянии и доходила до  $1,56 \pm 0,18$  мкг/мг (ГК —  $5,26 \pm 0,37$ ) ( $p < 0,001$ ); на 3 сут. лечения повышалась до  $2,63 \pm 0,19$  мкг/мг ( $p < 0,01$ ), на 7-10 сут. — до  $3,68 \pm 0,32$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ).

Об.ФЛ исходно —  $313,6 \pm 15,8$  мкг/мг и были достоверно выше по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ). На 3 сут. лечения снизились до  $256,5 \pm 13,3$  мкг/мг; на 7-10 сут. лечения отмечалось снижение показателей до  $223,5 \pm 12,3$  мкг/мг, приближаясь к ГК.

В результате настоящих исследований установлено, что при изучении ФЛ состава Тр у больных с ОКС наблюдались существенные нарушения в составе и соотношении фракций ФЛ. Основным проявлением этого является увеличение содержания ЛФХ в мембранах Тр. Данные о нарушениях метаболизма ЛФХ мембран Тр были получены в обеих группах больных, однако наиболее выраженными они оказались в исходном состоянии больных, т. е. в периоде острой ишемии миокарда, при поступлении в клинику. Отмечалось значительное повышение ФЛ по сравнению с ГК ( $p < 0,001$ ). Увеличение содержания ЛФХ играет большую роль в повышении микровязкости и структуре клеточных мембран. Данный класс ФЛ способен активировать гуанилатциклазы, влияя непосредственно на метаболизм циклических нуклеотидов. В свою очередь, нарушение соотношения циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) непосредственно связаны с изменением тонуса сосудов. Это подтверждает роль повышенного ЛФХ в мембране Тр, и, соответственно, в плазме крови, и в результате — в возникновении более тяжелых ангинозных приступов у больных с ОКС. Высокое содержание ЛФХ обладает токсическим действием на эритроциты и Тр, что служит причиной тромбозов, а также он обладает цитолитическим действием на клеточные мембраны. Эти процессы происходят на фоне активации адренергических систем, т. к. ОКС сопровождается

развитием стрессовой реакции, а стрессовые гормоны — катехоламины, вазопрессин и др. оказывают выраженное влияние на обмен ФЛ [5,6,8].

Установлено, что ЛФХ ингибирует натрий-калий аденозинтрифосфатазу, способствуя нарушению электрофизиологических свойств кардиомиоцитов. Это, в свою очередь, представляет опасность развития тяжелых форм аритмий [5].

К развитию ОКС приводит увеличение уровня ФХ в клеточной мембране. Однако не исключается возможность усиления синтеза ФХ в мембране клеток в условиях клеточного стресса, который развивается на фоне активации адренергических систем [5,8]. Установлено, что исходно у больных отмечается выраженное увеличение ФХ на 34% по отношению к ГК. Если учесть роль ФХ в функциональной активности Тр, то становится очевидным характер развития гиперактивности Тр в начальных фазах ОКС.

В процессе лечения больных на 7-10 сут. ОКС появляется тенденция к нормализации нарушений, т. е. наблюдается снижение уровня ФХ в мембранах Тр.

Полученные данные о ФЛ составе мембран Тр показали важную роль в жизнедеятельности клеточной мембраны содержания ФИ. Установлено, что ФИ в комбинации с некоторыми ФЛ выступает как антикоагулянтная система. В настоящей работе отмечалось достоверное снижение этого класса ФЛ при поступлении в стационар, т. е. функция антикоагулянтной системы была понижена у больных с ОКС. Снижение отмечалось в обеих группах ( $p < 0,001$ ). На 7-10 сут. концентрации ФИ повышались больше в I гр. больных, чем во II гр. ( $p < 0,05$ ).

Известно, КЛ играет большую роль в обменных процессах на клеточном уровне, значительная концентрация его установлена в составе ФЛ (до 30%), очищенных препаратов дыхательной цепи: цитохромоксидазы, цитохромов. Следовательно, не вызывает сомнений значение этого ФЛ в реакции транспорта электронов и в тесной связи его с процессами окислительного фосфорилирования в различных тканях, в т.ч. в сердечной мышце.

Установлено, что концентрация КЛ у обеих групп была резко снижена, до  $6,84 \pm 0,57$  мкг/мг в I гр., до  $7,32 \pm 1,51$  мкг/мг во II изначально, в норме у здоровых она составила  $16,82 \pm 2,14$  мкг/мг ( $p < 0,001$ ). Из этого можно установить, что процессы окислительного фосфорилирования резко нарушены при ОКС. После лечения на 7-10 сут. во II гр. содержание КЛ повышается до  $13,73 \pm 1,62$  мкг/мг, что свидетельствует об улучшении метаболизма на клеточном уровне.

Характерной особенностью изменения структурной организации клеточных мембран Тр является увеличение содержания СМ. Эти колебания также зависели от формы ОКС, т. к. наибольшие изменения произошли в I гр. больных. Известно,

что СМ участвует в процессах коагуляции [7]. Чем выше его содержание, тем выше агрегационная активность Тр. СМ, в основном, синтезируется в ретикуло-эндотелиальной системе. Он активно участвует в иммунологических процессах организма, в поддержании “жидкости” мембран. Показано, что липидная “жидкость” снижается при увеличении отношений СМ-лецитин [1,6]. Увеличение СМ в плазме способствует отложению его в стенке сосудов, поэтому склероз сосудов связан с избирательным накоплением СМ [6].

ФС – имеет относительно высокую степень обмена по сравнению с ФХ и ФЭ. Вместе с ФЭ обладает способностью к комплексованию с холестерином (ХС) в плазме и в эритроцитах больных с коронарной недостаточностью, что, по всей вероятности, следует рассматривать как проявление одной из многих форм защитной реакции организма [5]. Наряду с другими ФЛ он играет большую роль в естественно существующих антикоагулянтных системах.

В исследованиях установлено снижение количественного состава ФС в Тр исходно в обеих группах, что свидетельствует о снижении антикоагулянт-

ных свойств при ОКС. На фоне терапии отмечалось увеличение содержания ФС в обеих группах, больше во II гр. больных, где использовали тирофибан.

Как было указано выше, ФЛ участвуют в процессах коагуляции, создавая отрицательный заряд на поверхности мембраны, который непосредственно обеспечивается ФС. Установлено, что коллаген при взаимодействии с Тр вызывает ускорение перехода ФС из внутренней поверхности бислоя во внешнюю. В результате, этот липид появляется на внешней поверхности мембран Тр и обеспечивает усиление отрицательного заряда, стимулирующего активацию протромбина и коагуляцию крови [8].

## Выводы

ФЛ играют большую роль в жизнедеятельности организма, у больных с ОКС↓ST наблюдаются существенные изменения ФЛ состава Тр, и эти нарушения приводят к дисбалансу тромбоцитарного гемостаза.

Применение блокатора гликопротеиновых Пб/IIIa рецепторов тромбоцитов – тирофибана на фоне традиционной терапии улучшает ФЛ состав Тр у больных с ОКС↓ST.

## Литература

1. Грацианский Н.А. К выходу рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2002; 1: 4-9.
2. Грацианский Н.А. Возможная коррекция алгоритма лечения острого коронарного синдрома без подъёмов сегмента ST на электрокардиограмме. Cons med 2007; 2(1): 1-11.
3. Коханский М.Е. Влияние тромболитической терапии с использованием различных антикоагулянтов и коронарной ангиопластики на клиническое течение инфаркта миокарда. Автореф дисс канд мед наук. Санкт-Петербург 2003.
4. Симованьян Э.М., Алимова Е.К. Липидный состав мембран эритроцитов сыворотки крови при менингококковой инфекции у детей. Вopr мед химии 1984; 2: 28-32.
5. Тулабаева Г.М. Клинико-патогенетическая характеристика тромбоцитарного звена гемостаза при инфаркте миокарда. Дисс док мед наук. Ташкент 2004.
6. Шалаев С.В. Антитромбоцитарные средства в медицинском лечении острых коронарных синдромов. Фарматека 2003; 312: 94.
7. Эет Эрдал Кавусугли. Фосфолипиды – “новый кардиоваскулярный маркер”. Am J Cardiol 2007; 12: 1739-43.
8. Bertrand ME. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation. The Task Force on Management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2002; 23: 1809-40.
9. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction 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). JACC 2000; 36: 970-1062.
10. Cahff RM. Glycoprotein Пb/IIIa blockade and thrombolytics early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials. Am Heart J 1999; 138: S12-5.
11. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326: 242-50, 310-8.
12. Kristensen SD, Lassen JF, Ravn HB. Pathophysiology of coronary thrombosis. Semin Interv Cardiol 2000; 5(3): 109-15.
13. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. Am J Cardiol 2000; 86(8B): 3J-8J, discussion 8J-9.
14. Reutelingsperger CPM, van Heerde WL, Annexin V. The regulator of phosphatidylserine-catalyzed inflammation and coagulation during apoptosis. Cell Mol Life Sci 1997; 53: 527-32.
15. Rosenschein U. Introduction. Intracoronary thrombosis is the largest single cause of morbidity and mortality in the Western World. Semin Interv Cardiol 2000; 5(3): 107.

Поступила 25/12-2008

## Оценка эффективности применения аторвастатина у пациентов с сердечной недостаточностью при сохранной систолической функции и с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий

Е.С. Козлова<sup>2\*</sup>, А.С. Попова<sup>2</sup>, Ю.М. Лопатин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Волгоградский областной клинический кардиологический центр. Волгоград, Россия

## Atorvastatin effectiveness in patients with heart failure, preserved systolic function, and paroxysmal atrial fibrillation

E.S. Kozlova<sup>2\*</sup>, A.S. Popova<sup>2</sup>, Yu.M. Lopatin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University; <sup>2</sup>Volgograd Region Clinical Cardiology Dispanser. Volgograd, Russia

---

**Цель.** Оценка динамики клинической картины и морфофункциональных параметров сердца у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) ишемического генеза с сохранной систолической функцией сердца и пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) в процессе терапии аторвастатином.

**Материал и методы.** В исследование включены 60 больных с СН I-II ФК по NYHA и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) > 50%, на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), страдающих пароксизмальной формой ФП. Пациенты были рандомизированы в 2 группы – основную (ОГ) активного лечения: базовая антиаритмическая терапия с дополнительным назначением аторвастатина и группу сравнения (ГС) – без приема статинов. Проведен анализ динамики клинических данных, количества ишемических депрессий сегмента ST и сравнение показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) между группами исходно и через 6 мес. наблюдения, а также внутри групп через 3 и через 6 мес. наблюдения.

**Результаты.** Через 6 мес. в ОГ при сопоставлении с ГС выявлено достоверное снижение частоты рецидивов пароксизмов ФП на 41% ( $p < 0,05$ ), уменьшение длительности пароксизмов ФП на 20% ( $p < 0,05$ ) и количества пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами на 56% ( $p < 0,04$ ). При этом отмечены изменения показателей ЭхоКГ – уменьшение объема левого предсердия на 8,7% ( $p < 0,05$ ), конечно-систолического объема ЛЖ на 8,3% ( $p < 0,05$ ), конечно-диастолического объема ЛЖ на 9,4% ( $p < 0,05$ ), а также количества ишемических депрессий сегмента ST на 45% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Аторвастатин оказывает положительное влияние на клиническое течение пароксизмальной формы ФП, улучшает морфофункциональные параметры и диастолическую функцию миокарда, а также уменьшает число ишемических депрессий сегмента ST, что можно расценивать как еще один позитивный эффект статинов.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность с сохранной систолической функцией, фибрилляция предсердий, статины, аторвастатин.

**Aim.** To evaluate the dynamics of clinical parameters and cardiac morphology and function in atorvastatin-treated patients with ischemic heart failure (HF), preserved systolic function, and paroxysmal atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** In total, 60 patients with HF, NYHA functional Class (FC) I-II and left ventricular ejection fraction (LVEF) >50% were examined. In all participants, coronary heart disease (CHD) was combined with paroxysmal AF. The subjects were randomised into two groups: Group I, receiving active treatment: basic antiarrhythmic therapy and atorvastatin, and Group II, receiving no statins. The dynamics of clinical characteristics, rates of ischemic ST segment depression, and echocardiography (EchoCG) parameters was compared between groups as baseline and 6 months later, as well as within groups after 3 and 6 months.

**Results.** Six months later, Group I demonstrated a significant reduction in AF paroxysm incidence (-41%;  $p < 0,05$ ), AF paroxysm duration (-20%;  $p < 0,05$ ), and the number of patients with hemodynamically significant paroxysms (-56%;  $p < 0,04$ ), comparing to Group II. Moreover, according to the EchoCG data, left atrium volume (LAV) decreased by 8,7% ( $p < 0,05$ ), LV end-systolic volume (LV ESV) – by 8,3% ( $p < 0,05$ ), and LV end-diastolic volume (LV EDV) – by 9,4% ( $p < 0,05$ ), while the rates of ischemic ST depression episodes reduced by 45% ( $p < 0,05$ ).

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: kgvreh@mail.ru  
Тел.: 8-905-338-28-04

[\*Козлова Е.С. (\*контактное лицо) – врач-кардиолог отделения нарушений ритма сердца, <sup>2</sup>Попова А.С. – врач отделения ультразвуковой диагностики, <sup>1</sup>Лопатин Ю.М. – заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики].

**Conclusion.** Atorvastatin beneficially influenced the clinical course of paroxysmal AF, improved myocardial morphology and diastolic function, and additionally, reduced the number of ischemic ST depression episodes.

**Key words:** Heart failure with preserved systolic function, atrial fibrillation, statins, atorvastatin.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время является одной из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы, склонных к прогрессированию и имеющих неблагоприятный прогноз [1]. Особенно актуальной остается проблема лечения ХСН на фоне нарушенного ритма сердца, самым частым из которых является фибрилляция предсердий (ФП) [2]. По данным последнего мета-анализа 6 тщательно спланированных исследований с участием 3557 пациентов, ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы (статины) достоверно снижают риск развития пароксизмов ФП при первичной и вторичной профилактике, причем способность к уменьшению числа рецидивов ФП оказалась выше, чем предотвращение впервые возникшей ФП [3].

Наиболее частой причиной развития ХСН остается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [4]. По данным эпидемиологических исследований последних 5 лет было выявлено, что в 2002г только в России насчитывалось 8,1 млн. человек, страдающих ХСН, из которых ежегодно умирает от 880 до 986 тыс. больных [5]. Этим объясняется большое количество клинических исследований, посвящаемых в последние годы поиску новых препаратов для оптимизации лечения ХСН. Часть этих испытаний приходится на долю статинов.

В рандомизированных, проспективных, клинических работах статины достоверно продемонстрировали уменьшение сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ИБС и кардиомиопатиями неишемического генеза [6-8]. Пациентов с сердечной недостаточностью (СН) обычно исключали из этих исследований. Поэтому иницирующими сообщениями о положительном влиянии статинов при СН, были ретроспективные анализы многоцентровых, плацебо-контролируемых исследований [9,10]. В дальнейшем, несмотря на то, что некоторые наблюдения отмечали отсутствие динамики или даже прогрессирование СН на фоне приема статинов [11], преобладающее большинство работ свидетельствовало о положительном эффекте ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы при систолической СН со сниженной фракцией выброса (ФВ) на заболеваемость, число госпитализаций, частоту ССО и улучшение качества жизни [12,13]. В последних крупных, проспективных, рандомизированных исследованиях CORONA (Controlled Rosuvastatin multinational study in heart failure) [14] и GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico – Insufficienza cardiaca) [15] не было получено убедительных доказательств снижения смертности и ССО у пациентов с СН и сни-

женной ФВ ЛЖ, но отмечено уменьшение частоты госпитализаций.

Остается неизученным эффект статинов на еще одну, неуклонно увеличивающуюся группу пациентов с СН. По данным литературы за 2002г 30-40% больных с клиникой СН имели нормальную сократимость миокарда [16], в 2006г уже > 55% пациентов с очевидной СН имели ФВ ЛЖ > 50% [17,18]. Такую форму СН именуют СН с сохранной систолической функцией (СН-ССФ) или диастолической СН, и диагностируют на основании обнаружения признаков нарушения расслабления, наполнения, диастолической растяжимости и жесткости ЛЖ [19]. Заболеваемость и смертность при СН-ССФ так же высоки, как и при низкой ФВ, а частота госпитализаций по причине декомпенсации намного выше [17]. Терапия при СН-ССФ должна быть направлена на улучшение релаксации миокарда, и может включать в себя  $\beta$ -адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ), диуретики (Д), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) и блокаторы кальциевых каналов (АК) [20]. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства улучшения выживаемости при использовании какого-либо специфического медикаментозного лечения у пациентов с СН-ССФ [1]. Завершившиеся к настоящему времени крупные, рандомизированные исследования PEP-CHF (The perindopril in elderly people with chronic heart failure) и CHARM-Preserved (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity – Preserved) не продемонстрировали достоверного снижения общей или сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо [21,22].

На этом фоне оптимистично выглядят результаты работы, где исследователи наблюдали 137 больных в течение  $21 \pm 12$  мес. с признаками СН и ФВЛЖ > 50%, из которых 68 не получали статины, а 69 принимали различные препараты статинов: 46 – аторвастатин  $22 \pm 18$  мг/сут., 7 – правастатин  $30 \pm 26$  мг/сут. и 1 – флувастатин 80 мг/сут. [23]. Анализ показал достоверное улучшение выживаемости на фоне приема статинов, причем лечение ИАПФ, АРА,  $\beta$ -АБ или АК не обеспечивало достоверного снижения смертности у данной категории больных. Исследование имело ряд ограничений, таких как небольшое число пациентов, неизвестные уровни липидов у части больных и различия в исходных клинических характеристиках, что делает его результаты только предварительными. Еще одно недавно выполненное исследование [24] также дало положительный результат. Исследователи наблюдали 13533 больных в возрасте > 65 лет с СН-ССФ

в течение 3 лет и получили достоверное улучшение выживаемости на фоне применения статинов (ОР-0,73; ДИ 0,68-0,79) независимо от уровня холестерина (ХС) и наличия ИБС. Улучшение выживаемости также было получено на фоне применения ИАПФ и  $\beta$ -АБ. Таким образом, некоторые данные позволяют предположить, что СН-ССФ является потенциальной областью для применения статинов, но вопрос об их эффективности требует дальнейшего изучения [25].

В этой связи, целью настоящего исследования явилась оценка динамики клинического течения ФП и морфофункциональных показателей сердца у больных с ХСН ишемической этиологии и сохранной систолической функцией ЛЖ в процессе терапии аторвастатином.

## Материал и методы

В открытое, рандомизированное исследование включены 60 пациентов с ХСН I-II функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА), ФВ > 50% и пароксизмальной формой ФП на фоне ИБС в возрасте 48-69 лет (средний возраст  $56,6 \pm 7,3$ ), ранее не получавших регулярную гиполипидемическую терапию. Пациенты с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) – острый инфаркт миокарда в анамнезе давностью > 1 года, составили 30% (n=18), безболевого ишемией миокарда – 7% (n=4), стенокардией напряжения I-II ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов – 43% (n=26). ФВ ЛЖ в среднем была равна  $52,4 \pm 2,31\%$ . Длительность аритмического анамнеза колебалась от 0,5 года до 10 лет (в среднем 3,6 года). Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 82% (n=50) больных, включенных в исследование. Мужчины составили 53% пациентов (n=32), женщины – 47% (n=28).

Все больные прошли базовое обследование: биохимическое исследование крови и липидного спектра крови, электрокардиографию (ЭКГ), суточное холтеровское мониторирование (ХСМ) ЭКГ и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование.

Пациенты в течение всего периода наблюдения (6 мес.) принимали базовую терапию: антиаритмические препараты III класса: амиодарон по стандартной схеме – 200 мг/сут. 5 дней в неделю после периода насыщения или соталол – 80-160 мг/сут., периндоприл – 4-8 мг/сут. и/или амлодипин – 5-10 мг/сут., тромбоасс – 100 мг/сут., при наличии застойных явлений назначались Д, больные с наличием стенокардии получали биспролол в дозе 2,5-5 мг/сут. Дозы препаратов за период наблюдения при необходимости менялись в вышеизложенных пределах. В результате рандомизации были образованы две группы: первой группе основной (ОГ) – группе активного лечения, дополнительно к базовой терапии был назначен аторвастатин (Липтонорм®, ОАО “Фармстандарт-Лексредства”, Россия) в начальной дозе 10 мг/сут., с увеличением ее через 3 мес. приема до обеспечивающей достижение целевого уровня липопротеидов крови: общий ХС (ОХС) < 4,4 ммоль/л, ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) < 2,5 ммоль/л. Вторая группа – группа сравнения (ГС) состояла из пациентов, соблюдающих гиполипидемическую диету и не принимающих ста-

тины. На проведение исследования было получено разрешение локального этического комитета.

Из исследования исключали пациентов с заболеваниями щитовидной железы, после хирургического вмешательства, затрагивающего миокард предсердий, с кардиомиопатией и снижением ФВ ЛЖ < 40%, тяжелыми токсическими поражениями миокарда, пороками сердца, приводящими к дилатации предсердий, инородными телами и опухолями в полостях сердца, перикардитами, дисфункцией синусового узла и органическим поражением центральной нервной системы.

ЭхоКГ проводили на аппарате “ACUSON 128XP10” (США) с применением ультразвукового датчика с частотой излучения 3,5 МГц. Все измерения и расчеты ЭхоКГ параметров осуществляли с помощью встроенного аналого-цифрового процессора системы Acuson. В последующем вычисляли ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, мл) и сердечный индекс (СИ, мл/м<sup>2</sup>) с использованием формул:

$$УО = КДО ЛЖ - КСО ЛЖ; МО = УО \times ЧСС; СИ = МО / BSA,$$

где КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем ЛЖ, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем ЛЖ, BSA – площадь тела, ЧСС – частота сердечных сокращений. Исследование проводили в парастернальной, субкостальной, супрастернальной и апикальной (четырёхкамерной и двухкамерной) позициях. КДО ЛЖ, КСО ЛЖ и объем левого предсердия (ОЛП), ФВ ЛЖ измеряли в четырёхкамерной и двухкамерной позиции по двухплановому методу Simpson в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации ЭхоКГ [26]. Измерения производили в сердечных циклах с наилучшей визуализацией границ эндокарда.

Диагностика диастолической дисфункции (ДД) осуществлялась по данным ЭхоКГ в соответствии с рекомендациями Европейского Общества кардиологов [20]. ДД оценивали по результатам исследования трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. Определяли отношение максимальных скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А), продолжительность позднего диастолического наполнения ЛЖ (t пик А), время изоволюмического расслабления ЛЖ – IVRT (ВИР), время замедления раннего диастолического потока (ДТ), скорость распространения кровотока в ЛЖ (Vp). Также определяли кровотоки в легочных венах – скорость систолического заполнения ЛП (пик S, м/с); скорость диастолического заполнения ЛП (пик D, м/с); скорость ретроградного кровотока в систолу предсердий (пик А, м/с); продолжительность ретроградного кровотока в систолу предсердий (t А, мс). Выделяли три типа нарушения диастолического заполнения ЛЖ – гипертрофический, псевдонормальный, рестриктивный [27].

Содержание ОХС, триглицеридов (ТГ) и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) определяли на полуавтоматическом биохимическом анализаторе “MicroLab 200” фирмы “Merck” (Германия) унифицированным энзиматическим калориметрическим методом с помощью набора реагентов, произведенных ООО “Ольвекс Диагностика” (Россия, г. Санкт-Петербург). Содержание ХС ЛНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитывали по формулам Фридвальда: ЛОНП = ТГ/2,2; ЛНП = ОХС – ЛВП – ЛОНП. Для расчета коэффициента атерогенности (КА) использовали формулу: КА = (ОХС – ЛВП) / ЛВП.

Таблица 1

Исходные характеристики пациентов  
сравниваемых групп

| Характеристики                           | ГС (n=30) | ОГ (n=30) |
|--|-----------|-----------|
| Возраст, годы, M±m                       | 56,7±1,83 | 56,6±1,4  |
| Мужчины/женщины                          | 18/12     | 19/11     |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±m             | 29,0±1,2  | 27,4±1,4  |
| Длительность анамнеза аритмии, годы, M±m | 4,21±0,67 | 4,59±0,8  |
| ХСН I / II ФК, n                         | 12 / 18   | 13 / 17   |
| АГ, n                                    | 25        | 25        |
| ПИКС, n (%)                              | 8 (44)    | 10 (56)   |
| Стенокардия напряжения I / II ФК, n      | 3/11      | 2/10      |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

Регистрация показателей ХСМ ЭКГ осуществлялась с помощью автономного портативного аппарата фирмы “ДМС Передовые Технологии” (Россия, Москва). По окончании исследования результаты считывались и анализировались компьютерной программой системы комплекса “Союз”. Анализировали количество ишемических депрессий сегмента ST (длительность депрессии  $\geq 0,08$  с от точки J, глубина  $\geq 1$  мм, косонисходящий характер депрессии).

Динамика клинического течения СН была оценена при помощи балльной системы ШОКС (Шкала оценки клинического состояния) в модификации Мареева В.Ю. [28].

Повторные обследования проводили через 3 и через 6 мес. наблюдения. В этих точках выполнен сравнительный анализ клинических и лабораторных данных, показателей ЭхоКГ и ХСМ ЭКГ между группами и внутрисрупповой динамики.

При статистической обработке результатов исследования использовали статистические программы Microsoft Excel 2002 и VIostat, реализованные на PC IBM Pentium IV. Ввиду большого разброса значений показатели длительности пароксизмов ФП перед статистической обработкой подвергали логарифмической трансформации, что позволило применить методы параметрической статистики. Достоверность изменений определяли с помощью парного t-критерия Стьюдента, двустороннего t-критерия Стьюдента, критерия  $\chi^2$  и точного одностороннего критерия Фишера. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Пациенты 2 групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности анамнеза аритмии, наличию

и степени выраженности коронарной патологии и сопутствующих заболеваний, а также терапии. Данные представлены в таблицах 1 и 2.

За период наблюдения проанализирована динамика частоты, длительности и гемодинамической значимости пароксизмов ФП, а также динамика количества ишемических депрессий сегмента ST, приступов стенокардии, физической активности (ФА) пациентов в двух группах, уровня артериального давления (АД) и ЧСС. Исходно достоверных различий в показателях между группами не получено. Результаты сравнения представлены в таблице 3.

После 6 мес. наблюдения на фоне проводимой терапии частота пароксизмов ФП достоверно уменьшилась на 59% ( $p < 0,01$ ) в ГС и на 77% ( $p < 0,001$ ) в ОГ, длительность пароксизмов также достоверно снизилась на 39% и 53% соответственно ( $p < 0,001$ ). Количество пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами уменьшилось на 36% ( $p < 0,03$ ) в ГС и на 73% в ОГ ( $p < 0,001$ ). При сравнении итоговых показателей ОГ с ГС частота пароксизмов ФП статистически достоверно уменьшилась на 41% ( $p < 0,05$ ), длительность пароксизмов – на 20% ( $p < 0,05$ ), а количество пациентов с гемодинамически значимыми пароксизмами на 56% ( $p < 0,04$ ). В ГС за период наблюдения у 2 (6,6%) больных ФП перешла в персистирующую форму, что потребовало проведения электроимпульсной терапии, в ОГ такой исход не наблюдался. Полное отсутствие пароксизмов ФП в течение последних 3 мес. наблюдения зарегистрировано в ГС у 10 больных (33,3%), а в ОГ у 14 пациентов (46,6%).

Параллельно проведенный анализ количества ишемических депрессий сегмента ST по данным ХСМ ЭКГ также дал положительный результат. За 6-месячный период отмечалось достоверное уменьшение количества ишемических депрессий сегмента ST в обеих исследуемых группах: в ГС – на 56% ( $p < 0,001$ ), в ОГ на 86% ( $p < 0,001$ ). Количество приступов стенокардии также существенно уменьшилось – на 43% ( $p < 0,01$ ) и 87% ( $p < 0,001$ ), соответственно. Сравнительный анализ итоговых значений через 6 мес. наблюдения продемонстрировал значимое уменьшение количества ишемических депрессий сегмента ST на 68% ( $p < 0,001$ ), количества

Таблица 2

Лечение пациентов сравниваемых групп

| Препараты          | ГС (n=30) | Средние дозы препаратов, мг/сут., M±m | ОГ (n=30) | Средние дозы препаратов, мг/сут., M±m |
|--------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|---------------------------------------|
| Периндоприл, n (%) | 27 (90)   | 6,8±0,4                               | 28 (93)   | 6,4±0,5                               |
| Биспролол, n (%)   | 12 (40)   | 3,2±0,2                               | 14 (47)   | 3,0±0,2                               |
| Амлодипин, n (%)   | 16 (53)   | 7,6±0,3                               | 13 (43)   | 8,1±0,2                               |
| Фуросемид, n (%)   | 13 (43)   | 32,3±2,8                              | 13 (43)   | 30,7±2,1                              |
| Индапамид, n (%)   | 4 (13)    | 2,5                                   | 5 (17)    | 2,5                                   |
| Тромбоасс, n (%)   | 30 (100)  | 100                                   | 30 (100)  | 100                                   |
| Соталол, n (%)     | 11 (37)   | 116,36±4,5                            | 9 (30)    | 124,4±3,6                             |
| Амиодарон, n (%)   | 19 (63)   | 200                                   | 21 (70)   | 200                                   |

Таблица 3

Динамика клинических характеристик и количества ишемических депрессий сегмента ST у пациентов сравниваемых групп (M±m)

| Группы  | ГС (n=30) |             |             | ОГ (n=30) |             |             |
|---|-----------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|
|   | 0 мес.    | 3 мес.      | 6 мес.      | 0 мес.    | 3 мес.      | 6 мес.      |
| Сроки наблюдения, месяцы                      |           |             |             |           |             |             |
| Частота пароксизмов ФП в месяц, n             | 6,83±1,29 | 2,47±0,6**  | 2,82±0,6**  | 7,31±1,36 | 2,33±0,6*** | 1,67±0,4*** |
| ln (Длительность пароксизмов ФП, мин.)        | 4,25±0,18 | 2,5±0,18*** | 2,6±0,14*** | 4,46±0,21 | 2,26±0,2*** | 2,09±0,2*** |
| Гемодинамически значимые пароксизмы ФП, n (%) | 25 (83)   | 21 (70)     | 16 (53)*    | 26 (87)   | 18 (60)     | 7 (23)***   |
| Количество ишемических депрессий ST, n        | 2,97±0,2  | 0,7±0,3     | 1,3±0,1***  | 2,96±0,2  | 0,57±0,2    | 0,42±0,1*** |
| Количество приступов стенокардии, n           | 2,1±0,4   | 0,6±0,2***  | 1,2±0,3**   | 2,3±0,4   | 0,5±0,2***  | 0,3±0,2***  |
| ФК СН I / II ФК, n                            | 12 / 18   | 11/4        | 13/0        | 13 / 17   | 10/3        | 8/0         |
| САД, мм рт.ст.                                | 138,6±0,9 | 122,2±1,1   | 117,6±1,0   | 139,8±0,7 | 121,6±0,7   | 118,1±0,9   |
| ДАД, мм рт.ст.                                | 89,2±0,8  | 84,3±0,8    | 76,8±0,9    | 88,7±0,9  | 83,8±0,9    | 77,2±0,8    |
| ЧСС, уд/мин                                   | 71,4±1,67 | 62,3±1,45   | 61,2±1,67   | 72,2±1,71 | 63,4±1,23   | 60,8±1,44   |

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя); ln – логарифмированный показатель; САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.

приступов стенокардии на 75% (p<0,05) в ОГ при сопоставлении с ГС.

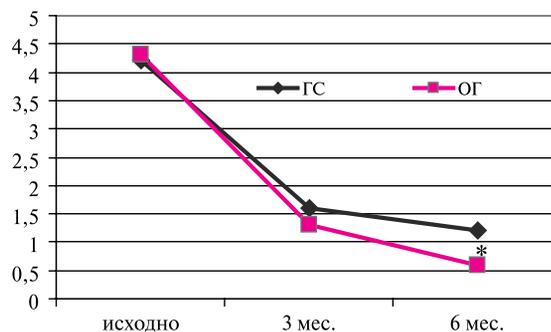
Через 6 мес. лечения у 28 (93%) пациентов ОГ и 27 (90%) пациентов ГС был достигнут целевой уровень АД (120/80 мм рт.ст.). Целевой уровень ЧСС (60 уд/мин) наблюдали у всех пациентов (100%) в обеих группах.

Уменьшение общего количества пациентов с клиникой СН за 6 мес. в ГС составило 57% (p<0,05), а в ОГ – 83% (p<0,05) при сопоставлении с исходными показателями. Для более точной оценки тяжести клинической картины ХСН использовали балльную Российскую систему ШОКС [28]. Динамика изменений среднего количества набранных баллов в двух группах через 3 и 6 мес. лечения отражена на рисунке 1. В ГС среднее количество набранных баллов по ШОКС за 6 мес. уменьшилось на 71% (p<0,001), а в ОГ на 86% (p<0,001). В итоговой конечной точке в ОГ зарегистрированный средний балл был на 50% меньше, чем в ГС (p<0,05).

Исходя из патогенеза ХСН, который характеризуется наличием нейрогормональной активации, воспалительных процессов и эндотелиальной дисфункции, статины могут оказывать положительное влияние на состояние больных за счет наличия у этой группы препаратов дополнительных плейотропных эффектов [29]. В ряде исследований статины продемонстрировали улучшение функции эндотелия [30,31], снижение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с ИБС и гиперлипидемией [32], восстанавливающее действие на вегетативный баланс [33]. Статины оказывают антигипертрофическое, антиокислительное и антифиброзное действия непосредственно на миокард, а также изменяют иммунную функцию, метаболизм макрофагов и клеточную пролиферацию [34]. Клинически это выражается в предотвращении повторных эпизодов ишемии у пациентов с коронарным атеросклерозом и замедлении прогрессирования СН.

Динамика показателей липидного спектра крови в сравниваемых группах отражена в таблице 4. Исходно достоверных различий в показателях липидного спектра между группами не наблюдалось. В ОГ за 6 мес. приема аторвастатина получено статистически достоверное уменьшение значений ОХС на 36% (p<0,001), а ХС ЛНП на 53% (p<0,01) при сравнении с исходными значениями. В ГС статистически достоверные различия при сопоставлении с исходными показателями отсутствовали, отмечено уменьшение ОХС на 6%, а ХС ЛНП на 10%. При сравнении итоговых значений между группами через 6 мес. наблюдения в ОГ уменьшились значения ОХС на 31% (p<0,001), а ХС ЛНП на 49% (p<0,001) при сопоставлении с ГС.

Целевой уровень липопротеидов крови (ОХС < 4,4 ммоль/л, ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л) через 3 мес. наблюдения на дозе аторвастатина 10 мг/сут. был достигнут у 22 (73%) больных ОГ. У оставшихся 8 (27%) пациентов доза аторвастатина была увеличена до 20 мг/сут. и через 6 мес. целевой уровень липопротеидов крови был достигнут у всех 30 больных, что свидетельствует о высокой эффективности препарата



Примечание: \* – p<0,05 (p – достоверность отличий в сравнении с показателем ГС).

Рис. 1 Динамика тяжести ХСН в баллах у пациентов сравниваемых групп за 6 мес. по ШОКС (модификация Мареева В.Ю., 2000 г.).

Таблица 4

Динамика показателей липидного спектра крови в сравниваемых группах (M±m)

| Группы        | ГС (n=30)   |             |       | ОГ (n=30)   |                |        |
|---------------|-------------|-------------|-------|-------------|----------------|--------|
|               | исходно     | 6 мес.      | Δ%    | исходно     | 6 мес.         | Δ%     |
| ОХС, ммоль/л  | 5,58 ± 0,14 | 5,22 ± 0,16 | -5,32 | 5,67 ± 0,17 | 3,62 ± 0,19*** | -34,75 |
| ЛВП, ммоль/л  | 1,28 ± 0,05 | 1,31 ± 0,06 | 3,64  | 1,25 ± 0,08 | 1,36 ± 0,08    | 17,50  |
| ЛНП, ммоль/л  | 3,66 ± 0,17 | 3,31 ± 0,14 | -6,62 | 3,65 ± 0,21 | 1,7 ± 0,08***  | -50,42 |
| ЛОНП, ммоль/л | 0,64 ± 0,04 | 0,6 ± 0,04  | 2,78  | 0,66 ± 0,07 | 0,56 ± 0,05    | 11,34  |
| ТГ, ммоль/л   | 1,42 ± 0,1  | 1,33 ± 0,06 | 1,14  | 1,45 ± 0,14 | 1,24 ± 0,11    | -1,78  |
| КА            | 3,4 ± 0,14  | 3,0 ± 0,18  | -8,29 | 3,92 ± 0,42 | 1,66 ± 0,16**  | -49,83 |

Примечание: \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя); Δ% – изменение показателя (%).

у данной категории больных. Побочных эффектов, требующих отмены аторвастатина, не было.

При сравнении исходных параметров ЭхоКГ у пациентов исследуемых групп (рисунок 2) статистически достоверные различия отсутствовали.

Динамика показателей ЭхоКГ в ГС за 6 мес. наблюдения представлена в таблице 5. Отмечено статистически достоверное уменьшение переднезаднего размера ЛП на 5,6% (p<0,01), объема ЛП на 5,7% (p<0,01), КСР ЛЖ на 3,6% (p<0,05) и КСО ЛЖ на 3,4% (p<0,001), МЖП на 14,4% (p<0,001), ЗСЛЖ на 8,8% (p<0,001), ОТС на 11,2% (p<0,001), ММЛЖ на 14,65% (p<0,001) и ИММЛЖ на 13,3% (p<0,001) по сравнению с исходными значениями. Очевидно, положительная динамика связана с уменьшением количества и длительности пароксизмов ФП, уменьшением частоты сокращений предсердий и желудочков при ФП на фоне применения антиаритмических препаратов, а также с кардиопротективным и антигипертензивным действиями назначенной терапии.

В ОГ за 6 мес. наблюдения также выявлены статистически достоверные уменьшения показате-

лей – переднезаднего размера ЛП на 9,1% (p<0,001), ОЛП на 14,24% (p<0,001), КДО ЛЖ на 11,5% (p<0,001), КСО ЛЖ на 11,6% (p<0,001), КСР ЛЖ на 5,8% (p<0,01), МЖП на 15,6% (p<0,001), ЗСЛЖ на 11,4% (p<0,001), ОТС на 12,1% (p<0,001), ММЛЖ на 20,2% (p<0,001) и ИММЛЖ на 21,2% (p<0,001). Данные представлены в таблице 6.

Анализ результатов ОГ после 6-месячного периода наблюдения продемонстрировал достоверное уменьшение ИММЛЖ на 10,1% (p<0,05), ОЛП на 8,7% (p<0,05), КСО ЛЖ на 8,3% (p<0,05) и КДО ЛЖ на 9,4% (p<0,05) по отношению к ГС (рисунок 3). Учитывая исходную сопоставимость характеристик пациентов и динамику показателей ЭхоКГ в двух группах, можно заключить, что полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии проводимого лечения на морфофункциональные параметры сердца и процессы обратного развития аритмогенного ремоделирования миокарда при ХСН с сохранной систолической функцией у больных ИБС, страдающих пароксизмальной формой ФП.

Формирование ДД при ИБС объяснимо – атеросклероз коронарных артерий и очаговая ишемия

Таблица 5

Динамика показателей ЭхоКГ исходно, через 3 и 6 мес. лечения в ГС (M±m)

| Показатели              | Исходно (n=30) | Через 3 мес. (n=30) | Δ%    | Через 6 мес. (n=30) | Δ%     |
|-------------------------|----------------|---------------------|-------|---------------------|--------|
| ФВ, %                   | 57,6 ± 1,12    | 58,01 ± 1,01        | 0,81  | 58,04 ± 0,98        | 1,57   |
| КДР ЛЖ, мм              | 52,2 ± 1,05    | 52,42 ± 0,82        | 0,6   | 52,4 ± 0,67         | 0,93   |
| КСР ЛЖ, мм              | 35,9 ± 0,05    | 35,3 ± 0,9          | 0,96  | 34,3 ± 0,77*        | -3,59  |
| КДО ЛЖ, мл              | 137,9 ± 2,9    | 135,02 ± 3,96       | -2,25 | 134,9 ± 5,38        | -2,52  |
| КСО ЛЖ, мл              | 58,59 ± 1,42   | 57,34 ± 1,39*       | -1,83 | 56,61 ± 1,26***     | -3,4   |
| УО, мл                  | 79,4 ± 3,26    | 78,71 ± 2,74        | 0,3   | 78,3 ± 2,5          | -0,06  |
| МЖП, мм                 | 11,8 ± 0,3     | 10,66 ± 0,22***     | -9,01 | 10,1 ± 0,21***      | -14,4  |
| ЗСЛЖ, мм                | 11,17 ± 0,27   | 10,5 ± 0,24***      | -5,8  | 10,1 ± 0,21***      | -8,76  |
| ОТС, %                  | 44,06 ± 1,44   | 39,4 ± 1,05***      | -9,73 | 38,6 ± 1,19***      | -11,21 |
| ММЛЖ, г                 | 294,3 ± 10,9   | 264,49 ± 9,06***    | -9,58 | 248,5 ± 8,18***     | -14,65 |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 144,8 ± 8,79   | 139,9 ± 7,54***     | -8,48 | 125,5 ± 6,34***     | -13,34 |
| ПЖ, мм                  | 26,17 ± 0,58   | 26,53 ± 0,52        | 1,72  | 26,1 ± 0,48         | 0,64   |
| ЛП, мм                  | 42,97 ± 0,82   | 41,67 ± 0,69**      | -2,87 | 40,38 ± 0,78**      | -5,64  |
| ОЛП, мл                 | 87,47 ± 1,73   | 85,9 ± 1,72**       | -1,76 | 82,43 ± 1,95**      | -5,65  |
| ПП, мм                  | 39,5 ± 0,82    | 38,23 ± 0,71        | -2,67 | 37,97 ± 0,72        | -3,09  |
| МО, л                   | 5,16 ± 0,17    | 5,2 ± 0,2           | 1,1   | 5,24 ± 0,17         | 2,36   |
| СИ, мл/м <sup>2</sup>   | 2,72 ± 0,17    | 2,75 ± 0,16         | 3,32  | 2,79 ± 0,17         | 5,17   |

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя). КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР ЛЖ – конечно-систолический размер ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие; ОТС – относительная толщина стенок; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

Таблица 6

Динамика показателей ЭхоКГ исходно, через 3 и через 6 мес. в ОГ (M±m)

| Показатели              | Исходно (n=30) | Через 3 мес. (n=30) | Δ%    | Через 6 мес. (n=30) | Δ%     |
|-------------------------|----------------|---------------------|-------|---------------------|--------|
| ФВ, %                   | 57,3 ± 1,29    | 57,83 ± 0,8         | 1,3   | 58,17 ± 0,66        | 2,08   |
| КДР ЛЖ, мм              | 52,9 ± 1,1     | 52,77 ± 0,82        | 0,17  | 51,97 ± 0,95        | -1,15  |
| КСР ЛЖ, мм              | 35,8 ± 1,21    | 34,97 ± 0,91        | -1,35 | 33,2 ± 0,72**       | -5,8   |
| КДО ЛЖ, мл              | 138,2 ± 5,02   | 133,13 ± 4,58       | -2,47 | 122,3 ± 5,28***     | -11,5  |
| КСО ЛЖ, мл              | 58,7 ± 2,68    | 55,6 ± 2,36**       | -4,48 | 51,9 ± 2,54***      | -11,6  |
| УО, мл                  | 79,43 ± 2,94   | 78,23 ± 2,57        | -0,89 | 73,53 ± 2,68        | -6,98  |
| МЖП, мм                 | 11,57 ± 0,41   | 10,9 ± 0,3**        | -5,07 | 9,64 ± 0,21***      | -15,6  |
| ЗСЛЖ, мм                | 11,03 ± 0,31   | 10,7 ± 0,29**       | -2,86 | 9,64 ± 0,22***      | -11,4  |
| ОТС, %                  | 42,7 ± 1,62    | 39,83 ± 1,26**      | -5,66 | 37,09 ± 1,29***     | -12,1  |
| ММЛЖ, г                 | 293,43 ± 12,5  | 246,2 ± 14,24***    | -14,6 | 230,17 ± 13,28***   | -20,2  |
| ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 143,13 ± 6,11  | 120,53 ± 7,13***    | -14,4 | 112,83 ± 6,47***    | -21,2  |
| ПЖ, мм                  | 27,3±0,5       | 26,5 ± 0,52         | 2,88  | 25,71 ± 0,6         | -0,24  |
| ЛП, мм                  | 42,94 ± 0,96   | 41,8 ± 0,85*        | -2,41 | 39,06 ± 0,76***     | -9,1   |
| ОЛП, мл                 | 88,31 ± 4,4    | 83,3 ± 4,31***      | -5,7  | 75,3 ± 3,81***      | -14,24 |
| ПП, мм                  | 38,41 ± 0,8    | 37,8 ± 0,63         | -1,18 | 36,75 ± 0,72        | -3,68  |
| МО, л                   | 5,4 ± 0,24     | 5,57 ± 0,26         | 3,83  | 5,07 ± 0,23         | -0,46  |
| СИ, мл/м <sup>2</sup>   | 2,64 ± 0,13    | 2,57 ± 0,1          | -0,83 | 2,49 ± 0,1          | -1,15  |

Примечание: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 (p – достоверность отличий в сравнении с исходным значением показателя); КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие; ОТС – относительная толщина стенок; ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

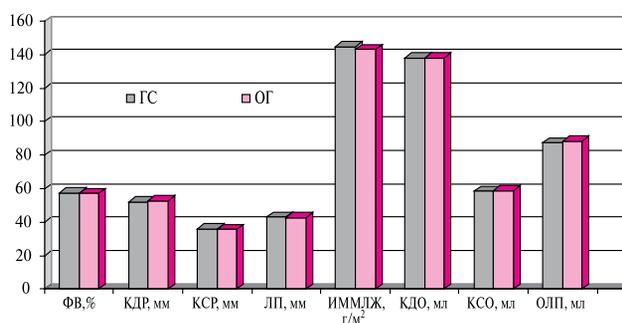
миокарда ведут к развитию процессов фиброза, гипертрофии, ремоделирования и, как следствие, формированию ригидности стенок сердца. Существует тесная корреляция между потреблением кислорода миокардом и его диастолической функцией [35], поэтому прогрессирование СН-ССФ при ИБС связано с повторяющимися ишемическими атаками [36]. На структурном уровне наличие хронической ишемии приводит к возникновению дефицита макроэргических соединений, что влечет за собой замедление процесса изометрического расслабления ЛЖ и снижение потока раннего диастолического наполнения. Своеобразная компенсация на начальных стадиях обеспечивается в период систолы предсердий, когда дополнительно поступает объем крови, необходимый для адекватного наполнения ЛЖ [37], но при ФП, ввиду отсутствия адекватной систолы, нарушение диастолической функции усугубляется пропорционально длительности пароксизмов и частоте желудочковых сокращений.

Для анализа динамики ДД сравнивали типы заполнения ЛЖ в исследуемых группах через 3 и 6 мес. (таблица 7).

Исходно группы были сопоставимы по количеству пациентов каждого типа заполнения ЛЖ. В обеих группах наблюдалась положительная динамика. В ОГ общее количество пациентов с нарушенной диастолической функцией за 6 мес. сократилось на 40%, а в ГС на 13%. При сравнении групп между собой, через 6 мес. общее количество пациентов с нарушенной диастолической функцией ЛЖ в ОГ было на 31% меньше, чем в ГС (p=0,039).

Использовался точный критерий Фишера, что также может свидетельствовать о положительном влиянии аторвастатина.

Механизм позитивного влияния статинов при рассматриваемой патологии может быть объяснен следующими обстоятельствами: во-первых, статины доказали свое влияние на уменьшение степени фиброза и гипертрофии миокарда, т. к. способствуют стимуляции ангиогенеза, снижают чувствительность рецепторов к ангиотензину I и индукцию ангиотензина II, который потенцирует ремоделирование ЛЖ, что в комплексе приводит к обратному развитию процессов ремоделирования миокарда [38]; во-вторых, путем улучшения эндотелиальной функции и обратного развития процессов атеросклероза [39], статины повышают эластичность артерий [40],

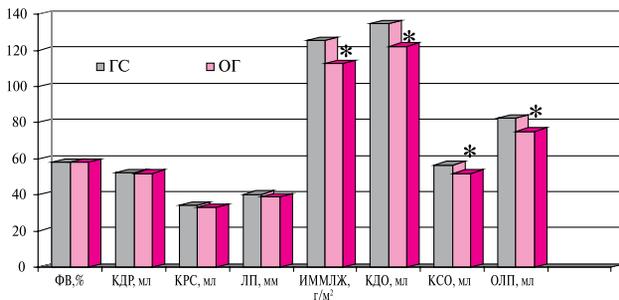


Примечание: p>0,05 – различие показателей недостоверны по сравнению с таковыми в ГС; КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, КСР – конечно-систолический размер ЛЖ, ЛП – левое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ.

Рис. 2 Сравнение некоторых исходных показателей ЭхоКГ у пациентов исследуемых групп.

Сравнение динамики типов заполнения ЛЖ

| Группы                  | ГС (n=30) |           |          | ОГ (n=30) |           |          |
|-------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|
|                         | исходно   | 3 мес.    | 6 мес.   | исходно   | 3 мес.    | 6 мес.   |
| Гипертрофическое, n (%) | 20 (66,6) | 19 (63,3) | 18 (60)  | 19 (63,3) | 16 (53,4) | 12 (40)  |
| Псевдонормальное, n (%) | 8 (26,7)  | 8 (26,7)  | 7 (23,3) | 9 (30)    | 7 (23,3)  | 5 (16,7) |
| Рестриктивное, n (%)    | 2 (6,7)   | 2 (6,7)   | 1 (3,3)  | 2 (6,7)   | 1 (3,3)   | 1 (3,3)  |
| Нормальное, n (%)       | 0         | 1 (3,3)   | 4 (13,4) | 0         | 6 (20)    | 12 (40)  |



Примечание: \* – различие показателей достоверны по отношению к таковым в ГС ( $p < 0,05$ ); ИММЛЖ – индекс ММЛЖ.

Рис. 3 Сравнение некоторых показателей ЭхоКГ в исследуемых группах через 6 мес. наблюдения.

что приводит к снижению левожелудочковой постнагрузки и увеличению перфузии миокарда, улучшая, таким образом, релаксацию ЛЖ [41] и снижая частоту ишемических эпизодов. Оказывают влияние противовоспалительный и антиокислительный эффекты статинов [42]. В комплексе все эти изменения способствуют нормализации морфофункционального состояния сердца, что ведет к снижению электрической нестабильности миокарда и уменьшению количества пароксизмов ФП и симптомов недостаточности кровообращения у пациентов с ХСН ишемического генеза и сохранной систолической функцией сердца.

Вышеизложенные данные уже получили подтверждение в экспериментальных моделях, где было продемонстрировано улучшение растяжимости и сократимости миокарда на фоне лечения статина-

ми, что являлось следствием уменьшения гипертрофии миокардиальных клеток и степени фиброза [43-45]. Для окончательного ответа на вопрос об эффективности статинов при СН-ССФ у пациентов с пароксизмальной формой ФП необходимы крупные, контролируемые, клинические испытания.

Настоящее исследование как и другие [12,24] имело ряд ограничений, таких как небольшие количество больных и период наблюдения. Тем не менее, результаты позволяют надеяться на получение положительных результатов в последующих, рандомизированных, контролируемых испытаниях.

Таким образом, в результате применения Липтонорма в течение 6 мес., с достижением целевого уровня липопротеидов крови у больных с ишемической СН с сохранной систолической функцией, страдающих пароксизмальной формой ФП, по сравнению с ГС, статистически значимо уменьшились частота рецидивирования и длительность пароксизмов ФП, улучшилась субъективная переносимость пароксизмов, что сопровождалось уменьшением ИММЛЖ и объемов камер сердца – КДО, КСО и ОЛП, а также значимым сокращением количества пациентов с нарушенным типом заполнения ЛЖ, уменьшением количества ишемических депрессий сегмента ST, приступов стенокардии и расширением ФА пациентов. Полученные данные можно рассматривать как еще один позитивный эффект аторвастатина; они указывают на необходимость проведения крупных, рандомизированных, клинических испытаний.

## Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Серд недостат 2007; 8(1) (39): 4-41.
2. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA 2006 Guideline for the management of patient with atrial fibrillation – executive summary a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for management of patient with atrial fibrillation for Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 2001 Guidelines for the Management of Patient with Atrial Fibrillation). Eur Heart J 2006; 27(16): 1979-2030.
3. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, et al. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation. JACC 2008; 51: 828-35.
4. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. Eur Heart J 2001; 22: 228-36.
5. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. Lancet 1994; 344: 1383-9.
7. The Long-term Intervention 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.
8. The Heart Protection Study Collaborative Group. The MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebocontrolled trial. Lancet 2002; 360: 7-22.
9. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. J Card Fail 1997; 3: 249-54.

10. Lewis SJ, Moye LA, Braunwald E, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range: results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
11. Laufs U, Custodis F, Böhm M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors in chronic heart failure: potential mechanisms of benefit and risk. *Drugs* 2006; 66 (2): 145-54.
12. Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *JACC* 2004; 43: 642-8.
13. Khush KK, Waters DD, Bittner V, et al. Effect of High-Dose Atorvastatin on Hospitalizations for Heart Failure. Subgroup Analysis of the Treating to New Targets (TNT) Study. *Circulation* 2007; 115: 576-83.
14. Kjekhus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
15. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
16. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure, part I: diagnosis, prognosis and measurement of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-93.
17. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы исследования ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины ФВ по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. *Серд недостат* 2006; 7(4): 164-71.
18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355(3): 251-9.
19. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
20. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing committee to update the 2001 Guidelines for evaluation and management of heart failure). <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/failure/update/index.pdf>.
21. Cleland JGF. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Hot line I Session on XV-th World Congress of Cardiology, Barcelona, 03 September 2006.
22. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with CHF and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
23. Fukuta H, Sane DC, Brucks, S et al. Statins first effective therapy in diastolic HF. *Circulation* 2005; 112: 357-63.
24. Shah R, Wang Y, Foody JM, et al. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients  $\geq 65$  years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 217-22.
25. HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure. Practice Guideline. *J Card Fail* 2006; 12: e1-122.
26. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two – dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(5): 358 -67.
27. Шестаков В.А., Пажитнев Д.Е., Шестакова Н.В. Диагностика диастолической дисфункции сердца. Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета МГМСУ, кафедра кардиологии РМАПО; 2002: Методическое пособие.
28. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. Москва “Медиа Медика” 2000: 266 с.
29. Seal R, Pitt B, Poole-Wilson P, et al. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 96.
30. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-7.
31. Koh KK. Effect of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation and plaque stability. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 648-57.
32. Ferro D, Parrotto S, Basili S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *JACC* 2000; 36: 427-31.
33. Pliquett RU, Cornish KG, Zucker IH. Statin therapy restores sympathovagal balance in experimental heart failure. *J Appl Physiol* 2003; 95: 700-4.
34. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
35. Желнов В.В., Павлова И.Ф., Симонов В.И. и др. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 1993; 5: 12-4.
36. Remme WJ. Overview of the relationship between ischemia and congestive heart failure. *Clin Cardiol* 2000; 23(Suppl): IV4-8.
37. Барац С.С., Закроева А.Г. Диастолическая дисфункция сердца по показателям трансмитрального кровотока и потока в легочных венах: дискуссионные вопросы патогенеза, терминологии и классификации. *Кардиология* 1998; 5: 69-76.
38. Biria M, Howard PA, Vasek J. Do statins have a role in the management of diastolic dysfunction? *Am J Cardiovasc Drugs* 2008; 8(5): 293-303.
39. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106: 2884-7.
40. Smilde TJ, van den Bergmortel 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: 473-80.
41. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004; 94: 1533-42.
42. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109 (Suppl III): III39-43.
43. Patel R, Nagueh SF, Tsybouleva N, et al. Simvastatin induces regression of cardiac hypertrophy and fibrosis and improves cardiac function in a transgenic rabbit model of human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104: 317-24.
44. Bauersachs J, Galuppo P, Fraccarollo D, et al. Improvement of left ventricular remodeling and function by hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibition with cerivastatin in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 982-5.
45. Zaca V, Rastogi S, Imai M, et al. Chronic Monotherapy With Rosuvastatin Prevents Progressive Left Ventricular Dysfunction and Remodeling in Dogs With Heart Failure. *JACC* 2007; 50(6): 551-7.

## Особенности структурно-функциональных изменений левого желудочка при хронической болезни почек

В.В. Скибицкий, М.М. Дударь\*, А.К. Арутюнов, А.В. Фендрикова

ГОУ ВПО “Кубанский государственный медицинский университет” Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Краснодар, Россия

## Left ventricular structure and function in chronic renal disease

V.V. Skibitsky, M.M. Dudar’\*, A.K. Arutyunov, A.V. Fendrikova

Kuban’ State Medical University. Krasnodar, Russia

---

**Цель.** Оценить варианты ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической ренальной патологией.

**Материал и методы.** Обследованы 150 больных первичными ренопаренхиматозными заболеваниями, разными стадиями (ст.) хронической почечной недостаточности (ХПН) и вторичной артериальной гипертензией (АГ). Проводили общеклиническое обследование, исследование лабораторных показателей и оценку степени нарушения почечной функции. Основные показатели ремоделирования миокарда ЛЖ определяли, используя эхокардиографию.

**Результаты.** Частота диагностики концентрической и эксцентрической гипертрофии миокарда ЛЖ (КГЛЖ и ЭГЛЖ) увеличивается по мере прогрессирования ХПН и сочетается с диастолической дисфункцией по ригидному и псевдонормальному типам. У пациентов, получающих заместительную терапию гемодиализом, чаще определяется ЭГЛЖ с псевдонормальным и рестриктивным типами диастолической дисфункции. У диализного контингента больных симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлены систолодиастолическими нарушениями, тогда как на начальных стадиях ХПН имеет место диастолическая ХСН.

**Заключение.** Наличие структурно-функциональных изменений ЛЖ при хронической болезни почек определяет необходимость активной медикаментозной терапии, для предупреждения прогрессирования ремоделирования миокарда и развития ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, ремоделирование левого желудочка, диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность.

**Aim.** To investigate left ventricular (LV) remodelling variants in patients with chronic renal disease.

**Material and methods.** The study included 150 patients with primary renal parenchymal disease, various stages of chronic kidney failure (CKF), and secondary arterial hypertension (AH). General clinical examination, laboratory tests, and renal function assessment were performed. LV remodelling was assessed by echocardiography.

**Results.** LV concentric and eccentric hypertrophy (LVCH and LVEH) were more prevalent in more advanced stages of CKF, and were often combined with rigid and pseudo-normal types of diastolic dysfunction. In patients on hemodialysis, LVEH was associated with restrictive and pseudo-normal types of diastolic dysfunction. In hemodialysis patients, the symptoms of chronic heart failure (CHF) were explained by systolic and diastolic dysfunction, while early CKF stages were associated with diastolic HF only.

**Conclusion.** In chronic renal disease, structural and functional LV changes require active drug therapy, delaying the progression of myocardial remodelling and HF.

**Key words:** Chronic renal disease, left ventricular remodelling, diastolic dysfunction, heart failure.

---

© Коллектив авторов, 2009

e-mail: dudarmm@mail.ru

Тел.: 8-(8772)-57-53-57

[Скибицкий В.В. – заведующий кафедрой госпитальной терапии, Дударь М.М. \*контактное лицо) – доцент кафедры внутренних болезней №2 Адыгейского филиала, Арутюнов А.К. – заведующий кафедрой внутренних болезней №2 Адыгейского филиала, Фендрикова А.В. – доцент кафедры госпитальной терапии].

Несмотря на достижения современной медицины, прогноз у пациентов с хроническими заболеваниями почек остается неблагоприятным. Согласно результатам эпидемиологических исследований структура летальности больных с почечной недостаточностью за последние десятилетия значительно изменилась [2,5,16]. В настоящее время основная причина смерти при наличии хронической патологии почек – сердечно-сосудистые события [2,15]. Сердечно-сосудистые осложнения диагностируются на любой стадии хронической болезни почек (ХБП) и составляют при выраженной и терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) 47% в структуре общей летальности [1,4]. Наиболее распространенными среди них являются артериальная гипертензия (АГ) – 30-85%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 15%, сердечная недостаточность (СН) – 31% и нарушения ритма сердца – 7% [8-10]. Важными факторами, определяющими прогноз, служат гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ, хроническая СН (ХСН). По данным Фремингемского исследования, ГЛЖ диагностируют у 70-95% больных с ХПН и, как правило, она сочетается с нарушением ДФ миокарда [18]. Наиболее часто (40-63% случаев) у больных с ХБП диагностируют концентрическую ГЛЖ (КГЛЖ), отражающую процессы адаптации сердечной мышцы к гемодинамической перегрузке артериальным давлением (АД) при неконтролируемой АГ, атеросклерозе, стенозе устья аорты [17]. Формирование эксцентрической ГЛЖ (ЭГЛЖ) у пациентов с ХБП связано с увеличением преднагрузки за счет гипернатриемии, гиперволемии, анемии и, в ряде случаев, функционирования артерио-венозной фистулы. Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ у больных с начальными стадиями ХПН диагностируют в 50-68% случаев, а по мере снижения азотовыделительной функции почек она достигает 80% у пациентов, находящихся на гемодиализе [8,18]. У 20-65% больных с ХПН имеет место нарушение систолической функции ЛЖ [3,7]. Таким образом, структурно-геометрические изменения ЛЖ сочетаются с нарушением ДФ ЛЖ, а в последующем, по мере прогрессирования ХБП, сопровождаются снижением систолической функции ЛЖ.

Между тем, особенности ремоделирования ЛЖ на разных стадиях ХБП изучены недостаточно.

В этой связи представляется важным определение изменений геометрии и систолодиастолической функции миокарда на начальных стадиях ХБП, а также у диализного контингента больных.

Цель исследования – выявить структурно-функциональные изменения ЛЖ у пациентов с ХБП и различными стадиями ХПН.

## Материал и методы

В исследование были включены 150 пациентов с хроническими ренопаренхиматозными заболеваниями (92 мужчин и 58 женщин) в возрасте 31-59 лет (медиана возраста 48 лет). Причинами ХБП являлись первичные ренопаренхиматозные заболевания: хронический пиелонефрит – у 72 (48%), хронический гломерулонефрит – у 66 (44%) и поликистоз почек – у 12 (8%) пациентов. У всех включенных в исследование диагностирована вторичная АГ (АД >140/90 мм рт.ст.). Уровни АД у пациентов с различными стадиями ХБП представлены в таблице 1.

Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, электрокардиографию, комплекс лабораторных исследований, включавших общий анализ крови, определение концентрации креатинина и электролитов сыворотки крови, липидного спектра. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по формуле MDRD [NKF K/DOQI, 2002]. Согласно полученным результатам определяли стадию ХБП. В зависимости от азотовыделительной функции почек больные распределены в группы в соответствии с критериями NKF K/DOQI (2002): ХБП 1 стадии (ст.) – 52, ХБП 2-4 ст. – 62, ХБП 5 ст. (терапия гемодиализом) – 36 пациентов.

Параметры ремоделирования ЛЖ оценивали при эхокардиографии (ЭхоКГ) с помощью аппарата “Acuson” (США). Определяли фракцию выброса (ФВ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки ЛЖ (ТЗС ЛЖ) в диастолу, конечный диастолический размер ЛЖ (КДР), размер левого предсердия (ЛП), рассчитывали массу миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ) и индекс ММ ЛЖ (ИММ ЛЖ). ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 134 г/м<sup>2</sup> у мужчин и > 110 г/м<sup>2</sup> у женщин [9]. По результатам ЭхоКГ выделяли варианты структурных нарушений ЛЖ: КрЛЖ, КГЛЖ и ЭГЛЖ.

ДФ ЛЖ оценивали с помощью доплер-ЭхоКГ. Определяли пиковую скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), пиковую скорость позднего диастолического наполнения (А), коэффициент Е/А и время изоволюметрического расслабления (ВИР). На основании полученных данных выделяли типы ДД ЛЖ: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный. С целью дифференциальной диагностики псевдонормального и нормального спектров трансмитрального кровотока применяли пробу Вальсальвы.

Таблица 1

Количество пациентов с ХБП и различной степенью вторичной АГ

| ХБП                | Величина АД (мм рт.ст.) |                 |            | Всего      |
|--------------------|-------------------------|-----------------|------------|------------|
|                    | 140-159/90-99           | 160-179/100-109 | ≥180/110   |            |
| 1 ст.              | 12                      | 15              | 25         | 52         |
| 2-4 ст.            | 15                      | 21              | 26         | 62         |
| 5 ст. (гемодиализ) | 7                       | 19              | 10         | 36         |
| Всего              | 34 (22,6%)              | 55 (36,7%)      | 61 (40,7%) | 150 (100%) |

Суточное мониторирование АД проводили с использованием системы “КТ 4000” (АОЗТ “ИНКАРТ”, г. Санкт-Петербург, Россия).

Наличие СН и ее тяжесть оценивали согласно критериям Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).

При статистической обработке результатов использовали программы “STATISTICA 5.0”. Количественные параметры представлены медианами и интерквартильными интервалами. Множественные межгрупповые сопоставления осуществляли по Манну-Уитни ( $p < 0,05$ ).

## Результаты

Анализ основных параметров ЭхоКГ ремоделирования ЛЖ показал, что у пациентов с ХБП 2-4 ст. ТМЖП на 6,4% ( $p=0,03$ ), ММ ЛЖ на 8,8% ( $p=0,04$ ) и ИММ ЛЖ на 7,4% ( $p=0,03$ ) больше, чем в группе больных ХБП 1 ст. (таблица 2). При наличии ХБП 5 ст. ТЗС ЛЖ, ТМЖП и КДР достоверно больше, чем при ХБП 2-4 ст. на 6,8%, 8,1% и 4,6% соответственно ( $p < 0,05$ ). В группе пациентов с ХБП 5 ст. ММЛЖ и ИММ ЛЖ были большими на 11,6% и 9,4%, соответственно, ( $p < 0,05$ ) в сравнении с аналогичными показателями больных ХБП 2-4 ст. Среди больных 5 ст. ХБП ФВ ЛЖ была достоверно ниже, чем при других стадиях. Снижение сократительной функции миокарда ЛЖ  $< 50\%$  зарегистрировано у 4 пациентов с ХБП 5 ст.

Более выраженные изменения основных показателей, характеризующих ремоделирование миокарда ЛЖ, при терминальной стадии ХБП нельзя объяснить более высоким АД, т. к. все группы пациентов были сопоставимы по его величине. В то же время, на любой стадии ХБП прослеживалась прямая корреляция между уровнем АД и ТМЖП ( $r_s=0,76$ ;  $p < 0,05$ ), а также ТЗС ЛЖ ( $r_s=0,52$ ;  $p < 0,05$ ).

Сопоставление структурных изменений ЛЖ и функционального состояния почек показало, что независимо от азотовыделительной функции почек, преобладающим вариантом ремоделирования ЛЖ во всех группах больных являлась КГЛЖ, которая диагностирована при ХБП 1 ст. у 28 (53,9%), ХБП 2-4 ст. – у 32 (51,6%), ХБП 5 ст. – у 19 пациентов (52,8%) (рисунок 1).

Одновременно ЭГЛЖ регистрировали при ХБП 1 ст. у 5 (9,6%), ХБП 2-4 ст. – у 10 (16,1%), ХБП 5 ст. – у 7 больных (19,4%). Нормальная геометрия ЛЖ имела место при ХБП 1 ст. у 10 (19,2%), при ХБП 2-4 ст. – у 8 (12,9%) пациентов. При терминальной стадии ХБП нормальная геометрия ЛЖ отсутствовала.

Следовательно, независимо от состояния азотовыделительной функции почек, преобладающим вариантом ремоделирования ЛЖ при ХБП и вторичной АГ являлась КГЛЖ. ЭГЛЖ, как дезадаптивный тип геометрической перестройки миокарда, чаще диагностировали у больных ХБП 2-4 ст. и ХБП 5 ст., лечившихся гемодиализом. Нормальную геометрию ЛЖ с большей частотой определяли у паци-

Таблица 2

Основные ЭхоКГ показатели у пациентов с разными стадиями ХБП и вторичной АГ

| Показатель               | ХБП 1 ст.<br>(n=52)      | ХБП 2-4 ст.<br>(n=62)     | ХБП 5 ст.<br>(n=36)        |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|
| КДР, мм                  | 50,0<br>(46,5 – 53,3)    | 49,5<br>(47,0 – 52,0)     | 57,0*†<br>(51,0 – 59,0)    |
| ТЗС ЛЖ, мм               | 11,0<br>(11,0 – 11,5)    | 11,0<br>(11,0 – 12,0)     | 12,0*†<br>(9,0 – 13,0)     |
| ТМЖП, мм                 | 10,5<br>(10,0 – 11,0)    | 13,0*<br>(11,0 – 14,0)    | 14,0*†<br>(10,0 – 16,0)    |
| ЛП, мм                   | 40,0<br>(37,5 – 43,5)    | 40,0<br>(38,0 – 43,0)     | 44,0*†<br>(42,0 – 47,0)    |
| ФВ ЛЖ, %                 | 64,0<br>(60 – 67,5)      | 63,0<br>(56,5 – 66,0)     | 56,0*†<br>(51,0 – 61,0)    |
| ММ ЛЖ, г                 | 184,2<br>(149,8 – 211,6) | 222,1*<br>(163,2 – 285,9) | 317,9*†<br>(197,7 – 385,5) |
| ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 122,8<br>(99,3 – 125,5)  | 148,1*<br>(90,5 – 144,1)  | 186,9*†<br>(127,6 – 206,9) |

Примечание: \* - статистические различия в сравнении с пациентами ХБП 1 ст. ( $p < 0,05$ ); † - статистические различия в сравнении с пациентами ХБП 2-4 ст. ( $p < 0,05$ ); величины показателей представлены в виде медиан и интерквартильных интервалов.

ентов с сохранной функцией почек и ХБП 2-4 ст., в сравнении с группой больных ХБП 5 ст. ( $p < 0,05$ ).

Анализ основных параметров ДФ ЛЖ показал, что при наличии ХБП 5 ст. значения пиков Е и А были достоверно меньшими, чем в группе пациентов, не получающих терапию гемодиализом – на 6,9% и 7,1% соответственно ( $p < 0,05$ ) (таблица 3).

Во всех группах пациентов были зафиксированы различные типы нарушения ДФ ЛЖ. Однако ухудшение азотовыделительной функции почек сопровождалось увеличением частоты выявления неблагоприятных вариантов ДД ЛЖ (рисунок 2).

Нормальные показатели ДФ ЛЖ имели место у 9 больных (17,3%) ХБП 1 ст., у 6 (9,7%) – ХБП 2-4 ст., а при ХБП 5 ст. у всех пациентов зарегистрированы нарушения трансмитрального кровотока ( $p < 0,05$ ). “Ригидный” тип верифицирован у 43 пациентов (69,3%) с ХБП 1 ст., у 38 (73,1%) – с ХБП 2-4 ст. и 19 (52,8%) – с ХБП 5 ст. “Псевдонормальный” тип трансмитрального кровотока имел место у 5 пациентов (9,6%) с ХБП 1 ст., у 8 (12,9%) с ХБП 2-4 ст. и 9 (25%) с ХБП 5 ст. “Рестриктивный” вариант был

Таблица 3

Параметры, характеризующие ДФ ЛЖ, у больных с ХБП и вторичной АГ

| Показатель | ХБП 1 ст.<br>(n=52)      | ХБП 2-4 ст.<br>(n=62)    | ХБП 5 ст.<br>(n=36)      |
|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Е, см/с    | 52 (52 – 57)             | 54 (50 – 57)             | 50 *(50 – 52)            |
| А, см/с    | 74 (73 – 78)             | 76 (72 – 80)             | 70** (62 – 71)           |
| Е/А        | 0,70<br>(0,67 – 0,71)    | 0,73<br>(0,67 – 0,73)    | 0,72<br>(0,70 – 0,80)    |
| ВИР, мс    | 115,0<br>(105,0 – 120,0) | 117,5<br>(105,0 – 120,0) | 113,0<br>(110,0 – 114,0) |

Примечание: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$  в сравнении с пациентами ХБП 2-4 ст.

Таблица 4

Распределение больных с ХСН в зависимости от стадии ХБП

| Стадия ХБП  | Нет ХСН   | I ФК ХСН   | II ФК ХСН  | III ФК ХСН | IV ФК ХСН |
|-------------|-----------|------------|------------|------------|-----------|
| ХБП 1 ст.   | 12(23,1%) | 26(50,0%)  | 14 (26,9%) | -          | -         |
| ХБП 2-4 ст. | 3(4,8%)   | 29 (46,8%) | 25(40,3%)  | 5 (8,1%)   | -         |
| ХБП 5 ст.   | -         | 4 (11,1%)  | 14 (38,9%) | 12 (33,3%) | 6 (16,7%) |

обнаружен только при ХБП 2-4 ст. в 5 случаях (8,1%) и при ХБП 5 ст. — у 8 больных (22,2%) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, среди пациентов с ХБП и вторичной АГ, независимо от функционального состояния почек, преобладает “ригидный” вариант ДД ЛЖ. В то же время нормальные параметры транзитного кровотока регистрируются чаще у больных ХБП 1 ст. ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что “рестриктивная” модель нарушения ДФ ЛЖ имела место только у пациентов с ХБП 2-4 ст. и ХБП 5 ст.

Толерантность к физической нагрузке (ТФН) в определенной степени зависела от стадии ХБП (таблица 4).

У 12 пациентов (23,1%) с ХБП 1 ст. и 3 (4,8%) с ХБП 2-4 ст. признаки ХСН отсутствовали. В группе больных ХБП 1 ст. у 26 (50%) тяжесть ХСН соответствовала I функциональному классу (ФК) ХСН, у 14 (26,9%) — II ФК ХСН. При наличии ХБП 2-4 ст. у 29 пациентов (46,8%) зарегистрирована ХСН I ФК ХСН, у 25 (40,3%) — II ФК и только у 5 (8,1%) — III ФК ХСН. Следует отметить, что именно у этих 5 больных имел место самый тяжелый, “рестриктивный” вариант нарушения ДФ ЛЖ.

Признаки ХСН различной степени выраженности имели все больные с ХБП 5 ст., получающие заместительную терапию гемодиализом. Большинство пациентов с ХБП 5 ст. ( $n=14$ ; 38,9%) были отнесены ко II ФК ХСН. Снижение ТФН, соответствующее III ФК ХСН, выявлено у 12 пациентов (33,3%). ХСН I ФК имела место у 4 (11,1%), IV ФК — у 6 (16,7%). Нельзя не отметить, что именно у пациентов с IV ФК ХСН установлено снижение систолической функции миокарда ЛЖ ( $ФВ < 45\%$ ).

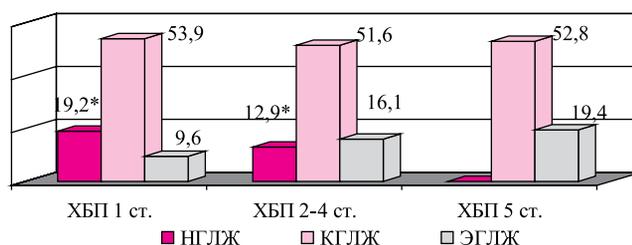
Следовательно, минимальные ограничения физической активности (ФА) зарегистрированы у большинства пациентов с ХБП 1 ст. По мере

прогрессирования почечной патологии и нарастания симптомов уремии чаще определялось снижение ТФН. Появление симптомов ХСН у больных с ХБП 5 ст. обусловлено не только нарушением ДФ, но и снижением систолической функции ЛЖ.

### Обсуждение

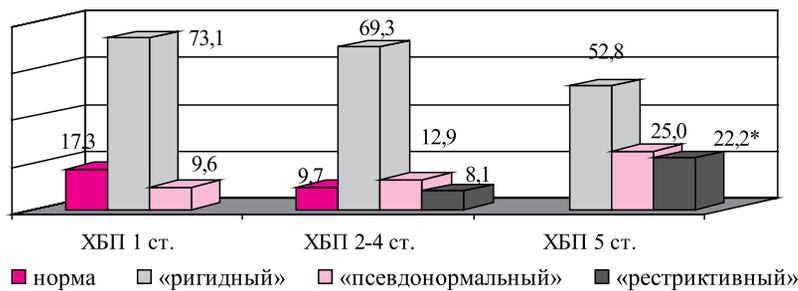
Ремоделирование миокарда ЛЖ лежит в основе возникновения и прогрессирования ХСН и значительно увеличивает риск внезапной смерти, угрожающих жизни аритмий. Доказано, что геометрическая перестройка миокарда, как косвенный маркер функциональных нарушений ЛЖ, встречается не только при патологии сердечно-сосудистой системы, но и при других соматических заболеваниях. В частности, ремоделирование миокарда на диализном этапе течения ХБП встречается в 70-95% случаев, а у 32% таких больных сочетается с дилатацией ЛЖ [14,15,18]. Основными патогенетическими факторами нарушений ДФ ЛЖ являются возрастные изменения структуры миокарда, увеличение постнагрузки на фоне повышенного АД, ишемия и гипертрофия кардиомиоцитов (КМЦ) [10,12]. Изучению факторов, способствующих прогрессированию диастолических нарушений и ХСН у больных с изолированной патологией почек с различной степенью утраты их функции, посвящено немало исследований. Однако данных о механизмах формирования структурно-функциональных расстройств ЛЖ у больных с ренальной и кардиальной патологией недостаточно.

По результатам настоящего исследования, среди пациентов с ХБП независимо от состояния азотовыделительной функции преобладающим типом ремоделирования являлась КГЛЖ.



Примечание: \* -  $p < 0,05$  в сравнении с пациентами с ХБП 5 ст.

Рис. 1 Основные типы изменения геометрии ЛЖ, выявленные в группах пациентов с различной тяжестью ХБП и вторичной АГ (в %).



Примечание: \* $p < 0,05$  в сравнении с пациентами с ХБП 1-4 ст.

Рис. 2 Частота выявления различных вариантов ДД ЛЖ при ХБП и вторичной АГ (%).

Развитие такой перестройки миокарда связывают с адаптацией сердца к гемодинамической перегрузке АД, что характеризуется гипертрофией КМЦ, ремоделированием сосудистого русла и фиброзом интерстиция [8].

Еще одной особенностью ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХБП и вторичной АГ являлась большая распространенность нормальной геометрии (НГ) ЛЖ у больных ХБП 1 и 2-4 ст. в сравнении с пациентами с ХБП 5 ст. В группе пациентов на гемодиализе, параметры НГ ЛЖ отсутствовали.

У диализного контингента больных чаще, чем в других группах диагностировали ЭГЛЖ. Согласно данным литературы, при увеличении преднагрузки ЛЖ, вследствие гипervолемии и гипернатриемии, анемии и функционирования артерио-венозной фистулы частота диагностики ЭГЛЖ может достигать 26% [12,17]. Вероятно, ухудшение параметров ремоделирования у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе, связано с повышением периферического сосудистого сопротивления (ПСС) за счет изменения жесткости крупных артерий, причинами которой могут являться уменьшение содержания эластических волокон и увеличение содержания коллагена в сосудистой стенке [11]. В генезе снижения артериальной податливости играют роль повышение концентрации эндотелина и гомоцистеина, ассоциированных с ХПН. Следствием этих процессов является повышение ПСС, ишемия миокарда, а наличие постоянной объемной перегрузки вследствие шунтового сброса по артерио-венозной фистуле увеличивает частоту формирования ЭГЛЖ [5,13]. Таким образом, по мере прогрессирования ХПН увеличивается частота диагностики наиболее неблагоприятных вариантов ремоделирования – КГЛЖ и ЭГЛЖ.

Анализ ЭхоКГ параметров ремоделирования продемонстрировал достоверное увеличение ТМЖП, ТЗС ЛЖ и КДР, а также ММ и ИММ ЛЖ по мере прогрессирования ХПН. Результаты исследования показали, что практически на любой стадии ХБП величина АД коррелирует с ТМЖП и ТЗС ЛЖ, что свидетельствует о значении АГ, как одного из ведущих патогенетических механизмов ремоделирования ЛЖ при ХПН.

Среди пациентов с ХБП и вторичной АГ преобладал ригидный вариант трансмитрального кровотока. Нормальные возрастные параметры ДФ ЛЖ зарегистрированы у минимального числа пациентов с ХБП 1 ст. и ХБП 2-4 ст. Все больные с ХБП 5 ст. имели нарушения трансмитрального кровотока. Необходимо отметить, что неблагоприятный рестриктивный вариант ДД ЛЖ установлен лишь у больных ХБП 2-4 ст. и ХБП 5 ст., получающих лечение гемодиализом. В то же время, диастолические нарушения по рестриктивному типу сочетались со снижением систолической функции ЛЖ только у пациентов с ХБП 5 ст., т.е., по мере прогрессирования ХПН ухудшались и функциональные характеристики ЛЖ.

Результаты исследования согласуются с мнением авторов, которые показали, что у 50-68% пациентов с начальными стадиями ХПН и у 80% больных, получающих гемодиализное лечение по поводу терминальной ХПН, имеет место ригидный тип ДД [7,17]. При этом частота систолической дисфункции у пациентов с ХПН колеблется от 20% до 65%. Формирование рестриктивного варианта ДД может быть обусловлено несколькими причинами. Во-первых, длительность лечения гемодиализом у этих пациентов больше в сравнении с другими больными этой группы. Доказано, что по мере увеличения сроков гемодиализной терапии закономерно увеличивается степень ГЛЖ и прогрессируют диастолические нарушения [5]. Во-вторых, миелотоксическая анемия, развивающаяся при терминальной ХПН, способствует гипоксии миокарда, что, как известно, служит стимулом для повышения активности фибробластов и увеличения продукции коллагенового матрикса. В-третьих, гиперпродукция паратиреоидного гормона нарастает по мере увеличения «диализного возраста» и способствует гиперплазии КМЦ, пролиферации фибробластов и прогрессированию интерстициального фиброза [6].

Ограничения ФА имели пациенты на любой стадии ХБП. Причем, по мере прогрессирования почечной патологии, структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ уменьшалась ТФН. При ХБП 1 ст. и ХБП 2-4 ст. симптомы ХСН были мини-

мальными и в большинстве случаев соответствовали I–II ФК ХСН, тогда как пациенты с ХБП 5 ст. имели значимые ограничения ФА, причиной которых являлось сочетание ДД и систолической дисфункций ЛЖ.

Таким образом, у пациентов с ХБП и вторичной АГ имеются выраженные структурно-функциональные изменения миокарда ЛЖ. Независимо от азотовыделительной функции почек преобладающим вариантом ремоделирования ЛЖ является КГЛЖ. В то же время прогрессирование ХПН ассоциировано с более выраженной ГЛЖ и снижением сократительной функции ЛЖ, а также увеличением частоты определения неблагоприятных вариантов ДД ЛЖ – псевдонормального и рестриктивного, а также снижением ТФН.

## Литература

1. АLEXIN M.H. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных с гипертонической болезнью. Тер архив 1996; 9: 23-6.
2. БАТЮШИН М.М. Антипова Н.В. Хроническая почечная недостаточность. Ростов-на-Дону 2007; 60 с.
3. БЕЛЕНКОВ Ю.Н. Роль нарушения систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности. Тер архив 1994; 66 (9): 3-7.
4. ДЯДЫК А.И. Багрий А.Э., Лебедь И.А. и др. Гипертрофия левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью. Кардиология 1997; 37 (2): 76-81.
5. ЕНЬКИНА Т.Н. Особенности течения сердечной недостаточности у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. Тер архив 2001; 6: 15-20.
6. ИЛЫН А.П., БОГОЯВЛЕНСКИЙ В.Ф., ГАЗИЗОВ Р.М. и др. Дисфункция миокарда у больных ХПН в возрасте старше 55 лет, находящихся на программном гемодиализе. Сообщение I. Особенности диастолической и систолической дисфункции гипертрофированного миокарда и влияние процедуры гемодиализа на показатели гемодинамики. Нефрол диал 2001; 3(3): 365-9.
7. ТЕРЕШЕНКО С.Н., ДЕМИДОВА И.В., АЛЕКСАНДРИЯ Л.Г. и др. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. Серд недостат 2001; 1(2): 61-5.
8. ТОМИЛИНА Н.А., ВОЛГИНА Г.В., БИКБОВ Б.Т. и др. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрол диал 2003; 5(1): 15-24.

## Выводы

ХБП с вторичной АГ сопровождаются формированием КГЛЖ, частота диагностики которой увеличивается по мере прогрессирования ХПН.

ЭГЛЖ в сочетании с неблагоприятными псевдонормальным и рестриктивным вариантами ДД с наибольшей частотой выявляются у диализного контингента больных.

Среди пациентов с ХБП 5 ст. ХСН обусловлена систолодиастолическими нарушениями; на консервативных стадиях ХБП развивается диастолическая ХСН.

Необходимо раннее, на додиализном этапе, интенсивное терапевтическое вмешательство у пациентов с ХБП для предупреждения прогрессирования ремоделирования миокарда ЛЖ и развития ХСН.

9. ФЕЙГЕНБАУМ Х. Эхокардиография: пер. с англ. под ред. В.В. Митькова. Москва: Видар 1999; 512 с.
10. ШЕСТАКОВА М.В. Нефропротекция: роль артериального давления в прогрессировании патологии почек. Зависит ли нефропротективный эффект от выбора ангиогипертензивного препарата? Тер архив 2001; 6: 64-7.
11. ШУТОВ А.М. Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. и др. Влияние артериальной податливости на геометрию левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. Клини мед 2001; 11: 36-9.
12. Bezante GP, Pontremdi R, Ravera M, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. Eur Heart J 1998; 19: 419.
13. Blacker J, Guerin A, Panner B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99: 2434-9.
14. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. 2004.
15. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Hemodialysis Adequacy. 2006 Updates.
16. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. 2002.
17. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. Kidney Int 1995; 47: 186-92.
18. Foley RN, Palfrey PS, Kent GM, et al. Long-term evolutions of of cardiomyopathy in dialysis patients. Kidney Int 1998; 54: 1720-5.

Поступила 21/01-2009

## Интеграция современной антигипертензивной терапии и обучения пациентов в реальной клинической практике с целью максимального снижения суммарного сердечно-сосудистого риска. Исследование НОКТЮРН-2

Р.Г. Оганов, Д.В. Небиеридзе\*, С.А. Шальнова, А.М. Калинина, А.С. Сафарян, А.Д. Деев

ФГУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии”. Москва, Россия

## Integrating modern antihypertensive therapy and patient education in real-world clinical practice: maximal reduction of total cardiovascular risk. NOCTURNE-2 Study

R.G. Oganov, D.V. Nebieridze\*, S.A. Shalnova, A.M. Kalinina, A.S. Safaryan, A.D. Deev

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

---

В многоцентровое, рандомизированное исследование с участием 350 терапевтов из 47 городов России были включены 1050 пациентов с неконтролируемой на предшествующей терапии артериальной гипертензией (АГ). Основная идея исследования – многофакторная коррекция для снижения суммарного сердечно-сосудистого риска, оцениваемого по шкале SCORE. В исследовании антигипертензивная терапия сочеталась с обучением пациентов по программе Школы здоровья, с целью влияния на сопутствующие факторы риска: дислипидемию, курение, избыточную массу тела. При этом была сформирована контрольная группа без обучения. Впервые в практике клинических исследований была использована электронная версия SCORE как мотивационная технология для оценки эффективности ее внедрения в клиническую практику с целью снижения суммарного риска.

**Ключевые слова:** многоцентровое, рандомизированное исследование, Нолипрел®, Нолипрел® форте, суммарный риск, электронная версия SCORE.

This multi-centre, randomised study included 47 Russian cities, 350 internists, and 1050 patients with uncontrolled treated arterial hypertension (AH). The study aimed at multiple risk factor correction, to reduce total cardiovascular risk level, assessed by the SCORE scale. Antihypertensive therapy was combined with educating education in Health Schools, targeting such risk factors as dyslipidemia, smoking, and overweight or obesity. The control group did not receive any educational intervention. For the first time, the electronic SCORE version was used in a clinical trial as a motivational tool to reduce total cardiovascular risk. The potential effectiveness of this instrument in clinical settings was evaluated.

**Key words:** Multi-centre, randomised study, Noliprel®, Noliprel® forte, total risk, electronic SCORE version.

---

Ситуация с артериальной гипертензией (АГ) в России характеризуется с одной стороны широкой распространенностью и высоким риском осложнений, а с другой низким уровнем адекватного контроля артериального давления (АД) [1]. Одним из основных условий эффективного лечения АГ и предупреждения

сердечно-сосудистых осложнений (ССО) является адекватный контроль артериального давления (АД), т. е. достижение его целевых уровней [2]. Несмотря на определенные успехи в лечении АГ, связанные с появлением современных антигипертензивных препаратов (АГП), в России по-прежнему ситуация

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: dvneberidze@gnicpm.ru

[Оганов Р.Г. – директор, Небиеридзе Д.В. (\*контактное лицо) – руководитель лаборатории коррекции метаболических нарушений, Шальнова С.А. – заместитель директора по научной работе, Калинина А.М. – руководитель отдела профилактики в первичном звене здравоохранения, Сафарян А.С. – с.н.с. лаборатории, Деев А.Д. – руководитель лаборатории биостатистики].

с адекватным контролем АД оставляет желать лучшего [3]. Такая ситуация обусловлена рядом причин. Одна из главных – преимущественное использование медикаментозной монотерапии, доминирующее в последние годы. Согласно новым Российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ повышение эффективности антигипертензивной терапии (АГТ) можно ожидать от перехода к комбинированной АГТ (КАГТ), позволяющей эффективно воздействовать на различные механизмы повышения АД [2]. КАГТ можно назначать в произвольном сочетании доз разных препаратов или с использованием лекарственных форм сочетаемых препаратов с фиксированными дозировками. Произвольные комбинации хотя и предоставляют значительно больше возможностей для маневра, в реальной практике их назначение приводит к затратам времени врача на подбор адекватных доз препаратов и их комбинаций; он может затянуться на несколько недель и даже месяцев. Частая смена дозы лекарственных препаратов и затраты времени на достижения целевых уровней АД могут стать для больных психологическим оправданием для прекращения лечения [4]. Известно, многие пациенты с АГ не предъявляют жалоб и не мотивированы на лечение. Особенно это актуально для пациентов с мягкой и умеренной АГ. Они, как известно, составляют большую часть больных АГ. Вместе с тем, на долю таких больных приходится наибольшее число сердечно-сосудистых катастроф и осложнений АГ [4]. В связи с этим важное значение приобретает стартовая КАГТ, которая позволит сравнительно быстро достичь адекватного контроля АД у большинства пациентов с АГ. Одной из самых эффективных комбинаций АГП, воздействующих на важнейшие механизмы повышения АД, является сочетание ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) с диуретиком (Д). В России, как показывает исследование Пифагор (Первое Исследование Фармакоэпидемиологии Артериальной Гипертензии Ограниченного Россий), эта комбинация является наиболее часто назначаемой врачами [5].

Вместе с тем для достижения максимального снижения риска ССО недостаточно только одной, пусть даже идеальной, медикаментозной терапии. Необходима коррекция сопутствующих факторов риска (ФР), таких как нарушения липидного обмена, избыточная масса тела (МТ), низкая физическая активность (НФА), курение, которые, как и повышенное АД увеличивают риск возникновения ССО. В этой связи следует отметить успешный опыт проведения образовательных школ в г. Иваново, г. Хабаровске, который свидетельствует, что удается достичь не только лучшего контроля АД, но и коррекции сопутствующих ФР [6].

В связи с вышеизложенным был спланирован многоцентровой проект НОКТЮРН (Оценка эффективности и безопасности Нолипрела и Коррекция сердечно-сосудистого риска благодаря обучению

пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией) с участием врачей первичного звена из различных регионов России. В проекте изучалась эффективность интегрирования современной АГТ с образовательными школами с целью коррекции сопутствующих ФР и достижения максимального снижения риска ССО.

В качестве медикаментозного лечения АГ была выбрана одна из самых эффективных фиксированных комбинаций – Нолипрел® (Лаборатории Сервье, Франция), состоящей из ИАПФ периндоприла и Диндапамида. Этот препарат доказал свою эффективность в крупномасштабных исследованиях, проведенных в России и за рубежом. Неслучайно именно Нолипрел® стал препаратом выбора в международном многоцентровом исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation), одной из главных задач которого является жесткий контроль АД у больных АГ с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [7].

В проекте НОКТЮРН применение фиксированной комбинации Нолипрела®/Нолипрела® форте в реальной клинической практике интегрировали с обучением пациентов по материалам Школы здоровья, утвержденной приказом Минздрава от 2.08.2002г и функционирующей в ФГУ ГНИЦПМ Росздрава. Курс обучения по программе “Школа здоровья” состоит из 6 занятий:

- что надо знать об АГ,
- что надо знать о здоровом питании,
- физическая активность и здоровье,
- курение и здоровье (факультативное занятие),
- стресс и здоровье,
- как повысить приверженность медикаментозному лечению.

Проект НОКТЮРН состоит из двух взаимосвязанных исследований.

В первом исследовании, которое носило открытый характер, 140 врачами из 14 регионов России были набраны 1195 пациентов в возрасте 30-65 лет с мягкой или умеренной АГ: систолическое АД (САД) 140-179 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) 90-109 мм рт.ст., не получавших постоянной АГТ. Исследование продолжалось 1 год. В результате лечения пациентов Нолипрелом® удалось добиться как адекватного контроля АД у большинства пациентов, так и коррекции сопутствующих ФР. Целевой уровень АД был достигнут у 76,2% больных. Средний уровень общего холестерина снизился с  $5,5 \pm 1,0$  ммоль/л до  $5,1 \pm 0,8$  ммоль/л после исследования ( $p < 0,001$ ). Индекс МТ (ИМТ) уменьшился с  $28,4 \pm 4,5$  до  $27,2 \pm 4,3$  ( $p < 0,001$ ). До начала программы у 65,5% пациентов отмечалась гиперхолестеринемия (ГХС), после окончания она была у 49,2% пациентов ( $p < 0,001$ ). Сократился процент пациентов с избыточной МТ с 79% до 70,2%. Курили 21,6% до начала исследования и 14,6% после его завершения ( $p < 0,001$ ). В целом

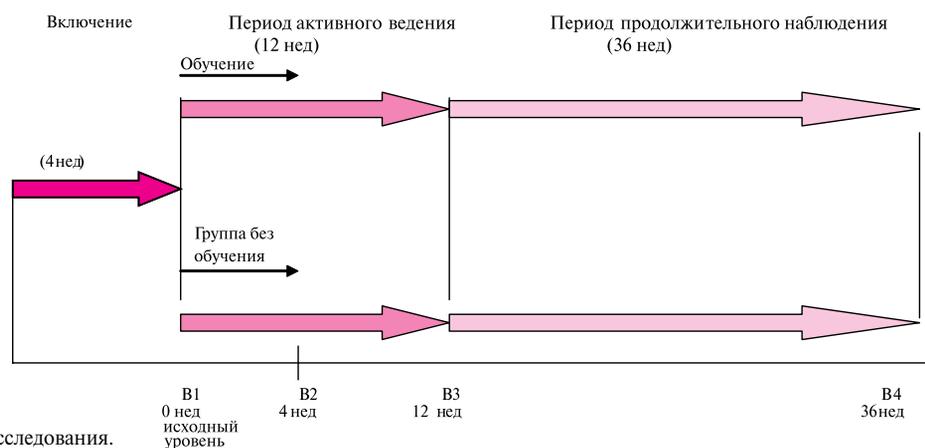


Рис. 1 Схема исследования.

отмечалось достоверное снижение среднего суммарного риска развития фатальных ССО:  $2,5 \pm 3,6\%$  до исследования и  $1,3 \pm 1,8\%$  при завершении программы ( $p < 0,001$ ). Таким образом, благодаря интегрированному подходу, включающему долговременную эффективную АГТ Нолипрелом® и обучение пациентов с целью коррекции ФР, удалось добиться существенного снижения суммарного риска.

Второе исследование НОКТЮРН-2 отличается от предыдущего рядом принципиальных моментов. Во-первых, это сравнительное исследование, где в качестве контрольной группы (ГК) выступали пациенты, не проходившие обучения в Школе по АГ. Это было сделано с целью объективной оценки вклада обучения в процесс снижения АД, контроля сопутствующих ФР. Во-вторых, в исследовании участвовали больные, у которых АД не контролировалось на фоне предшествующей терапии. И, в-третьих, в практике исследований впервые не только в России, но и в Европе, использовалась электронная версия SCORE (Systemic coronary risk evaluation) для изучения эффекта внедрения этой системы для повышения приверженности медикаментозному лечению АГ и эффективного контроля сопутствующих ФР. С этой целью была отобрана подвыборка из 100 пациентов с АГ, у которых эффективность использования системы будет сопоставлена с пациентами, как прошедшими обучение, так и не прошедшими его. Электронная версия SCORE призвана стать очень важной мотивационной технологией. Эта интерактивная система позволяет наглядно продемонстрировать больному его настоящий риск, дать рекомендации по здоровому образу жизни или медикаментозной коррекции АГ и нарушений липидного обмена; а также оценить эффект вмешательства. Такая наглядная компьютерная демонстрация должна повысить мотивацию и приверженность пациентов рекомендациям по здоровому образу жизни, медикаментозному лечению и снижению сердечно-сосудистого риска. Апробация этой системы в ГНИЦ ПМ показала, что с ее помощью удается повысить мотивацию пациентов к выполнению рекомендаций врача.

В исследовании НОКТЮРН-2 участвовали 350 терапевтов из 47 городов России. Каждый терапевт

включил в исследование 3 больных АГ высокого риска (по шкале SCORE  $> 5\%$ ). Всего в программу вошли 1050 пациентов. Из них 100 участвовали в исследовании с использованием электронной версии программы SCORE.

Каждый терапевт – участник программы в течение 4 недель на приеме приглашал в программу 3 больных АГ, не достигших целевых уровней АД на предшествующей терапии. Каждому пациенту в зависимости от величины АД назначали либо Нолипрел® (при  $140 < \text{САД} < 159$  мм рт.ст.) или Нолипрел® форте (при  $160 < \text{САД} < 180$  мм рт.ст.). Если пациент уже принимал ИАПФ, производилась замена препарата на Нолипрел® форте, о чем делалась отметка в карте индивидуального наблюдения. Если пациент принимал тиазидный/тиазидоподобный Д, также производилась его замена. Если пациент принимает и ИАПФ, и Д, ему сразу назначался Нолипрел® форте вместо указанных препаратов.

Каждый больной был обследован с целью выявления таких ФР, как ГХС ( $> 5,0$  ммоль/л), курение, повышенный ИМТ ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), повышенный уровень стресса (высокий и средний уровни, средний балл 1-3), а также определения риска развития фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение 10 лет. С этой целью была использована таблица риска, разработанная в рамках Европейского проекта SCORE, а у 100 пациентов использовалась электронная версия программы HEART SCORE.

Титрация доз препаратов происходила следующим образом:

Если пациенту на визите включения был назначен Нолипрел®, при недостижении целевых значений АД схема титрации доз была следующей:

- при недостижении целевых значений АД через 1 мес. на визите 2 пациента переводили на Нолипрел® форте
- при недостижении целевых значений АД через 3 мес. от начала программы на визите 3 пациенту назначали 2 таб./сут. Нолипрела® форте.

Если пациенту на визите включения был назначен Нолипрел® форте, при недостижении целевых значений АД схема титрации доз была следующей:

- при недостижении целевых значений АД через 1 мес. на визите 2 пациента переводили на Нолипрел® форте 2 таб./сут.
- при недостижении целевых значений АД через 3 мес. от начала программы на визите 3 пациенту можно было добавить еще один препарат в зависимости от клинической ситуации по усмотрению врача ( $\beta$ -адреноблокатор, антагонист кальция либо агонист имидазолиновых рецепторов), о чем делалась соответствующая отметка в карте.

Протоколом программы была предусмотрена центральная рандомизация пациентов на две группы.

I группа – основная (ОГ) – в дополнение к назначению Нолипрела® или Нолипрела® форте пациенты должны были пройти обучение по программе “Школа здоровья” в течение 5 нед от момента включения.

II группа – контрольная (ГК) – пациентам назначали Нолипрел® или Нолипрел® форте, обучение не проводилось.

В результате центральной рандомизации по городам во II группу (Нолипрел® без обучения) были включены города Ярославль, Иркутск, Краснодар, Тамбов, Ижевск, Екатеринбург, Омск, Мурманск и Казань.

Остальные города отнесены в ОГ (Нолипрел® + обучение). В этих городах после включения пациентов в программу каждый терапевт – участник ОГ в течение 5 нед обучал каждого включенного пациента по программе занятий Школы здоровья (материалы для занятий предоставлялись врачу вместе с материалами проекта) и делал соответствующие отметки в карте индивидуального наблюдения.

Программа состояла из периода включения (4 нед), периода активного ведения пациентов (3 мес.) и периода продолженного наблюдения (9 мес.) (рисунок 1). Период активного ведения пациентов включал не только лечение Нолипрелом®, но и одновременное обучение в течение 5 нед в ОГ.

В течение 3 мес., т. е. периода активного ведения, пациентам бесплатно предоставлялись упаковки Нолипрела®/Нолипрела® форте. Для последующего

лечения, в течение периода продолженного наблюдения, пациенты самостоятельно приобретали Нолипрел®/Нолипрел® форте.

Все пациенты, завершившие период продолженного наблюдения, посещали врача для оценки эффективности и приверженности лечению Нолипрелом® в течение этого периода. Повторно оценивались сопутствующие ФР, уровень ФА и риск возникновения в течение 10 лет фатальных ССЗ по шкале SCORE.

Основные задачи исследования НОКТЮРН-2:

Оценить эффективность интегрирования современной АГТ с образовательными школами с целью снижения суммарного сердечно-сосудистого риска.

Оценить вклад образовательных школ в снижение суммарного риска.

Проанализировать эффективность применения препарата Нолипрел® и Нолипрел® форте через 12 и 48 нед лечения у пациентов с неконтролируемой АГ на предшествующей терапии.

Критериями эффективности лечения являлись:

- нормализация АД (САД < 140 мм рт. ст., ДАД < 90 мм рт. ст.)
- снижение САД на  $\geq 20$  мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем
- снижение ДАД на  $\geq 10\%$  по сравнению с исходным уровнем.

Оценить динамику снижения риска развития фатальных ССЗ в течение 10 лет у пациентов с неконтролируемой АГ.

Оценить приверженность терапии Нолипрелом® и Нолипрелом® форте при завершении программы (через 1 год после начала лечения) у пациентов с неконтролируемой АГ, прошедших 5-недельный курс обучения.

Оценить вклад электронной версии SCORE в улучшение приверженности пациентов рекомендациям врачей и снижению суммарного сердечно-сосудистого риска.

В настоящее время исследование НОКТЮРН-2 завершено, данные анализируются и будут представлены в последующих публикациях.

## Литература

1. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: возможности практического здравоохранения. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 5-9.
2. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Второй пересмотр. Кардиоваск тер профил 2008; 3(3) ч.1: 105-20.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 4: 45-50.
4. Небиеридзе Д.В., Жуковский Г.С., Бритов А.Н. Мягкая артериальная гипертензия: гетерогенность и необходимость дифференцированной профилактики. Кардиология 1996; 3: 63-7.
5. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертензией в России. Качеств клин практ 2004; 1: 17-27.
6. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. Кардиоваск тер профил 2002; 1: 16-22.
7. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with Type 2 diabetes mellitus. J Hypertens 2001; 19: 21-8.

Поступила 11/06-2009

## Распространенность факторов, формирующих суммарный кардиоваскулярный риск среди медицинских работников первичного звена здравоохранения

Н.С. Карамнова\*, А.М. Калинина, Ц.А. Григорян, Н.В. Олейникова, В.А. Выгодин  
ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий». Москва, Россия

## Prevalence of total cardiovascular risk components among primary healthcare workers

N.S. Karamnova\*, A.M. Kalinina, Ts.A. Grigoryan, N.V. Oleynikova, V.A. Vygodin  
State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

**Цель.** Изучить распространенность факторов, формирующих суммарный сердечно-сосудистый риск (ССР) в коллективе медицинских работников первичного звена здравоохранения.

**Материалы и методы.** Проведено сплошное клинико-профилактическое обследование 348 врачей и среднего медицинского персонала 4 городских поликлиник г. Москвы. Отклик составил 87,2%. Средний возраст обследованных 46,9±11,3 лет: женщин – 46,9±11,3, мужчин – 47,6±11,1; 88,2% – женщины. Обследование включало анкетирование, антропометрию, измерение артериального давления (АД), определение холестерина и гликемии.

**Результаты.** Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди обследованных составила 44%, впервые выявленная АГ – 2%. Принимали антигипертензивные препараты 97,3% лиц с АГ, среди них достижение целевых уровней АД отмечено у 55,8%. Проводили самоконтроль АД 53,7% лиц с АГ. Частота курения составила 30,7%; среди мужчин – 56,1% и 27,4% среди женщин. Нормальную массу тела (МТ) имели только 37,6% обследованных, избыточную МТ – 41,1%, ожирение – 19,9% медицинских работников. Распространенность абдоминального ожирения составила 33,0%, частота гиперхолестеринемии – 69,3%, гипергликемии – 3,5%, ишемической болезни сердца – 14,8%. Очень высокий дополнительный ССР был выявлен в 14,9% случаях, высокий дополнительный риск – в 6,6%. Средний ССР имел место у 12,4% обследованных, средний дополнительный – у 6,0%. Самой многочисленной оказалась группа с низким дополнительным ССР – 44%.

**Заключение.** Результаты определения факторов риска с последующей стратификацией ССР позволили выполнить комплексную оценку состояния здоровья и выделить приоритетные группы для контроля с более углубленным превентивным вмешательством.

**Ключевые слова:** факторы риска, здоровье врачей, суммарный сердечно-сосудистый риск, здоровье медицинского работника.

**Aim.** To study the prevalence of total cardiovascular (CV) risk components among medical professionals working in primary healthcare.

**Material and methods.** The study included all doctors and nurses working in four Moscow City polyclinics (n=348; response rate 87,2%). The majority of the participants were women (88,2%); the mean age was 46,9±11,3 years (46,9±11,3 and 47,6±11,1 years in women and men, respectively). All participants underwent questionnaire survey, anthropometry, blood pressure (BP), cholesterol, and glucose level measurement.

**Results.** The prevalence of arterial hypertension (AH) in the study sample was 44% (2% for first-diagnosed AH). As many as 97,3% of AH patients took antihypertensive medications, with target BP levels achieved in 55,8%. However, BP was self-controlled by 53,7% of AH subjects only. The prevalence of smoking was 30,7% (56,1% in men, 27,4% in women). Only 37,6% had normal body weight, while 41,1% and 19,9% were overweight and obese, respectively. The prevalence of abdominal obesity was 33,0%, hypercholesterolemia – 69,3%, hyperglycaemia – 3,5%, and coronary heart disease – 14,8%. Very high total CV risk was registered in 14,9% of the participants, high risk – in 6,6%, moderate risk – in 12,4%, average risk – in 6,0%, and low risk – in 44%.

**Conclusion.** The results of risk factor assessment and total CV risk stratification provided a complex health evaluation among healthcare professionals, as well as identified target groups for further preventive intervention.

**Key words:** Risk factors, health of healthcare professionals, total cardiovascular risk.

Совершенствование профилактического направления при социально-значимых заболеваниях, к которым относятся сердечно-сосудистые (ССЗ), наряду с развитием первичной медицинской помощи является приоритетным в реализации национального проекта Правительства Российской Федерации “Здоровье”. Особенно это актуально для медицинских работников первичного звена здравоохранения, т. к. максимальная близость к населению и возможность использования индивидуального подхода, доверительный характер общения с пациентами делают их ответственными за развитие профилактики. Долгое время внимание уделялось больше изучению гигиенических аспектов трудовой деятельности [1-4], а не состоянию здоровья медицинских работников. О привлечении внимания общества и государства к проблеме состояния здоровья медицинских работников свидетельствует то, что врачи и средний медицинский персонал были выделены в целевую группу для дополнительной диспансеризации, направленной на раннее выявление и профилактику у них социально-значимых заболеваний [5].

Недавно были опубликованы первые результаты исследования здоровья российских врачей, инициированного Всероссийским научным обществом кардиологов [6]. Результаты этого исследования и более раннего с участием врачей г. Москвы продемонстрировали высокую частоту поведенческих факторов риска (ФР) среди опрошенных [6,7]. Сложно отрицать, что состояние здоровье самих медицинских работников и их личная настроенность на кардиопротективный образ жизни является одним из факторов формирования приверженности профилактике заболеваний и здоровому образу жизни среди пациентов. Именно поэтому во многих странах состоянию здоровья медицинских работников уделяется повышенное внимание, а результаты проспективных исследований, посвященных этой проблеме, публикуются в ведущих медицинских изданиях [8,9].

Все это объясняет повышенное внимание к вопросам сохранения и укрепления здоровья самих медицинских работников, оценки эпидемиологической ситуации с ФР, в первую очередь, в отношении социально-значимых заболеваний, к которым относятся ССЗ.

## Материал и методы

Проведены сплошные, клинико-профилактические обследование и анкетирование медицинских работников (врачей и среднего медицинского персонала) 4 городских поликлиник одного из округов г. Москвы с целью активного выявления лиц, имеющих ФР ССЗ.

Клиническое обследование включало: антропометрию – измерение роста в см с точностью до 0,5 см и массы тела (МТ) в кг с точностью до 0,2 кг, окружности талии (ОТ) в см, определение величины артериального давления (АД) по стандартной методике [10]. Классификация МТ проводилась по величине индекса МТ (ИМТ), представляющего

собой отношение массы (кг) к росту в квадрате ( $m^2$ ) [11,12]. За абдоминальное ожирение (АО) принимались показатели ОТ у мужчин  $> 102$  см, у женщин  $> 88$  см [10].

Лабораторное обследование заключалось в определении уровней общего холестерина крови (ОХС) и глюкозы в капиллярной крови при помощи экспресс-методики применения тест-полосок (фирмы “Roche”) на аппарате ACCUTREND GC (фирмы “Roche”). Уровни ОХС крови  $\geq 5,0$  ммоль/л и гликемии  $\geq 6,1$  ммоль/л расценивались как повышенные [10,13].

Артериальную гипертензию (АГ) диагностировали при АД – 140/90 мм рт.ст. при двукратном измерении или при АД  $< 140/90$  мм рт.ст. на фоне приема антигипертензивных препаратов (АГП) в течение не менее 2 последних нед. перед обследованием [10].

Статус “курения” устанавливался при выкуривании  $\geq 1$  сигареты в день и/или отказа от курения  $< 6$  мес. до момента проведения исследования. Для расчета степени суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) использовалась шкала стратификации риска согласно рекомендациям ВНОК 2008 [10].

Результаты анализировали, используя пакет прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., USA) с применением стандартных показателей вариационной статистики [14]. Для “количественных” показателей были рассчитаны средние значения, среднеквадратические отклонения и стандартные ошибки среднего значения. Для показателей, измеряемых по ранговой шкале, определяли частоту выявления показателя в процентах. При анализе различий рассчитывали значения t-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Обследованы 348 медицинских работников, основную часть составили женщины (88,2%). Отклик – 87,2%. Средний возраст обследованных  $46,9 \pm 11,3$  лет: у женщин –  $46,9 \pm 11,3$ , у мужчин –  $47,6 \pm 11,1$ . Особенности гендерной структуры обследованных были учтены при выполнении анализа. Медицинские работники были представлены следующими группами: средний медицинский персонал (медицинские сестры и фельдшера) – 54,0%, врачи-специалисты разного профиля – 29,0%, участковые терапевты – 14,1% и сотрудники администрации поликлиник – 2,9%. Участковые терапевты были достоверно старше – средний возраст  $51,9 \pm 10,1$  лет, врачей-специалистов –  $48,2 \pm 11,5$ , и среднего медицинского персонала –  $44,6 \pm 11,1$  ( $p < 0,05$ ). Средняя продолжительность рабочего дня медицинских работников по данным опроса составила  $7,5 \pm 0,9$  ч. Средняя длительность трудового стажа –  $19,9 \pm 11,5$  лет, половина (49,1%) респондентов имела стаж работы  $\geq 20$  лет.

Среди медицинских работников только у 13,2% обследованных отсутствовали ФР ССЗ, 42,8% имели различные ФР ССЗ без АГ и 44,0% – АГ в сочетании с другими ФР ССЗ.

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди медицинских работников составила 14,8%. Все лица с ИБС были осведомлены о своем заболевании и принимали медикаментозное лечение, в т.ч. статины.

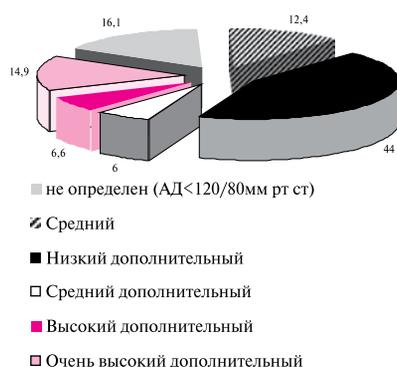


Рис. 1 Стратификация ССР у обследованных медицинских работников (%).

**АГ.** Распространенность АГ среди обследованных составила 44%, впервые выявленная АГ – 2%. Полученные данные оказались выше результатов в сходных исследованиях среди врачей-женщин (30,3%), однако эти различия могут быть объяснены разными методами регистрации АД – в настоящем исследовании проводилось стандартное измерение АД, в цитируемой работе – опросным методом [6]. Результаты других исследований, полученные при профилактических обследованиях и опубликованные в литературе, демонстрируют более сходные показатели с результатами настоящего исследования. Распространенность АГ по результатам национальной представительной выборки среди женщин с высшим образованием других профессий составляет 38,0% [15] и 36,6% среди женщин-педагогов, проживающих в том же районе г. Москвы [16].

Принимали АГП 97,3% лиц с АГ, среди них достигли целевых значений АД 55,8%. Самоконтроль АД использовала только половина лиц с АГ (53,7%). Показатели эффективного контроля АГ среди обследованных были выше, чем в популяции женщин с высшим образованием (30,7%) по результатам эпидемиологического мониторинга АГ [17], и в работе по изучению здоровья российских врачей, где эффективность контроля АД отмечена у 39,4% женщин-врачей, лечившихся АГП [8]. В настоящем исследовании эффективность контроля АГ оказалась ниже по сравнению с показателями, полученными при обследовании медицинских работников Новосибирской муниципальной больницы, где прием АГП составил 89,5%, а эффективность контроля АД была более высокой – 60,0% среди врачей и 47% – среди среднего медицинского персонала [18].

По результатам обследования распространенность АГ была выше среди участковых терапевтов – 61,2% по сравнению с врачами-специалистами – 36,6% и средним медицинским персоналом – 43,6% ( $p < 0,001$ ). Эти тенденции можно объяснить возрастными различиями; участковые терапевты были достоверно старше ( $p < 0,05$ ).

**Курение.** Частота курения по результатам опроса среди медицинских работников составила 30,7%: среди мужчин – 56,1% и 27,4% среди женщин. Эти

данные совпадают с результатами, полученными в ходе проведения исследования в “ГНИЦ ПМ” по изучению распространенности курения среди врачей г. Москвы, где было отмечено, что курят 50,3% врачей-мужчин и 26,5% врачей-женщин [7]. Более редкая привычка табакокурения продемонстрирована в исследовании по изучению здоровья российских врачей, где частота курения среди мужчин составила 36,7% и 10,6% среди женщин [6]. Частота курения среди женщин-врачей, наблюдаемая в настоящем исследовании, была выше в 2,5 раза по сравнению с показателями распространенности курения среди женщин с высшим образованием по данным национальной выборки (10,8%); среди мужчин аналогичный показатель был практически идентичным (47,8%) [15]. Печально отмечать, что ситуация по частоте курения среди медицинских работников, в частности врачей, не изменилась с 2000 г, когда были получены результаты цитируемого исследования при анкетировании врачей г. Москвы до 2008 г [7].

Самая высокая распространенность курения зарегистрирована среди участковых врачей – 40,8%, по сравнению с врачами-специалистами (25,7%) и средним медицинским персоналом (30,9%) ( $p < 0,05$ ). У врачей-женщин США по результатам исследования женского здоровья этот показатель был в 15 раз меньше: курили 2,2% врачей-женщин общей практики и 3,8% врачей других специальностей [19]. Аналогичные результаты получены в Финляндии, где частота курения среди врачей-женщин составляет 3%, такой же показатель курения отмечен у 4,2% врачей и 3,3% среднего медицинского персонала Новосибирской муниципальной больницы [20].

По результатам настоящего исследования курили в прошлом 6,9% медицинских работников, 61,8% никогда не курили. Среди причин отказа от курения названа одна – возникновение проблем, связанных с ухудшением здоровья, что послужило поводом для самостоятельного отказа от табакокурения.

Нормальную МТ имели только 37,6% обследованных, избыточную МТ – 41,1%, ожирение – 19,9% медицинских работников. Таким образом, избыточную МТ и ожирение имели больше половины медицинских работников – 61,0%.

При сравнении с аналогичными данными, необходимо отметить, что частота ожирения, установленная в настоящем исследовании среди врачей-женщин, сходна с таковой в Российской национальной выборке женщин с высшим образованием – 19,9% vs 18,5% [15], как и для женщин в исследовании здоровья российских врачей – 20,5% [6].

Частота избыточной МТ (ИМТ 25–29 кг/м<sup>2</sup>) среди участковых терапевтов составила 42,9%, среди врачей-специалистов – 36,6%, среди среднего медицинского персонала – 38,8%. Несмотря на то, что сотрудники среднего звена были самыми молодыми, частота ожирения (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) среди них была самой высокой (22,9%). Среди участковых терапевтов частота ожире-

ния составила 18,3%, а врачей-специалистов – 14,9%. Врачи-специалисты имели достоверно меньший ИМТ ( $25,7 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>), чем участковые терапевты и средний медицинский персонал, среди которых средний показатель ИМТ был аналогичным, несмотря на различия в возрасте –  $26,7 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ).

**АО.** Распространенность АО среди всех обследованных составила 33,0%. Самая высокая частота АО отмечена у среднего медицинского персонала – 38,3%; а меньшая – среди врачей-специалистов – 25,7% ( $p < 0,05$ ). Распространенность АО среди участковых терапевтов – 34,5%. Таким образом, каждый медицинский работник с ожирением (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) и почти каждый третий обследованный с избыточной МТ ( $25,7 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>) имели АО. Сходные соотношения распространенности АО и избыточной МТ были определены при клинико-эпидемиологическом обследовании женщин-педагогов с высшим образованием [16]. Однако случаи АО в настоящем исследовании значительно превосходили аналогичные показатели, полученные при обследовании медицинских работников муниципальной больницы г. Новосибирска, где частота АО составила 15,2% среди врачей и 14,2% – среди среднего медицинского персонала [14]. Следует отметить, что в этом цитируемом исследовании не представлены данные о величине МТ у обследованных, и поэтому не представляется возможным провести более полное сравнение результатов [18].

Распространенность ГХС среди медицинских работников оказалась очень высокой – 69,3%, при этом частота ГХС (79,6%) среди участковых терапевтов была достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Врачи узких специальностей имели наименьшую распространенность ГХС – 61,4%, а средний медицинский персонал – 67,0%. Эти тенденции можно объяснить возрастными различиями сравниваемых групп. Часть медицинских работников с ГХС (39,2%) принимала статины, однако, ни у одного человека ОХС не достиг целевых уровней.

**Гипергликемия.** Частота гипергликемии среди всех медицинских работников составила 3,5%, среди участковых терапевтов – 4,1%, врачей-специалистов – 4,0% и среднего медицинского персонала – 0,5%. Случаи гипергликемии зарегистрированы только у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД-2); все лица с СД были информированы о наличии у них этого заболевания.

**Сочетание ФР.** Изолированное АО встречалось только у 2,8% ( $n=10$ ) обследованных, в остальных случаях отмечено сочетание АО с другими алиментарно-зависимыми ФР: АГ, гипергликемия и ГХС. 8,6% медицинских работников имели сочетание АО+1 ФР, комбинация АО+2 ФР встречалась втрое чаще (25,3%), у 3,2% – было установлено сочетание АО с АГ, ГХС и гипергликемией. В целом, распространенность кластера АО+2 ФР среди медицинских работников достигла 28,5%, и, следовательно, эта часть обследо-

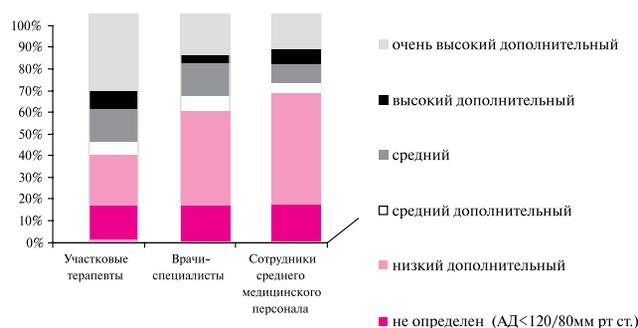


Рис. 2 Стратификация ССР в отдельных группах медицинских работников (%).

ванных имела прогностически опасное сочетание ФР, формирующих дополнительный кардиометаболический риск.

Самые высокие показатели кластера кардиометаболических ФР определены у участковых терапевтов – 49,0%; комбинацию АО+2 ФР имели 36,7% обследованных, а АО+3 ФР – 8,2%. Среди участковых терапевтов отмечено самое меньшее число лиц без АО (51,0%), и отсутствовали случаи изолированного АО. Среди врачей-специалистов и среднего медицинского персонала АО+2 ФР имел почти каждый пятый – 20,8% и 23,9% соответственно, а АО+3 ФР – 3,0% и 2,1%, соответственно.

**Стратификация ССР.** Определение ФР у медицинских работников в ходе скринирующего исследования для большинства обследованных не являлось неожиданностью, и, безусловно, большинство из них были осведомлены о наличии у них ФР ССЗ. Однако большая часть обследованных недооценивала сочетанного действия этих ФР. Определение степени ССР с последующим прогнозом состояния их здоровья воспринималось медицинскими работниками как ситуация, требующая осознанного решения о контроле за своим здоровьем и являющаяся серьезным стимулом к реальной коррекции ФР. Система стратификации ССР позволяла сформировать объем медицинской потребности в превентивных мероприятиях для данного коллектива, а также выделить приоритетную группу высокого и очень высокого ССР для более углубленного вмешательства и обследования. На рисунке 1 представлено распределение обследованных по степеням ССР.

Очень высокий дополнительный риск был выявлен в 14,9% случаях, высокий дополнительный риск – в 6,6%. Средний риск определен у 12,4% обследованных, средний дополнительный риск только у 6,0%. Самой многочисленной оказалась группа с низким дополнительным риском – 44%; у 16,1% лиц без ФР или с уровнем АД, не входящем в стратификационную таблицу, ССР определен не был.

На рисунке 2 представлена стратификация ССР у отдельных профессиональных групп медицинских работников. Участковые терапевты по сравнению с другими профессиональными группами имели наиболее высокие уровни риска, что можно объяснить

возрастными различиями этих групп. Среди них были обнаружены самая высокая частота АГ, избыточной МТ, ГХС, курения и низкий процент эффективного контроля АГ. Почти половина (42,9%) участковых терапевтов были отнесены в группу высокого и очень высокого ССР. Среди врачей-специалистов и среднего медицинского персонала аналогичный показатель был достоверно в 2 раза ниже – 17,9% и 19,6%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Число лиц низкого риска среди участковых терапевтов оказалось самым малочисленным 28,2% vs 41,2% у врачей-специалистов и 50,0% – среди среднего медицинского персонала.

Таким образом, анализ результатов клинико-профилактического обследования медицинских работников позволил сделать следующие выводы:

Несмотря на высокую информированность о профилактической направленности в рамках получения профессионального образования, медицинские работники имели практически идентичную частоту ФР ССЗ, что и в популяции лица с высшим образова-

нием, при этом частота курения среди женщин с медицинским образованием превышала аналогичный показатель у женщин с высшим образовательным статусом в популяции в ~ 2,5 раза.

Прием АГП и случаи достижения целевых уровней АД среди медицинских работников с АГ были значительно выше, чем в популяции. Однако контроль АГ ограничивался только приемом медикаментозных средств; стремление к достижению целевого уровня АД было недостаточно ориентировано на снижение суммарного ССР.

Медицинские работники, контролируя состояние своего здоровья, полагались преимущественно на медикаментозные средства, не уделяя достаточного внимания модификации ФР, связанных с образом жизни.

Все это повышает внимание к данной проблеме и расширению образовательных программ по профилактической медицине для работников первичного звена здравоохранения.

## Литература

1. Храпунова И.А. Санитарно-эпидемиологический надзор за внутрибольничными инфекциями медицинского персонала. Автореф дис докт мед наук. Москва 2004.
2. Храпунова И.А. Состояние внутрибольничной инфекционной заболеваемости медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях Москвы. Эпидем инфек бол 2002; 2: 20-3.
3. Ковалева Е.П. Профилактика внутрибольничных инфекций у медицинского персонала. Эпид инфек бол 2000; 5: 17-20.
4. Измеров Н.Ф. Здоровье трудоспособного населения России. Мед труда пром экол 2005; 11: 3-9.
5. Приказ МЗ и СР РФ от 22. 03.06 № 188 “О порядке и объеме проведения дополнительной диспансеризации граждан, работающих в государственных и муниципальных учреждениях сферы образования, здравоохранения, социальной защиты, культуры, физической культуры и спорта и в научно-исследовательских учреждениях”.
6. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д., Кукушкин С.К. Здоровье российских врачей. Клинико-эпидемиологический анализ. Кардиоваск тер проф 2008; 6: 28-32.
7. Александров А.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Врач, исцелись сам: распространенность курения среди врачей г. Москвы. Вопр наркол 2001; 3: 67-71.
8. Djousse L, Gaziano JM. Alcohol consumption and risk of heart failure in the Physicians, Health Study I. Circulation 2007; 115: 34-9.
9. Frank E. The Women Physicians, Health Study: background, objectives and methods. J Am Med Women Assoc 1995; 50 (2): 64-6.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваск тер проф 2008; 7(6), приложение 2.
11. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report on a WHO Consultation on Obesity, Geneva, 1998.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute/National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. 8The evidence report. Bethesda: National Institutes of Health, 1998:1-228.
13. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваск тер проф 2007; 6(6), приложение 2.
14. SAS/STAT User's Guide, Version 6, Fourth Edition, Vol.1 & 2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 1990.
15. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России. Автореф дисс докт мед наук. Москва 1999.
16. Олейникова Н.В. Многофакторная профилактика артериальной гипертензии в коллективе педагогов средних общеобразовательных школ. Автореф дисс канд мед наук. Москва 2005.
17. Шальнова С.А., Баланова Ю.Ф., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия. Распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. РКЖ 2006; 4: 45-50.
18. Гичева И. М., Д. К. Зейналова, К. Ю. Николаев и др. Оценка состояния здоровья медицинских работников, их знаний и мотивации в области первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях муниципальной больницы Новосибирска. Проф заб укреп здор 2006; 5: 42-6.
19. Frank E, Rothenberg R, Lewis C, et al. Correlates of Physicians, Prevention-Related Practices Finding From the Women Physicians, Health Study. Arch Fam Med 2009; 9: 359-67.
20. Touyr S, Rasanen K, Kijala S, et al. Self-reported Health, Illness and Self-care among Finnish Physicians. A National Survey. Arch Fam Med 2000; 9: 1079-85.

Поступила 05/08-2009

## Основные принципы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (уроки прошлого) Посвящается памяти академика М.М. Миррахимова

Р.Б. Кыдыралиева, Р.К. Урумбаев

Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Бишкек, Кыргызская Республика

### Main principles of cardiovascular prevention: lessons from the past (in memoriam of Academician M.M. Mirrakhimov)

R.B. Kydyralieva, R.K. Urumbaev

Academician M. Mirrakhimov National Centre of Cardiology and Therapy, Ministry of Health, Kyrgyz Republic. Bishkek, Kyrgyz Republic

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Кыргызской Республике имеет первостепенное значение на протяжении многих лет. В 50-60-х годах прошлого века эти заболевания, как и сегодня, занимали первое место среди причин инвалидизации и смертности населения. В 1959г М.М.Миррахимов с сотрудниками указал на высокую распространенность коронарной болезни сердца (КБС), в т.ч. острого инфаркта миокарда (ОИМ), среди жителей г. Фрунзе, определив, что смертность от КБС на 100 тыс. человек составляла 160,0, а от ОИМ > 28,0 случаев. Тогда же в 1960г вышла первая книга М.М.Миррахимова о мерах профилактики заболеваний сердца – “Предупреждение заболеваний сердечно-сосудистой системы”.

Изучая проблему распространения ССЗ и прогнозируя большой размах заболеваемости и смертности от этих болезней в республике в будущем и в связи с этим большие людские потери, М.М. Миррахимов одним из первых в СССР бьет тревогу, поднимая вопрос о необходимости создания в масштабах республики специализированной кардиологической службы. По его инициативе в 1963г при республиканской клинической больнице открывается кардиологическое отделение на 60 коек с палатой интенсивной терапии. Стало возможным поэтапное лечение больных ОИМ, улучшилась диагностика различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС).

По мнению М.М.Миррахимова организация борьбы с ССЗ в республике должна включать 3 важных этапа. Первый из них – собственно организация кардиологической службы. В те годы кардиологическая служба республики состояла из открытого в 1977г Киргизского научно-исследовательского института кардиологии (КНИИК), который помимо научных исследований осуществлял организационно-методическое руководство лечебными учреждениями республики кардиологического профиля,

подготовку высокоспециализированных кадров кардиологов. Во главе с КНИИК была организована сеть учреждений кардиологического профиля: кардиокabinеты, кардиологические отделения, кардиобригады скорой помощи. В 1979г при КНИИК был создан дистанционно-диагностический центр, в котором круглосуточно принимали электрокардиограммы (ЭКГ) по телефонным каналам связи из 50 лечебных учреждений республики, в т.ч. и от линейных бригад скорой помощи столицы республики. Благодаря работе этого центра заметно улучшилась ранняя диагностика ОИМ и других форм кардиальной патологии, в 4-6 раз сократились сроки госпитализации urgentных больных.

Вторым направлением деятельности кардиологической службы М.М.Миррахимов считал организацию лечебно-профилактического процесса на современной научной базе в кардиологических учреждениях республики. М.М.Миррахимову удалось внедрить в практику здравоохранения республики метод поэтапного лечения больных ОИМ, начиная с догоспитального этапа и кончая санаторно-курортным. Все реанимационные мероприятия проводили врачи кардиологических бригад скорой помощи, обученные на базе кафедры факультетской терапии медицинского ВУЗа. По показаниям использовали системные тромболитики: впервые в мире разработанный группой российских ученых под руководством Е.И.Чазова иммобилизованный тромболитик – стрептодеказу. Санаторный этап восстановительного лечения больных проходил в среднегорном кардиологическом санатории “Кыргызстан”, расположенном на высоте 1600 м над уровнем моря (с. Малиновка). Здесь использовались современные по тем временам методы реабилитации больных ОИМ. В результате у пациентов уменьшались признаки коронарной недостаточности, повышалась толерантность к дозированной физической нагрузке (94,5% больных).

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: nccim@nccim.elcat.kg  
Тел. (312) 62-56-91; 66-23-18  
Факс: (312) 66-03-87

[Кыдыралиева Р.Б. (\*контактное лицо) – ученый секретарь, Урумбаев Р.К. - врач-кардиолог].

Дальнейшие мероприятия по физической, медикаментозной и психической реабилитации продолжались в городских поликлиниках. Все эти мероприятия способствовали значительному снижению летальности от ОИМ. По сравнению с 1971г в 1982г в г. Фрунзе она была снижена в 2 раза, а в КНИИК – в 3 раза. К активной трудовой деятельности спустя 3-4 мес от начала заболевания возвращались ~ 80% больных.

Чрезвычайно важное место в борьбе с ССЗ отводилось рациональной организации работы амбулаторно-поликлинической сети. Возросла роль участкового врача-терапевта; кардиолог поликлиники выполнял консультативно-диагностическую функцию в закрепленном за ним районе, способствовал повышению уровня квалификации участковых врачей поликлиники в области кардиологии, поддерживал качество специализированной помощи населению на должном уровне, организовывал профилактическую работу.

Третьим важным этапом развития кардиологической помощи населению, по мнению М.М.Миррахимова являлась эффективная организация первичной профилактики ССЗ. В этой связи в рамках программы ВОЗ КНИИК проводились широкомасштабные исследования по многофакторной профилактике ИБС, мозгового инсульта и гипертонической болезни (ГБ) с использованием стандартизованных методов обследования и унифицированной оценки проводимых мероприятий. В соответствии с программой на территории 3 городских поликлиник г. Фрунзе были обследованы ~ 6 тыс. мужчин в возрасте 40-59 лет. Результаты исследований свидетельствовали о довольно высокой распространенности ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов риска (ФР) ее возникновения. Частота ИБС тогда составила 13,2%, артериальной гипертонии (АГ) – 25,6%, гиперхолестеринемии (ГХС) – 20%, курения – 48%. Уже в первые 2 года реализации программы многофакторной профилактики в г. Фрунзе были получены обнадеживающие результаты. В группе активной профилактики (n=2533), в которой научные сотрудники КНИИК, активно взаимодействуя с участковыми врачами, проводили мероприятия по первичной и вторичной профилактике ИБС, уже через год средний уровень систолического артериального давления (САД) снизился со 140,3 мм рт.ст. до 137,2 мм рт.ст., диастолического АД (ДАД) с 88,2 мм рт.ст. до 85,4 мм рт.ст. Количество выкуриваемых за день сигарет уменьшилось с 20,5 до 16,4. В группе сравнения (n=3250) средний уровень ДАД повысился с 85,9 мм рт.ст. до 86,6 мм рт.ст., количество выкуриваемых сигарет осталось без изменения; отмечены были умеренное снижение среднего уровня САД со 136,7 мм рт.ст. до 135,5 мм рт.ст. и рост уровня холестерина сыворотки крови в среднем с 244 мг/дл при первичном скрининге до 261 мг/дл при годичном скрининге. Полученные данные показали, что профилактические мероприятия позволяют понизить уровень ФР ИБС.

На основе комплексной программы по многофакторной профилактике ИБС и ОИМ среди жителей г. Фрунзе была создана единая целевая интегрированная

программа по профилактике и контролю основных неинфекционных заболеваний (НИЗ) в республике, включая онкологические и бронхолегочные болезни. Конечная цель этой программы – улучшить здоровье всего населения и снизить заболеваемость, инвалидность и смертность от НИЗ.

Одной из стратегически важных задач программы являлось обучение население навыкам гигиены здорового образа жизни. Почтовый опрос, проведенный среди репрезентативной выборки из 3670 жителей обоого пола в возрасте 20-60 лет, показал, что 31,4% опрошенных находились в неведении о возможности предупреждения ССЗ, 40,4% не знали уровня своего АД, а 28,1% ни разу его не измеряли за последние 6 мес. Значительная часть опрошенных лиц (47,1%) ни разу не читала или не слушала информацию санитарно-просветительного характера.

Таким образом, вопросы санитарного воспитания населения требовали к себе большого внимания. В этом деле важное место, по мнению М.М.Миррахимова, должны занимать средства массовой информации (телевидение, радио, пресса), спорткомитеты, школы, высшие учебные заведения, представители министерств пищевой промышленности, торговли, медицинские учреждения и др.

Вторым стратегически важным направлением интегрированной программы по предупреждению и контролю основных НИЗ академик М.М.Миррахимов считал переориентацию медицинских работников в плане усиления деятельности профилактической направленности. Результаты опроса показали, что только 39% врачей проводили беседы с пациентами о профилактике ССЗ. Оценка уровня знаний 400 врачей г. Фрунзе с помощью почтового опросника свидетельствовала, что 4,75% опрошенных не знали о возможности их предупреждения. В связи с этим М.М.Миррахимов ставил перед службой здравоохранения большие задачи в плане санитарного просвещения населения и медицинских работников. Чтобы поднять знания участковых и цеховых врачей в области кардиологии, еще в 1978г при КНИИ был организован учебный цикл по клинической кардиологии при факультете усовершенствования медицинского института.

Объединение усилий медицинских работников, общественных организаций, социального обеспечения и представителей других отраслей, разумное отношение населения к своему здоровью и его укреплению являются важными условиями неуклонного снижения заболеваемости, смертности и инвалидности при ССЗ. Сегодня, когда в Кыргызстане вновь отмечается тревожная статистика по смертности, заболеваемости и инвалидизации населения республики в результате ССЗ, предложенные академиком М.М.Миррахимовым в начале 80-х годов прошлого века принципы профилактики, доказавшие свою эффективность и состоятельность, вновь приобретают актуальность. Уроки прошлого могут послужить отличной базой для формирования современной стратегии борьбы с ССЗ и их осложнениями в Кыргызской Республике.

Поступила 16/01-2009

## Методы оценки функционального состояния почек при артериальной гипертензии: клиническое значение и практическое применение

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская\*, С.В. Виллевальде

Российский университет дружбы народов. Москва, Россия

## Methods of renal function assessment in arterial hypertension: the clinical value and practical implementation

Zh.D. Kobalava, Yu.V. Kotovskaya\*, S.V. Villewalde

Russian University of People's Friendship. Moscow, Russia

---

Обзор литературы посвящен проблеме современных методов выявления доклинического поражения почек. Широкая распространенность нарушений функции почек при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), их роль в стратификации риска развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, возможность предотвращения осложнений соответствующими терапевтическими вмешательствами делают актуальным поиск методов, позволяющих выявить нарушение функции почек на доклинических стадиях. Повышение креатинина сыворотки, снижение клиренса креатинина или расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурия обладают независимым прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. У всех пациентов с артериальной гипертензией необходимо оценивать СКФ и определять экскрецию белка с мочой. Актуален поиск нефропротективных стратегий, направленных на замедление прогрессирования протеинурии и снижение СКФ.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия, нефропротекция

This literature review is focused on the modern diagnostic methods in pre-clinical renal pathology. The wide prevalence of renal dysfunction in cardiovascular disease (CVD), its role in the stratification of cardiovascular and renal complication risk, and the potential for medical prevention of these complications justify the search for the methods diagnosing pre-clinical renal pathology. Increased serum creatinine, reduced creatinine clearance or estimated glomerular filtration rate (GFR), and microalbuminuria are independent predictors of cardiovascular morbidity and mortality. In all patients with arterial hypertension, estimated GFR and urinary albumin excretion should be assessed. Nephroprotective strategies, delaying progression of proteinuria and GFR reduction, should be identified.

**Key words:** Cardiovascular risk, glomerular filtration rate, microalbuminuria, nephroprotection.

---

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД). При этом поражение почек может быть как причиной, так и следствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Проблема поражения почек при ССЗ известна давно. В России она была предметом исследования в клиниках Тареева Е.М., Мухина Н.А., Моисеева В.С. На ранних этапах изучения проблемы доминировало представление о поражении почек как позднем и редком осложнении АГ, поскольку внимание было сосредоточено на гиперто-

ническом нефросклерозе. К настоящему времени создана достаточная доказательная база того, что поражение почек часто встречается при АГ и развивается одновременно с поражением других органов-мишеней, сформировалась концепция кардиоренального синдрома или кардиоренальных взаимоотношений [1-4]. Подобная эволюция взглядов связана со смещением акцента на ранние нарушения функционального состояния почек, т. к. стала очевидной их связь с ухудшением исходов [5-8]. Сказанное выше определяет важность оценки функционального состояния почек у больных с различ-

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: Kotovskaya@bk.ru  
тел.: 8 (926) 214-02-33

[Кобалава Ж.Д. – заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Котовская Ю.В. (\*контактное лицо) – профессор кафедры, Виллевальде С.В. – доцент кафедры].

ными ССЗ как с целью стратификации по риску, так и для оценки эффективности лечения, и стало обоснованием создания первых российских рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России “Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска” [9].

### **Эволюция оценки функционального состояния почек в современных рекомендациях по АГ**

Пересмотр международных и российских рекомендаций по АГ в 2007-2008 гг. ознаменовался существенным повышением значения характеристик функции почек для стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и снижением ряда пороговых значений, свидетельствующих о почечной дисфункции [10, 11]. По сравнению с предыдущими версиями снижены значения креатинина (Кр) сыворотки, позволяющие рассматривать изменения почечной функции как признак поражения органа-мишени (ПОМ) до 1,3-1,5 мг/дл (115-133 мкмоль/л) у мужчин и 1,2-1,4 мг/дл (107-124 мкмоль/л) у женщин. Наличие микроальбуминурии (МАУ) – 30-300 мг/сут.; отношение альбумин/Кр (Ал/Кр) в моче у мужчин  $\geq 22$  мг/г (2,5 мг/ммоль), у женщин  $\geq 31$  мг/г (3,5 мг/ммоль) также классифицируется как ПОМ. Ассоциированными клиническими состояниями являются диабетическая нефропатия, почечная недостаточность (сывороточный Кр  $> 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) для мужчин и  $> 1,4$  мг/дл (124 мкмоль/л) для женщин), протеинурия ( $> 300$  мг/сут.). Указано, что гиперурикемия  $> 416$  мкмоль/л (7 мг/дл) нередко наблюдается у больных АГ, не получающих лечения, и также коррелирует с тяжестью нефросклероза.

В новой версии европейских рекомендаций по АГ 2007г, а затем и в российских рекомендациях снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (по формуле MDRD) или клиренса Кр (ККр)  $< 60$  мл/мин (по формуле Кокрофта-Гаулта), отнесено к ПОМ. Расчет СКФ или ККр, определение МАУ приобрели статус обязательных методов обследования пациента с АГ [10,11].

В выступлении на ежегодном конгрессе Европейского общества по АГ в июне 2009г, профессор Manca G. подчеркнул, что в обновленной версии рекомендаций Европейского общества по АГ, публикация которой планируется на октябрь 2009 г., позиции оценки функционального состояния почек еще более укрепятся.

Таким образом, функциональное состояние почек может оцениваться на основании определения уровня сывороточного Кр, измеренного или рассчитанного ККр и СКФ, экскреции Ал с мочой. Первостепенное значение приобретает выбор методик для выявления субклинического поражения почек.

### **Креатинин сыворотки как маркер функционального состояния почек**

В рутинной клинической практике в качестве показателя для оценки функции почек часто используется концентрация Кр сыворотки, которая зависит от ряда факторов. Скорость образования Кр в мышечной ткани выше у мужчин, у молодых, у лиц негроидной расы. Мышечное истощение и вегетарианское питание сопровождаются снижением продукции Кр, поэтому у таких пациентов даже при снижении СКФ уровень Кр сыворотки может оставаться в пределах нормы [12].

Применение некоторых лекарственных препаратов, например циметидина и триметоприма, подавляет секрецию Кр. У людей с нормальной функцией почек внепочечная экскреция Кр минимальна. У пациентов с хроническим заболеванием почек она увеличивается из-за распада Кр вследствие избыточного роста бактерий в тонком кишечнике.

Большое влияние на функциональное состояние почек оказывает возраст. По мере старения уменьшаются и мышечная масса, и ККр. При этом сывороточный уровень Кр остается неизменным, что не означает неизменную функцию почки. Таким образом, Кр сыворотки не является чувствительным показателем функции почек, и его концентрацию саму по себе не следует использовать для оценки функционального состояния почек.

### **Методы оценки скорости клубочковой фильтрации**

Более точным показателем, чем концентрация Кр сыворотки, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ. До 40% лиц со сниженной СКФ имеют уровень Кр сыворотки в пределах нормы для данной лаборатории.

СКФ может измеряться с применением эндогенных (инулин) и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (Кр) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (Кр, цистатин С).

**Определение клиренса эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации.** Золотым стандартом измерения СКФ является клиренс инулина, который в стабильной концентрации присутствует в плазме, физиологически инертен, свободно фильтруется в клубочках, не секретировается, не реабсорбируется, не синтезируется, не метаболизируется в почках. Определение клиренса инулина, также как и клиренса экзогенных радиоактивных меток (<sup>125</sup>I-иоталамата и <sup>99m</sup>Tc-DTPA) дорогостояще и труднодоступно в рутинной практике. Разработан ряд альтернативных методов оценки СКФ.

**Проба Реберга-Тареева.** Измерение 24-часового ККр (проба Реберга) требует сбора мочи за определенный промежуток времени, что часто сопровождается ошибками и обременительно для пациента. В рутинной клинической практике, данный метод

оценки СКФ не имеет преимуществ в сравнении с расчетом СКФ по формуле. Однако применение пробы Реберга-Тареева предпочтительно у лиц с необычной диетой или отклонениями в мышечной массе (эти факторы не принимались во внимание при разработке формул). Использование Кр сыворотки для расчета СКФ предполагает наличие стабильного состояния пациента. Поэтому результаты будут ненадежными, если функция почек быстро меняется (при острой почечной недостаточности), если мышечная масса необычно велика или мала (у атлетов или истощенных лиц), или если потребление креатина с пищей необычно велико или мало (у лиц, употребляющих пищевые добавки с креатином или у вегетарианцев). При беременности проба Реберга-Тареева может дать лучшую оценку СКФ, чем расчетные методы.

**Формулы расчета скорости клубочковой фильтрации/клиренса креатинина.** Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию Кр, они просты в применении, валидированы. У взрослых наиболее широко используются формула Кокрофта-Гаулта (Cockcroft-Gault) и уравнение, полученное в исследовании MDRD (Modification of Diet in Renal Disease trial). Для оценки СКФ у детей используют формулы Шварца (Schwartz) и Кунаха-Барра (Counahan-Barratt) — произведение константы и роста ребенка, деленное на Кр сыворотки [12].

Формула MDRD выведена на основании определения почечного клиренса  $^{125}\text{I}$ -иоталамата у большой группы пациентов как белой, так и негроидной расы, с широким диапазоном заболевания почек. Формула позволяет оценить СКФ, стандартизованную по площади поверхности тела. Наибольшее распространение в клинической практике получила сокращенная формула MDRD, при использовании которой необходимы только демографические данные (пол, возраст, раса) и уровень Кр сыворотки. С использованием уравнения MDRD возможен автоматический расчет СКФ в лаборатории и внесение результатов в лабораторный отчет. Расчеты также можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: ([http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator.cfm)., [http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/](http://www.nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/)).

Формула MDRD валидирована для пациентов среднего возраста с хроническими заболеваниями почек (средняя СКФ 40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) кавказской расы с и без диабетической нефропатии, пациентов после трансплантации почки, афро-американцев без заболеваний почек. Формула не валидирована для детей <18 лет, беременных, пожилых >70 лет и других этнических групп, лиц с нормальной функцией почек. Основным недостатком является недостаточная точность расчета СКФ по уравнению MDRD у пациентов с нормальной или незначительно сниженной функцией почек. При скрининге использование формулы MDRD завышает количес-

тво пациентов с хроническим заболеванием почек [13-16].

Формула Кокрофта-Гаулта была разработана для оценки ККр [17]. ККр > СКФ. В исследовании MDRD, крупнейшем исследовании, оценившем функцию почек по формуле Кокрофта-Гаулта в одной лаборатории, значения ККр по формуле Кокрофта-Гаулта превышали СКФ на 23%.

Использование формулы Кокрофта-Гаулта может привести к недооценке снижения функции почек, особенно при уровне СКФ < 60 мл/мин [12]. Формула разработана на группе мужчин, для женщин предложен корректирующий коэффициент.

Таким образом, обе формулы позволяют выявить незначительные нарушения функции почек даже при нормальном уровне Кр. Общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ.

#### **Цистатин С**

В качестве альтернативного маркера функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С — белок с низкой молекулярной массой, ингибитор протеаз. Цистатин С характеризуется свободной клубочковой фильтрацией, не подвергается канальцевой секреции. Разрабатываются формулы для расчета СКФ на основании уровня цистатина С [18,19]. В ряде исследований показана эквивалентность цистатина С и Кр в оценке функции почек. Также приводились данные, свидетельствующие о превосходстве цистатина С в отношении оценки СКФ, особенно при нормальной и незначительно сниженной СКФ [20,21]. У пожилых больных цистатин С оказался лучшим предиктором развития сердечной недостаточности (СН) по сравнению с уровнем Кр [22]. Однако образование цистатина С также не является строго постоянным, а среди факторов, влияющих на концентрацию цистатина С указываются возраст, пол, рост, вес, курение, сывороточный уровень С-реактивного белка (СРБ), терапия стероидами, ревматоидный артрит [20,23]. Следовательно, в настоящее время нельзя считать доказанными преимущества определения цистатина С для оценки СКФ.

#### **Микроальбуминурия**

Важным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является экскреция белка с мочой [3,12]. В норме экскреция общего белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут., Ал — 10 мг/сут. Персистирующая повышенная экскреция белка обычно является маркером почечного повреждения. Увеличенная экскреция Ал является чувствительным маркером почечного повреждения при сахарном диабете (СД), гломерулярных болезнях и АГ. При отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки повышенная экскреция Ал

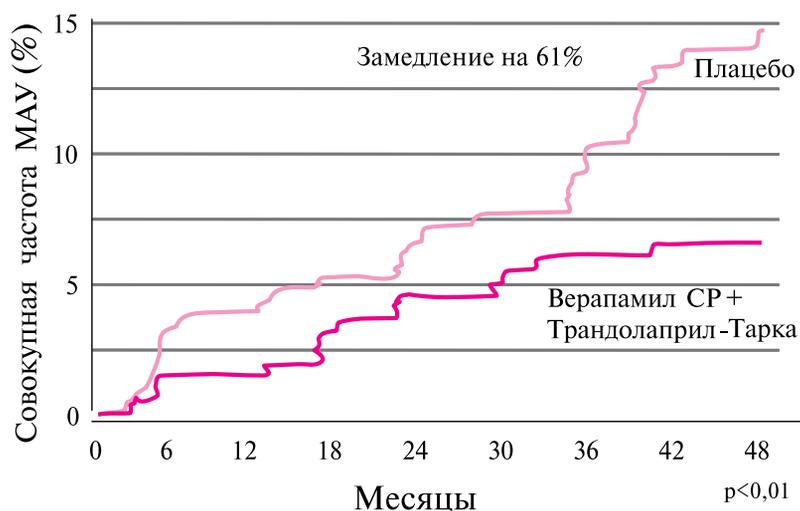


Рис. 1 ТАРКА на 61% снижает риск развития МАУ [30].

с мочой, как правило, отражает патологию клубочкового аппарата почек.

Повышенное нормальное артериальное давление (АД) 130–139/85–89 мм рт.ст. предрасполагает к развитию МАУ: вероятность ее у этой категории пациентов увеличивается в 2,13 раза по сравнению со строго нормотензивными. Увеличение среднего АД на 10 мм рт.ст. повышает риск возникновения МАУ в 1,41 раза, систолического АД (САД) – в 1,27 раза, диастолического АД (ДАД) – в 1,29 раза. Именно повышение АД, особенно САД, является одной из наиболее значимых в популяции детерминант МАУ [12].

Скорость экскреции Ал с мочой значительно возрастает в вертикальном положении, после физической нагрузки, при повышенном потреблении белков с пищей, при беременности, лихорадке, у больных с инфекцией мочевыводящих путей и СН, а также некоторыми другими заболеваниями.

В общей популяции воспроизводимая АУ различной степени выявляется приблизительно у четверти обследованных, при этом лишь у четверти людей с АУ удается установить ее причину (СД, АГ) [24].

Существуют качественные и количественные методы определения МАУ. Для количественного определения скорости экскреции Ал с мочой используются радиоиммунные, иммуноферментные и иммунотурбидиметрические методы. Определяются количество экскретируемого Ал за сутки, скорость экскреции Ал, отношение Ал/Кр в произвольном образце мочи.

Измерение экскреции белка за 24 ч долгое время считалось “золотым стандартом” для количественной оценки протеинурии. По данным некоторых исследований экскрецию белка следует измерять в собранной за ночь порции мочи. Сравнение экскреции белка при ночном и дневном сборе мочи позволяет выявить ортостатическую протеинурию.

Концентрация белка в произвольных пробах мочи является грубым показателем скорости экс-

креции белка. Более корректным методом количественной оценки протеинурии является измерение отношения содержания белка или Ал к содержанию Кр в нефиксированном по времени произвольном образце мочи. Соотношения Ал/Кр в моче дают точную оценку экскреции белков и Ал с мочой. Предпочтительна первая утренняя порция мочи, поскольку она лучше коррелирует с 24-часовой экскрецией белка. Если первая утренняя порция мочи недоступна, приемлем произвольный образец мочи.

Для первоначальной оценки функции почек возможен скрининг на протеинурию или АУ с помощью тест-полосок. У пациентов с положительным тестом (1+ или >) следует подтверждать протеинурию количественными методами (соотношение белок/Кр или Ал/Кр) в течение 3 мес. Пациентов с  $\geq 2$  положительными количественными тестами, разделенными по времени от одной до двух недель, следует рассматривать как имеющих персистирующую протеинурию, и проводить дальнейшее обследование и лечение. Мониторинг МАУ следует осуществлять количественными измерениями.

Поскольку экскреция Кр у мужчин выше, чем у женщин, уровни отношения Ал/Кр в моче у мужчин ниже, чем у женщин. Прогностическое значение МАУ в отношении развития ССО позволило предложить термин “альбуминурия низкой степени”, нацеливающий на необходимость определения уровня экскреции Ал с мочой [25,26].

### Скорость клубочковой фильтрации и микроальбуминурия: взаимодополняющие или взаимозаменяющие методы оценки функции почек?

Имеются достаточно веские основания, для того, чтобы использовать совместное определение СКФ и МАУ. Например, анализ базы данных показал, что небольшое повышение Кр сыворотки, соответствующее категории ПОМ, обнаруживают

у 15,6% пациентов, в то время как сочетание определения Кр, МАУ и расчета СКФ<sub>MDRD</sub> позволяет определить субклиническое поражение почек у 37,5% пациентов. Следует отметить, что расчет ККр по формуле Кокрофта-Гаулта вместо СКФ<sub>MDRD</sub> указывало на субклиническое поражение почек только у 22,4% больных. Расчет СКФ по формуле MDRD значительно чаще выявляет субклиническое поражение почек у женщин, чем у мужчин.

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о наличии протеинурического и непротеинурического путей прогрессирования диабетической нефропатии, что подтверждается определением сниженной СКФ у пациентов с нормоальбуминурией [27-29]. У больных АГ вне зависимости от наличия СД диагностически значимое снижение СКФ<sub>MDRD</sub> также очень редко сочетается с МАУ: у 3,6% пациентов с АГ без СД и 8,7% больных АГ и СД.

Таким образом, для стратификации пациентов по риску развития ССО следует оценивать как СКФ, так и МАУ. Определение МАУ и расчет СКФ<sub>MDRD</sub> имеют самостоятельное диагностическое значение, позволяют идентифицировать группы больных с патогенетически разным поражением почек, отражают протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии. Признавая роль маркеров функционального состояния почек для оценки сердечно-сосудистого риска и прогноза у больных АГ, следует рассматривать их как особую терапевтическую мишень и суррогатный критерий эффективности антигипертензивной и антидиабетической терапии. Независимое значение МАУ и СКФ<sub>MDRD</sub> делает необходимым поиск нефропротективных стратегий, эффективных не только в отношении замедления прогрессирования протеинурии, но и в отношении интерстициального повреждения, сопровождающегося снижением СКФ.

Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушений функций почек. Сохранение субклинических нарушений функции почек на фоне лечения, даже при достижении контроля факторов риска, например АД, и регрессе других органных поражений, может отрицательно сказываться на прогнозе. Таким образом, оценка функционального состояния почек важна для выбора профилактических и терапевтических мер [9-12].

В соответствии с современными рекомендациями по АГ пациенты с МАУ или протеинурией должны получать ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II).

В настоящее время особую актуальность имеет поиск эффективных комбинаций антигипертензивных препаратов для профилактики МАУ, при этом все большее внимание привлекают терапевтические стратегии, основанные на комбинации блокаторов

ренин-ангиотензиновой системы и антагонистов кальция (АК).

Примером такого подхода может служить исследование BENEDICT (**B**ergamo **N**ephrologic **D**iabetes **C**omplications **T**rial) [30], в котором сравнивались эффекты ИАПФ трандолаприла, недигидропиридинового АК верапамила СР и их комбинации (Тарка, ЭББОТТ, США) в отношении предупреждения развития МАУ у больных АГ с СД с участием 1204 пациентов. Целевое АД было определено как 120/80 мм рт.ст. Больных рандомизировали для лечения верапамилем СР 240 мг/сут., трандолаприлом 2 мг/сут. или комбинацией трандолаприл 2 мг/верапамил СР 180 мг или плацебо с возможным добавлением других препаратов (гидрохлоротиазида или фуросемида, доксазозина, празозина, клонидина, метилдопы или β-адреноблокатора) для достижения целевого АД. Первичной конечной точкой исследования было время до развития воспроизводимой МАУ (экскреция Ал с мочой >20 мкг/мин в 2 из 3 ночных порций мочи, подтвержденная через 2 мес.). Средняя длительность наблюдения – 3,6 года. Частота развития МАУ составила 5,7% в группе верапамил СР/трандолаприл, 6% – в группе трандолаприла, 11,9% – в группе верапамил СР и 10% – в группе плацебо. Минимальные значения фактора ускорения нарушения функции почек были отмечены при сравнении комбинации верапамил СР/трандолаприл с плацебо – 0,39, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,19-0,80 (p=0,01). Исследование BENEDICT предоставило уникальную информацию о способности фиксированной комбинации верапамил СР/трандолаприл, известной в мире как Тарка, предупреждать развитие МАУ. Принимая во внимание, что МАУ является признанным валидированным суррогатным критерием оценки эффективности антигипертензивной терапии, такие результаты позволяют предполагать существенное улучшение сердечно-сосудистого и почечного прогноза у пациентов с АГ и СД 2 типа.

## Заключение

У больных АГ часто обнаруживают нарушения функции почек, которые являются независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий и смерти даже у леченых пациентов. У всех пациентов с АГ необходима оценка СКФ по уравнению MDRD и МАУ. Определение этих показателей имеет взаимодополняющее диагностическое значение, позволяя идентифицировать больных с разными патогенетическими механизмами нарушения функции почек. Необходим поиск нефропротективных стратегий, эффективных не только в отношении замедления прогрессирования протеинурии, но и в отношении интерстициального повреждения, сопровождающегося снижением СКФ.

## Литература

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Вестник РАМН 2003; 11: 50-5.
2. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер архив 2004; 6: 39-46.
3. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. Клинический журнал 2008; 11: 4-9.
4. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза. Тер архив 2007; 6: 5-10.
5. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 1285-95.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.
7. Ruilope LM, Salvetti A., Jamerson K. et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 218-25.
8. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. Arch Intern Med 2004; 164: 2459-64.
9. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 3: 1-20.
10. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК. Кардиоваск тер профил 2008; 7(6): Приложение 2: 1-16.
11. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105-87.
12. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43 (5 Suppl 1): S1-290.
13. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. MDRD Study Group. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 155A.
14. Lin J, Knight EL, Hogan ML, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2573-80.
15. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2005; 67: 2089-100.
16. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. Ann Intern Med 2004; 141: 929-37.
17. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
18. Hoek FJ, Kemperman FAW, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2024-31.
19. Levin A. Cystatin C, serum creatinine, and estimates of kidney function: searching for better measures of kidney function and cardiovascular risk. Ann Intern Med 2005; 142: 586-8.
20. Seliger SL, DeFilippi C. Role of Cystatin C as a Marker of Renal Function and Cardiovascular Risk Medscape 26 Oct 2006. www.medscape.com
21. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. Am J Kidney Dis 2002; 40: 221-6.
22. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, et al. Cardiovascular Health Study. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. Ann Intern Med 2005; 142: 497-505.
23. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. Kidney Int 2004; 65: 1416-21.
24. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation 2002; 106: 1777-82.
25. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. Circulation 2005; 112: 969-75.
26. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. J Hypertens 2002; 20: 353-5.
27. Jerums C, Premaratne E, Panagiotopoulos S, et al. New and old markers of progression of diabetic nephropathy. Diabetes research and clinical practice 2008; 82 (Suppl 1): S30-7.
28. MacIsaac RJ, Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. Minerva Endocrinol 2005; 30(3): 161-77.
29. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 195-200.
30. Ruggenti P, Fassi A, Bruno S. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. NEJM 2004; 351(19): 1941-51.

Поступила 06/07-2009

## Система мониторинга популяционного здоровья и клинико-экономической эффективности деятельности территориальной системы здравоохранения

С.В. Добрых, С.В. Алексеева, О.Ю. Кореннова\*, Т.Ф. Хайсаров  
Департамент здравоохранения Администрации города Омска. Омск, Россия

## Monitoring program for assessing population health and clinico-economical effectiveness of regional healthcare system

S.V. Dobrykh, S.V. Alekseeva, O.Yu. Korennova\*, T.F. Khaysarov  
Omsk City Administration, Healthcare Department. Omsk, Russia

---

Проанализировано информационное обеспечения системы оказания медицинской помощи взрослому населению г. Омска. Выявлено фактическое отсутствие технических и технологических средств информационного обслуживания системы здравоохранения, что в значительной степени объясняет низкую эффективность деятельности муниципальной системы здравоохранения по уменьшению потерь здоровья взрослого населения. В связи с этим актуальна разработка системы мониторинга популяционного здоровья и клинико-экономической эффективности деятельности территориальной системы здравоохранения, основанной на технологии персонализированного сбора и учета информации о взрослом населении г. Омска. К началу 2009г в 27 поликлиниках, обслуживающих 908 006 взрослого населения, внедрена компьютерная программа “Мединфо-Город”, которая позволяет врачу вести электронные истории болезни и унифицировано оформлять медицинскую документацию в печатном виде. При накоплении информации в электронном виде — это фактически электронный паспорт здоровья человека. Для органов управления системой здравоохранения программа “Мединфо-Город” — способ иметь достоверную, прозрачную и оперативную информацию о популяционном здоровье населения и об эффективности работы учреждений здравоохранения, для того чтобы принимать обоснованные управленческие решения, в т.ч. по использованию финансовых средств. Эта программа обеспечивает принципиальную возможность решать любые задачи управления системой здравоохранения и проблемы значительных потерь здоровья взрослого населения г. Омска.

**Ключевые слова:** мониторинг, популяционное здоровье, система здравоохранения.

The study analysed the information support for healthcare services in Omsk City adult population. The absence of adequate technical and technological means of healthcare information support could explain the low effectiveness of municipal healthcare in reducing disease burden among Omsk City adults. A system for monitoring population health and clinico-economical effectiveness of the regional healthcare services could be developed, based on the technology for processing individual information on Omsk citizens. By early 2009, a computer program “Medinfo-Gorod” was implemented in 27 Omsk polyclinics, which provide healthcare services to 908 006 adults. This system enables doctors to work with electronic medical histories and easily print out standard medical documents. Such a system is an opportunity to create an “electronic passport” of individual health. For healthcare authorities, it provides a source of valid, transparent, and updated information on population health and healthcare effectiveness. Therefore, it facilitates evidence-based decisions in the area of healthcare management, including allocation of financial resources, as well helps to reduce substantial disease burden among adult Omsk population.

**Key words:** Monitoring, population health, healthcare system.

---

Проблема недостаточно эффективного управления риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) обусловлена очевидным несоответствием между достижениями науки и реальными возможностями самой системы здравоохранения по снижению потерь здоровья взрослого населения от ССЗ [1]. Это связа-

но с ограниченным финансированием и крайне нерациональным использованием имеющихся ресурсов [2].

С позиций клинического менеджмента основная функция органов управления заключается в оптимизации использования информационных и техноло-

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: oukorennova@grad.omsk.ru  
Тел.: (3812) 27-20-37, (3812) 32-65-22

[Добрых С.В. — директор, Алексеева С.В. — заместитель директора, Кореннова О.Ю. (\*контактное лицо) — главный терапевт, Хайсаров Т.Ф. — руководитель сектора национальных проектов].

гических ресурсов системы здравоохранения для повышения эффективности управления популяционным сердечно-сосудистым риском (ССР) [3-5]. На первом этапе важна оптимизация уже имеющихся ресурсов, и лишь затем – обоснованное увеличение затрат на реализацию организационных, медицинских, инновационных и прочих технологий [6].

В г. Омске в 2008г разработана комплексная программа снижения потерь здоровья взрослого населения города на примере ССЗ и их неблагоприятных исходов (далее – Программа). При этом в значительной мере проблемы организации медицинской помощи связаны с неэффективной работой информационно-аналитической службы. Фактически отсутствуют технические и технологические средства информационного обслуживания системы, а большая часть имеющейся информации остается невостребованной субъектами управления [7]. Отсутствие достоверной и оперативной информации о рассматриваемой патологии, объемах, качестве и эффективности медицинской помощи нарушает один из основных принципов управления – принцип обратной связи. Это заметно снижает эффективность управления вплоть до полной потери управляемости системой [8]. Широко используемые технологии оценки информированности населения о факторах риска (ФР) и заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС), удовлетворенности качеством оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения путем социологических опросов весьма трудоемки и содержат потенциальные систематические ошибки, например, связанные с репрезентативностью выборки.

Поэтому одним из главных условий реализации Программы является внедрение системы мониторинга, основанной на технологии персонализированного сбора и учета информации о взрослом населении г. Омска.

На первом этапе авторским коллективом выполнен анализ качества подготовки муниципальными учреждениями здравоохранения (МУЗ) статистических отчетных форм (приписное население, заболеваемость, обращаемость, диспансеризация, смертность) и эффективности технологий оценки информированности населения о ФР и ССЗ, удовлетворенности качеством оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения. Серьезная проблема связана с отсутствием регистрации в государственной статистике ФР и ранних стадий заболеваний.

Выявлено фактическое отсутствие достоверной информации о количестве приписного населения к терапевтическим участкам. Соответственно имело место нерациональное использование штатов МУЗ, и было невозможно осуществлять качественное планирование профилактических мероприятий (например, флюорографических обследований, иммунизации, диспансеризации и др.). Вследствие этого

отрасль несла значительные финансовые потери в связи с большим количеством ошибок и дублирования посещений при формировании реестров для Территориального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС).

До настоящего времени любая отчетная статистика МУЗ и, соответственно, региона в целом формировалась на основании внесения операторами лечебных учреждений в компьютерную базу данных информации по законченным случаям медицинского обслуживания пациентов. Это чревато высокой вероятностью простых и сложных ошибок. В целом имел место недоучет в статистической отчетности заболеваемости по обращаемости. Было фактически невозможно провести экспертизу качества предоставляемой информации, в т.ч. при формировании регистров по социально-значимым заболеваниям. К примеру, в регистре больных сахарным диабетом (СД) в 2008г числилось > 500 лиц, умерших в предыдущие годы, что привело к неправильному планированию финансовых затрат на лекарственное обеспечение.

Имело место искажение истинной структуры смертности населения, связанное с многочисленными ошибками при регистрации причин смерти и составлении сводной отчетности.

При оценке информированности населения о ФР заболеваний и удовлетворенности качеством медицинской помощи – важные критерии эффективности работы муниципальных органов власти, возникли ожидаемые трудности сбора и, главное, анализа информации.

К началу 2009г в 27 поликлиниках г. Омска, обслуживающих 908 006 человек взрослого населения, внедрена технология персонализированного сбора и учета информации – компьютерная Программа “Мединфо-Город” (далее Программа).

Необходимо отметить, что в полной мере возможность внедрения Программы в практическое здравоохранение появилась лишь в рамках реализации Целевой городской программы Администрации г. Омска “Электронный Омск”. Все регистратуры поликлиник, кабинеты 445 участковых врачей-терапевтов (290 автоматизированных рабочих мест) были оснащены компьютерной техникой и защищенными каналами связи с информационно-аналитическим центром департамента здравоохранения.

При разработке Программы использована технология “Клиент-Сервер”, которая минимизирует объем данных, передаваемых по сети, т. к. основные потери времени и сбои происходят из-за недостаточно высокой пропускной способности компьютерной сети. Система управления базой данных (SQL-сервер postgre) характеризуется надежностью, простотой администрирования, невысокими требованиями к техническим характеристикам электронно-вычислительных машин. Для хранения информации использована реляционная

модель базы данных, т. е. вся информация представлена в виде логически связанных таблиц, а не в виде набора отдельных файлов. С точки зрения исполнения Программа разделена на две части – клиентскую и серверную. Клиентская часть Программы (пользовательские компьютеры) расположена на локальном компьютере, обеспечивает интерфейс (контакт) с пользователем. По сети передается запрос на обработку данных на компьютер-сервер. Сервер базы данных выполняет запрос и по сети возвращает готовые ответы клиенту. При этом файл, в котором хранятся данные, остается незаблокированным для одновременного доступа сервера по запросам других пользователей.

Предусмотрены разные уровни доступа пользователей к файлам базы данных, что позволяет сохранять целостность базы при сбоях клиентских компьютеров, и обеспечивает устойчивость работы Программы. Сохранение истории всех изменений базы данных (отдельный компонент Программы) позволяет восстановить ее на любой момент времени и проанализировать источник изменений. Имеется возможность архивировать базу, не останавливая работу клиентов. Хранение информации на сервере в виде логически связанных таблиц (реляционная модель базы данных) позволяет автоматически производить статистическую обработку любых данных за любой период времени.

С внедрением Программы при автоматической сверке электронных версий переписи населения, полученных от лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), выявлено > 100 тыс. “двойников” – лиц, числившихся в ≥ 2 поликлиниках. В соответствии с действующим законодательством каждому человеку было предоставлено право выбора одного муниципального учреждения здравоохранения для постоянного медицинского обслуживания. Это позволило привести в соответствие штатное расписание и нагрузку на терапевтические участки. Далее вся информация была интегрирована с базой данных территориального фонда ОМС. В настоящее время информация о состоянии здоровья конкретного пациента и об оказанной ему медицинской помощи базируется на персональных данных, внесенных во встроенный в Программу и регулярно обновляемый справочник “База данных территориального фонда ОМС”. При необходимости (например, в случае отсутствия полиса) информация о пациенте вносится вручную по факту обращения за медицинской помощью.

Факт обращения пациента к конкретному специалисту фиксируется в регистратуре учреждения. Врач вносит данные о результате посещения в электронный Талон амбулаторного пациента. Информация напрямую поступает в кабинет статистики, где автоматически формируются реестры посещений, подаваемые для оплаты

в Территориальный фонд (ТФ) ОМС, а также все необходимые статистические отчетные формы. Это делает систему прозрачной и оперативной. В результате значительно снизились финансовые потери системы здравоохранения при сдаче реестров в ТФ ОМС. Программа позволила впервые получить информацию о числе лиц, обратившихся за медицинской помощью в лечебные учреждения: охват населения медицинской помощью составил ≤ 40%. В государственной статистической отчетности эти данные не предусмотрены.

В 2008г Министерство здравоохранения (МЗ) Омской области внедрило электронный мониторинг смертности населения. Это привело к снижению доли ССЗ с 54% до 48% в структуре смертности взрослого населения г. Омска, но не исключило наличие “мертвых душ” в приписном населении. Поэтому только регистрация всех случаев смерти в Программе позволит полностью решить проблему необъективности данных.

В Программе существует возможность (и необходимость) пользования встроенными справочниками: перечень и результаты обследования, лечения, международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10), перечень платных услуг и др., обновляемыми регистрами льготных категорий граждан и шаблонами (позволяют врачу методом выбора подходящего варианта вносить необходимую информацию в медицинский документ с возможностью делать поправки в готовых записях). Интуитивно понятный интерфейс Программы позволяет облегчить освоение технологии пользователями всех уровней, что является серьезной проблемой ее внедрения.

Отдельного внимания заслуживает система формирования регистров больных социально-значимыми заболеваниями для прогнозирования социально-экономических затрат на оказание медицинской помощи. На данный период времени в городе функционирует регистр больных СД. Первая конвертация омского регистра в федеральный формат осуществлена в апреле 2009г, что позволило выявить ~ 3 тыс. лиц с фактически не верифицированным диагнозом. Готовятся к внедрению регистры больных рассеянным склерозом, бронхиальной астмой, ССЗ.

Идеология формирования любого регистра в Программе заключается в обязательности внесения врачом (или медицинской сестрой, или медицинским оператором) параметров диагностики заболевания (критерии постановки диагноза), собственно диагноза заболевания в соответствии с МКБ-10 и современной номенклатурой диагнозов, рекомендаций по немедикаментозному и медикаментозному лечению, а также параметров эффективности и безопасности проводимого лечения. При этом Программа исключает возможность ошибочного введения информации путем автома-

тических ограничений по временному периоду вводимой информации и важным количественным и качественным характеристикам данных. В случае не полного внесения информации Программа не позволяет выгрузить данный случай в общий регистр больных, и, следовательно, осуществить выписку льготных лекарственных препаратов. По форме заполнения регистр является академическим вариантом истории болезни. Это позволяет врачу, заполнив его, получить готовый документ для медицинской карты больного. Важно, что заполненный регистр конвертируется в любой иной (например, федеральный) регистр при условии возможности последнего импортировать внешние данные.

Программа впервые позволит проводить масштабные одномоментные или пролонгированные социологические исследования, например, опросы пациентов или медицинских работников. В очередной версии программы, регулярно рассылаемой департаментом здравоохранения в лечебные учреждения, вносятся обязательные для заполнения (на уровне регистратуры или в кабинете врача) вопросы по интересующей теме. По мере накопления необходимого количества ответов информация автоматически анализируется в информационно-аналитическом центре департамента.

Программа включает еще один важный аспект: возможность выявления ФР и ранних стадий ССЗ среди трудоспособного населения. Оптимальной моделью для организации профилактики ССЗ является дополнительная диспансеризация работающего населения в рамках национального проекта “Здоровье”. Внесение результатов дополнительной диспансеризации работающего населения в базу данных “Мединфо-Город”, позволяет получать информацию о распространенности ФР и ранних стадий заболеваний у лиц, не обращавшихся ранее за медицинской помощью, своевременно проводить профилактические мероприятия, предупреждая или оттягивая развитие осложнений.

Таким образом, логическая структура Программы разработана для использования в любом лечебном учреждении с возможностями

разграничения доступа к базе данных пользователями разных уровней, создания единой территориальной базы данных и автоматической статистической обработки любых данных за любой период времени в разрезе конкретного терапевтического участка, отделения, учреждения, округа и города в целом.

Для врача Программа “Мединфо-Город” – это возможность ведения электронных историй болезни и унифицированного оформления медицинской документации в печатном виде. При условии накопления информации в электронном виде – это фактически электронный паспорт здоровья человека. Для органов управления системой здравоохранения Программа – способ иметь достоверную, прозрачную и оперативную информацию об эффективности работы учреждений для принятия обоснованных управленческих решений, в т.ч. по использованию финансовых средств.

При условии продолжения компьютеризации всех лечебных учреждений – стационары, станция скорой медицинской помощи, патолого-анатомические отделения и рабочих мест во всех подразделениях учреждений – отделения функциональной, лабораторной, лучевой диагностики, врачи-консультанты, отделения немедикаментозного лечения больных; физиотерапевтическое, лечебно-восстановительное, психотерапевтическое, службы лекарственного обеспечения лечебного процесса, система будет функционировать в полном объеме. Для этого необходимо дооснащение компьютерной техникой и организация циклов обучения медицинских работников работе на компьютере.

Для внедрения системы мониторинга и оценки ее эффективности, безусловно, требуется время, серьезные финансовые и интеллектуальные вложения. Однако это приведет к созданию управляемой, толерантной, динамичной системы территориального здравоохранения, а, следовательно, к снижению демографических потерь взрослого населения г. Омска от модифицируемых причин. Принципиальна возможность реализации Программы для решения любых задач управления системой здравоохранения.

## Литература

1. Власов В.В. Медицина в условиях дефицита ресурсов. Москва “Триумф” 2000; 447 с.
2. Стародубов В.И., Луговкина Т.К. Клиническое управление: теория и практика. Москва “Медицина” 2003; 192 с.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Вклад сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в здоровье населения России. Сердце 2003; 2(2): 58-62.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль. Профил заб укреп здор 2001; 2: 3-7.
5. Европейская хартия здорового сердца: материалы Европейского Саммита по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваск тер профил 2008; 6: 5-9.
6. Ройтман М.П., Семенов В.Ю. Улучшение медицинского обслуживания при тех же средствах. Всемирный форум здравоохранения 1991; 3: 128-31.
7. Вялков А.И., Кучеренко В.З. Клинический менеджмент. Москва “Медицина” 2006; 299 с.
8. Денисов В.Н., Бабенко А.И. Методология стратегического планирования в здравоохранении. Новосибирск: ЦЭРИС 2001; 353 с.

Поступила 14/05-2009

## Периоперативное применение β-адреноблокаторов и риск сердечно-сосудистых осложнений: все ли вопросы решены?

Ю.М. Лопатин<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Волгоградский государственный медицинский университет; <sup>2</sup>Волгоградский областной кардиологический центр. Волгоград, Россия

## Perioperative beta-adrenoblocker therapy and cardiovascular event risk: are all the problems solved?

Yu.M. Lopatin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University; <sup>2</sup>Volgograd Region Cardiology Centre. Volgograd, Russia

---

Статья посвящена возможностям применения β-адреноблокаторов в периоперационном периоде у больных с некардиальным хирургическим вмешательством. Проанализированы результаты рандомизированных клинических испытаний POISE (2007) и DECREASE (1999-2009).

**Ключевые слова:** некардиальные хирургические вмешательства, периоперационный период, β-адреноблокаторы, бисопролол.

The paper focuses on beta-blocker potential in perioperative period among the patients undergoing non-cardiac surgery. The results of two randomised clinical trials, POISE (2007) and DECREASE (1999-2009), are analysed.

**Key words:** Non-cardiac surgery, perioperative period, beta-adrenoblockers, bisoprolol.

---

*«100 миллионов взрослых пациентов по всему миру ежегодно подвергаются несердечным хирургическим вмешательствам, и один миллион из них сталкивается с периоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями».*

**Dr. Philip J. Devereaux**  
McMaster University, Hamilton, Канада

Цитата, выбранная в качестве эпиграфа для настоящего обзора, принадлежит доктору Devereaux PhJ, главному исследователю рандомизированного клинического испытания (РКИ) POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) [1], результаты которого впервые были представлены на научной сессии Американской Ассоциации Сердца в 2007г, положив начало активному обсуждению темы целесообразности применения β-адреноблокаторов (β-АБ) в периоперационном периоде у больных с оперативными вмешательствами не на сердце (далее некардиальные).

В США действия практикующих врачей по ведению пациентов в периоперационном периоде, так называемых, некардиальных хирургических вмешательств (не относящихся к коронарному шунтирова-

нию или операциям по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца) регламентируют рекомендации Американского Колледжа Кардиологов и Американской Ассоциации Сердца (ACC/AHA) 2007 [2]. Они были опубликованы уже после представления результатов РКИ POISE [1] и рассматривают терапию β-АБ как важный компонент профилактики развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у данной категории пациентов.

Почему же целесообразность применения β-АБ в периоперационном периоде у больных, перенесших некардиальные оперативные вмешательства, стала предметом столь активных дискуссий?

Для этого целесообразно рассмотреть более подробно РКИ POISE [1]. Целью этого рандомизирован-

---

© Лопатин Ю.М., 2009  
e-mail: lopatin@vlpост.ru

[Лопатин Ю.М. – <sup>1</sup>заведующий кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ; <sup>2</sup>заведующий отделом ишемической болезни сердца].

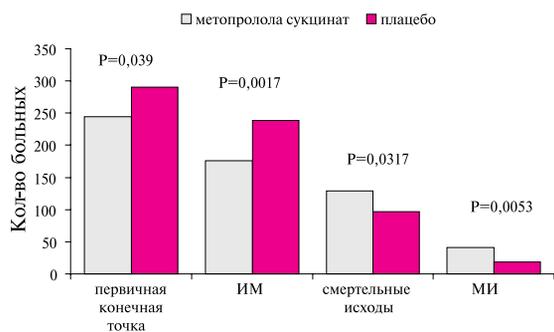


Рис. 1 Основные клинические события в исследовании POISE.

ного, плацебо-контролируемого исследования стало изучение влияния β-АБ метопролола сукцината замедленного высвобождения на риск развития основных сердечно-сосудистых событий у больных, которым выполнялись некардиальные хирургические вмешательства.

Пациентов включали в исследование в случае, если им выполняли операции на магистральных артериях (эндартерэктомия из каротидных артерий не входила в их число), и у них в анамнезе имели место ишемическая болезнь сердца (ИБС), заболевания периферических артерий, инсульты (МИ), госпитализации по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН). Больные могли соответствовать любым трем из следующих критериев: оперативные вмешательства при заболеваниях грудной и брюшной полости, анамнез ХСН, транзиторных ишемических атак, сахарный диабет (СД), уровень креатинина > 175 мкмоль/л, возраст > 70 лет, а также выполнение неотложных хирургических вмешательств.

В исследовании участвовали 8351 пациент, соответствующий вышеуказанным критериям включения; лечение начиналось через 2-4 ч до оперативного вмешательства и продолжалось в течение 30 дней. Режим дозирования β-АБ метопролола сукцината: 100 мг препарата за 2-4 ч до операции, 100 мг на протяжении 6 ч после операции и, далее, 200 мг/сут, начиная с 12 ч. после хирургического вмешательства. Иными словами, в день выполнения операции больные получали до 400 мг (!) метопролола сукцината. В качестве первичной конечной точки было выбрано сочетание следующих событий: смерть по сердечно-сосудистой причине (далее сердечная смерть), нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальная остановка сердца.

Было установлено (рисунок 1), что β-АБ метопролола сукцинат, назначенный в указанном выше режиме, по сравнению с плацебо, обеспечивает снижение первичной конечной точки на 16% – отношение рисков (ОР) 0,84, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70-0,99 (p=0,0399). В группе метопролола сукцината реже наблюдались случаи ИМ – 176 (4,2%) vs 239 (5,7%) у больных, получавших плацебо, ОР 0,73, 95% ДИ 0,60-0,89 (p=0,0017). С другой сто-

роны, у пациентов, находящихся на терапии метопролола сукцинатом, чаще развивались смертельные исходы – 129 (3,1%) vs 97 (2,3%) в группе плацебо, ОР 1,33, 95% ДИ 1,03-1,74 (p=0,0317), а также МИ: 41 (1,0%) vs 19 (0,5%), соответственно, ОР 2,17, 95% ДИ 1,26-3,74 (p=0,0053).

Авторы РКИ POISE [1] пришли к заключению о необходимости пересмотра рекомендаций по назначению β-АБ в периоперационном периоде у больных с некардиальными оперативными вмешательствами.

Очевидно, что поводом к активной дискуссии по поводу целесообразности применения β-АБ в периоперационном периоде стало повышение риска смерти от всех причин, а также частоты развития МИ, полученные в РКИ POISE [1]. В двух других РКИ [3,4], выполненных с участием меньшего числа пациентов (n=1417), β-АБ метопролол, назначенный либо непосредственно перед операцией, либо за сутки до нее также не снижал риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов; в этих исследованиях лечение метопрололом было весьма непродолжительным.

Значительно большее число пациентов (n=8351), включенных в РКИ POISE [1], не могло не повлиять на формирование выводов последнего мета-анализа, посвященного обсуждаемой проблеме. Объединенные результаты 33 РКИ (n=12306), в которых изучалось применение β-АБ в периоперативном периоде при некардиальных хирургических вмешательствах, показали, что препараты снижают риск смерти от всех причин, сердечной смерти, а также риск развития ХСН, возникновения нефатальных ИМ и проявлений ишемии миокарда, но способствуют увеличению риска развития МИ [5].

Даже если рассматривать результаты РКИ POISE [1] как повод для дискуссии о целесообразности назначения β-АБ в периоперационном периоде у больных при некардиальных хирургических вмешательствах, то с практической точки зрения уже сейчас необходимо ответить на следующие вопросы:

- Каким пациентам в периоперационном периоде все-таки показаны β-АБ, иными словами, в каких случаях преимущество препаратов будет преобладать над потенциальным риском развития неблагоприятных исходов?
- В какие сроки до оперативного вмешательства следует начинать терапию β-АБ, и как при этом осуществлять титрование суточной дозы препарата?
- Как долго следует продолжать терапию β-АБ после операции?
- Как терапия β-АБ у данной категории пациентов будет сочетаться с другими препаратами, обладающими позитивным влиянием на прогноз, например, статинами?

Попытаемся найти ответы на приведенные выше вопросы в результатах программы DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress

Таблица 1

## РКИ, входящие в состав программы DECREASE

| РКИ (год)           | Цель  | Количество пациентов (n) |
|---------------------|---|--------------------------|
| DECREASE I (1999)   | Доказать, что периоперативное использование бисопролола снижает риск сердечной смерти и развития нефатальных ИМ у больных с высоким риском при операциях на сосудах   | 1351                     |
| DECREASE II (2006)  | Доказать, что терапия бисопрололом снижает потребность в неинвазивной преоперативной оценке больных промежуточного риска, подвергаемых операциям на сосудах   | 1476                     |
| DECREASE III (2008) | Доказать, что периоперативное назначение флувастатина снижает риск сердечной смерти и развития нефатальных ИМ, а также проявления ишемии миокарда у больных высокого риска, подвергаемых операциям на сосудах | 500                      |
| DECREASE IV (2009)  | Оценить эффективность и безопасность бисопролола, флувастатина и их комбинации в отношении сердечной смерти и ИМ у больных промежуточного риска при хирургических вмешательствах                              | 1066                     |
| DECREASE V (2007)   | Оценить профилактическое значение коронарной реваскуляризации у больных, планируемых на сосудистые операции с выраженными проявлениями ишемии миокарда в предоперационном периоде                             | 101                      |
| DECREASE VI (2009)  | Изучить прогностические возможности маркера NT-про BNP в предоперационном периоде у больных, планируемых на некардиальные хирургические вмешательства   | 1800                     |

Примечание: NT-про BNP – аминоконцевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

Echocardiography), объединившей в себе несколько РКИ с общим количеством пациентов (n=6294), подвергнутых некардиальным хирургическим вмешательствам (таблица 1).

Поиск ответов на поставленные вопросы, очевидно, следует начинать с четкого обозначения того, что подразумевает такое широкое понятие как некардиальные хирургические вмешательства. Эксперты АСС/АНА разделяют процедуры, относящиеся к некардиальным хирургическим вмешательствам, на три категории риска (высокий, промежуточный, низкий) в зависимости от частоты развития таких неблагоприятных событий как сердечная смерть и нефатальный ИМ (таблица 2).

С другой стороны, каждое из оперативных вмешательств, отраженных в таблице 1, может быть выполнено у пациентов, относящихся к различным категориям риска.

Обратимся к оценке риска кардиальных осложнений, предложенной в многоцентровом РКИ DECREASE I (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) [6]. Это РКИ явилось первым крупным исследованием, продемонстрировавшим преимущества назначения β-АБ больным при некардиальных оперативных вмешательствах: резекция аневризмы аорты, аорто-фemorальное шунтирование, реконструктивные операции на артериях. Пациентов включали в исследование при наличии у них следующих факторов риска (ФР): возраст > 70 лет, наличие стенокардии, ИМ в анамнезе (Q-ИМ на электрокардиограмме), ХСН, желудочковых аритмий, СД, нарушенная толерантность к физической нагрузке (невозможность оставаться обычно физически активным в течение дня). При этом под высоким кардиальным риском подразумевалось наличие у больных > 3 ФР, промежуточным – 1-2 ФР и низким – отсутствие ФР. Положительные результаты стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ)

с добутамином также рассматривались как признак высокого риска кардиальных осложнений.

В РКИ DECREASE I [6] скрининг прошли 1351 больной, 846 из которых имели ≥ 1 ФР, из них у 173 пациентов были обнаружены признаки ишемии миокарда во время стресс-ЭхоКГ с добутамином. 112 больных высокого риска были рандомизированы на прием бисопролола (n=59) или стандартного лечения (n=53). Следует заметить, что бисопролол (Конкор®, НИКОМЕД, Норвегия) назначали в дозе 5-10 мг/сут. однократно, по крайней мере, за 1 неделю до операции (в среднем 37 дней), далее пациенты принимали препарат на протяжении 30 дней. Первичной конечной точкой в РКИ DECREASE явилось сочетание сердечной смерти и нефатального ИМ.

Было установлено, что через 30 дней наблюдения сердечная смерть и нефатальный ИМ (первичная конечная точка) имели место у 3,4% больных в группе бисопролола в сочетании со стандартным лечением и у 34% пациентов, получавших только стандартное лечение – 90% снижение риска в пользу бисопролола (p<0,001) (рисунок 2).

Таблица 2

## Категории риска при некардиальных хирургических вмешательствах

| Категории риска                            | Процедуры  |
|--|--|
| Процедуры высокого риска (риск > 5%)       | Операции на аорте и других крупных артериях<br>Хирургия периферических артерий   |
| Процедуры промежуточного риска (риск 1-5%) | Внутрибрюшная и внутригрудная хирургия<br>Каротидная эндартерэктомия<br>Операции на голове и шее<br>Ортопедические операции<br>Операции на предстательной железе |
| Процедуры низкого риска (риск < 1%)        | Эндоскопические процедуры<br>Процедуры на поверхности кожи<br>Хирургия катаракты<br>Хирургия молочной железы<br>Амбулаторные оперативные вмешательства           |

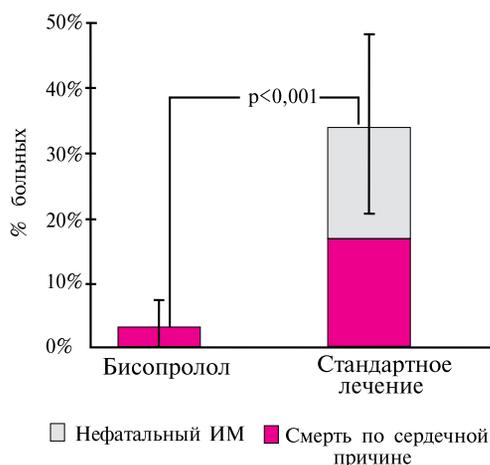


Рис. 2 Частота смерти по сердечной причине и нефатальный ИМ в исследовании DECREASE I.

Примечательно, что оценка долгосрочных кардиопротективных эффектов  $\beta$ -АБ бисопролола (на протяжении 2 лет) у больных, перенесших некардиальные хирургические вмешательства [7], также продемонстрировала приоритет бисопролола (61% снижение риска в пользу препарата): развитие первичной конечной точки у 12% пациентов в группе бисопролола и 32% – в группе стандартного лечения ( $p < 0,025$ ) (рисунок 3).

Исходя из результатов РКИ DECREASE I [6] ответ на поставленные первые три вопроса очевиден: у больных с высоким риском, подвергаемых сосудистым хирургическим операциям, назначение  $\beta$ -АБ бисопролола (начально в дозе 5 мг/сут. однократно, с последующим ее увеличением через 1 неделю до 10 мг/сут. при частоте сердечных сокращений (ЧСС)  $> 60$  уд/мин), в сроки, по крайней мере, за 1 неделю до операции обеспечивает снижение риска сердечной смерти и нефатальных ИМ через 30 дней и 2 года наблюдения.

Во втором РКИ программы DECREASE – DECREASE II [8] проверялась гипотеза: терапия бисопрололом снизит потребность в неинвазивной преоперативной оценке больных промежуточного

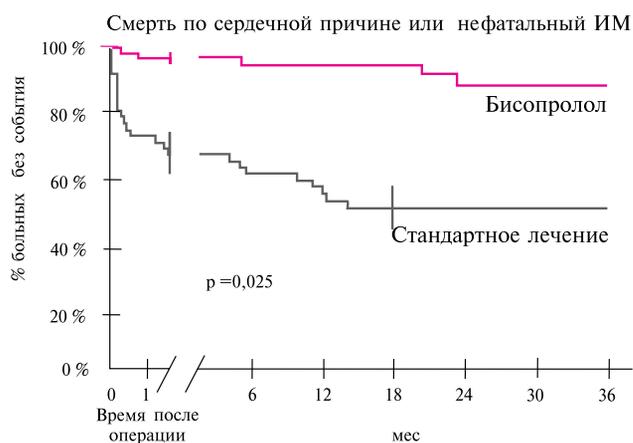


Рис. 3 Долгосрочные кардиопротективные эффекты бисопролола в исследовании DECREASE I.

риска при операциях на сосудах. Решение этой задачи имеет большое практическое значение, т. к. все пациенты, у которых планируются операции на магистральных артериях, должны пройти обследование на предмет диагностики у них ИБС. Очевидно, что назначение неинвазивных исследований в таком случае может вызвать задержку в выполнении самого хирургического вмешательства.

Из 1476 больных, включенных в РКИ DECREASE II [8]: 354 (24%) имели низкий риск (0 ФР); 770 (52%) пациентов – промежуточный риск (1-2 ФР); 352 (23%) больных – высокий риск ( $> 3$  ФР).

Стресс-ЭхоКГ была выполнена у 386 пациентов промежуточного риска, а 384 больных этой группы (без стресс-ЭхоКГ) составили группу сравнения. Заметим, что эти две группы больных не отличались друг от друга по исходным характеристикам, включая частоту отдельных проявлений ИБС.  $\beta$ -АБ бисопролол получали все пациенты, включенные в РКИ DECREASE II, причем обязательным условием служила необходимость достижения ЧСС 60-65 уд/мин.

Первичной конечной точкой явилось сочетание сердечной смерти и нефатальных ИМ к 30 дню после

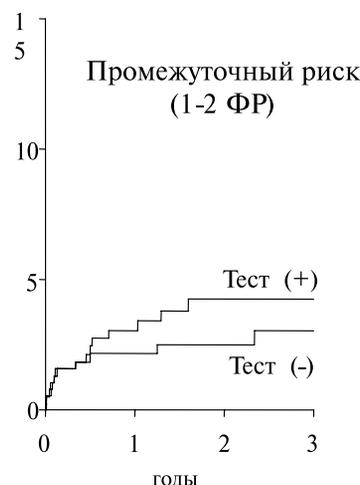
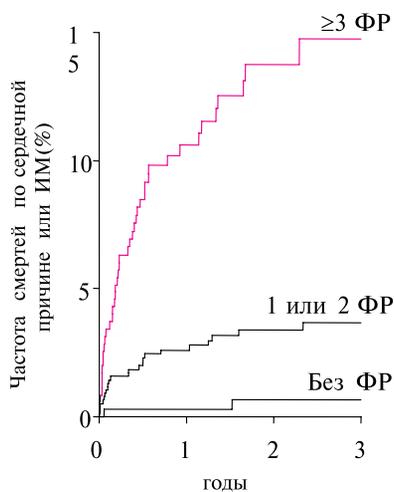


Рис. 4 Сердечная смерть или ИМ в исследовании DECREASE II.

операции. Под сердечной смертью подразумевались гибель больных от острого ИМ, жизнеугрожающих аритмий, рефрактерной ХСН или внезапной смерти. Такое обозначение имело место во всех РКИ проекта DECREASE.

Было установлено, что частота распространения первичной конечной точки (сердечная смерть и нефатальный ИМ) в группах больных низкого, промежуточного и высокого риска составила 0,3%, 2,2% и 8,5%, соответственно ( $p < 0,001$ ). Через 3 года наблюдения в этих группах пациентов сердечная смерть и нефатальный ИМ наблюдались в 0,7%, 3,7% и 14,8% случаев, соответственно (рисунок 4).

Отсутствовали отличия между подгруппами (со стресс-ЭхоКГ до операции и без) пациентов с промежуточным риском по частоте развития первичной конечной точки – 2,3% vs 1,8%, ОР 0,78, 95% ДИ 0,28–2,1 (рисунок 4). При этом время ожидания оперативного вмешательства у больных промежуточного риска составило в среднем 53 дня в подгруппе выполнения стресс-ЭхоКГ (13–121 день) и только 34 дня (7–88 суток) в подгруппе без стресс-ЭхоКГ ( $p < 0,001$ ).

Примечательно, что частота развития первичной конечной точки находилась в четкой зависимости от эффективности контроля ЧСС в дооперационном периоде (рисунок 5). У больных с ЧСС < 65 уд/мин реже развивались сердечная смерть и нефатальный ИМ по сравнению с другими пациентами – 1,3% vs 5,2%, ОР 0,24, 95% ДИ 0,09–0,66 ( $p < 0,003$ ). Оказалось, что увеличение ЧСС на каждые 5 уд/мин, ассоциируется с повышением риска развития первичной конечной точки в 1,5 раза – 95% ДИ 1,1–2,0 ( $p < 0,006$ ).

Такие результаты еще раз подчеркивают важность оценки риска у больных при некардиальных хирургических вмешательствах; у пациентов промежуточного риска при эффективном контроле ЧСС с помощью β-АБ бисопролола безопасно исключение из схемы обследования стресс-ЭхоКГ, что позволяет устранить потенциальную задержку выполнения оперативного вмешательства.

Ответ на четвертый вопрос о возможностях сочетания β-АБ со статинами у пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах, может быть получен при анализе двух других РКИ – DECREASE III и IV [9,10].

В плацебо-контролируемом РКИ DECREASE III [9] изучались кардиопротективные эффекты флувастатина замедленного высвобождения в дозе 80 мг/сут. у больных с высоким риском, которым планируются операции на сосудах. В исследование были включены 500 пациентов; флувастатин замедленного высвобождения или плацебо добавляли к базисной терапии, включающей β-АБ (в 73% случаев – бисопролол). Первичной конечной точкой явились случаи выявления ишемии миокарда по данным мониторинга ЭКГ в 12 отведениях

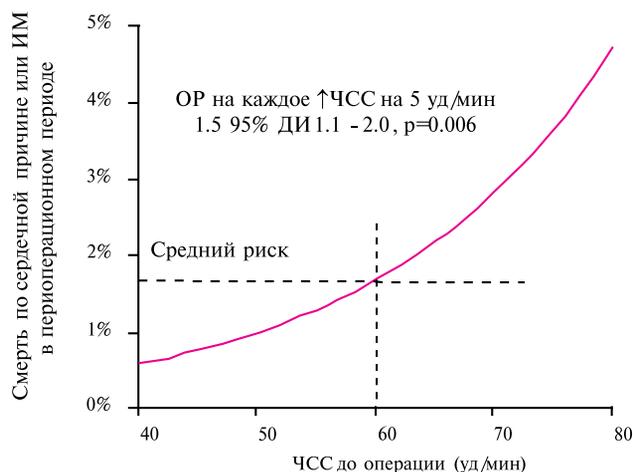


Рис. 5 Взаимосвязь частоты сердечных смертей и ИМ с эффективностью контроля ЧСС в исследовании DECREASE II.

и измерения концентрации тропонина Т на 1, 3, 7 и 30 день после оперативного вмешательства. Вторичной точкой явились случаи сердечной смерти и ИМ.

Установлено, что первичная конечная точка наблюдалась у 10,9% больных в группе флувастатина и 18,9% в группе плацебо – ОР 0,56; 95% ДИ 0,35–0,89. Вторичная конечная точка встречалась в 4,8% и 10,0%, соответственно – ОР 0,48; 95% ДИ 0,24–0,95.

Таким образом, флувастатин замедленного высвобождения, добавляемый к терапии β-АБ, снижает вероятность развития неблагоприятных исходов у больных высокого риска, подвергаемых операциям на сосудах.

Эффективность β-АБ и статинов в профилактике периоперационных осложнений, но уже у больных с промежуточным риском при некардиальных хирургических вмешательствах была проанализирована в РКИ DECREASE IV [10]. Промежуточный риск у пациентов, включенных в это РКИ, определялся на основании клинических данных и типа хирургического вмешательства (в данном исследовании выполнялись операции на различных органах и системах). До операции 1066 больных были рандомизированы на прием бисопролола (стартовая доза 2,5 мг/сут. с последующим ее титрованием до достижения ЧСС 50–70 уд/мин), флувастатина (фиксированная доза 80 мг/сут.), комбинацию препаратов или терапию без этих препаратов (контроль). Терапия начиналась в среднем за 34 дня до оперативного вмешательства. Под первичной конечной точкой подразумевалось сочетание случаев сердечной смерти и ИМ к 30 дню после операции.

Первичная конечная точка в РКИ DECREASE IV была достигнута у 43 (4,0%) больных: у 5 (1,9%) на бисопрололе, у 11 (4,1%) на терапии флувастатином, у 6 (2,2%) – на комбинации препаратов и у 21 пациента (7,8%), относящегося к контролю.

У пациентов, рандомизированных в группу бисопролола ( $n=533$ ), реже встречались случаи сер-

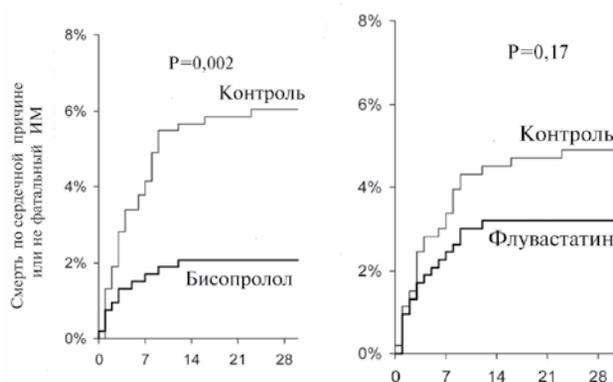


Рис. 6. Частота сердечной смерти или нефатального ИМ в исследовании DECREASE IV.

дечной смерти и ИМ, чем в группе контроля – 2,1% vs 6,0% случаев, ОР 0,34, 95% ДИ 0,17-0,67 ( $p=0,002$ ). У больных, принимавших флувастатин, также реже, чем в группе контроля, наблюдались компоненты первичной конечной точки, однако эта разница не была достоверной по мнению авторов из-за короткой продолжительности наблюдения: 3,2% vs 4,9% случаев – ОР 0,65, 95% ДИ 0,35-1,10 ( $p=0,17$ )

## Литература

1. POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
2. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2007; 116: e418-99.
3. Yang H, Raymer K, Butler R, et al. The effects of perioperative beta-blockade: results of the Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) study, a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2006; 152: 983-90.
4. Juul AB, Wetterslev J, Gluud C, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *Br Med J* 2006; 332: 1482.
5. Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh Sh, et al. Perioperative  $\beta$  blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet* 2008, DOI:10.1016/S0140-6736(08)61560-3.
6. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1789-94.
7. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, et al., for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high-risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22: 1353-8.
8. Poldermans D, Bax JJ, Schouten O, et al. for the Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echo Study Group. Should Major Vascular Surgery Be Delayed Because of Preoperative Cardiac Testing in Intermediate-Risk Patients Receiving Beta-Blocker Therapy With Tight Heart Rate Control? *JACC* 2006; 48: 964-9.
9. Poldermans D, Schouten O, Benner R, et al. Fluvastatin XL Use Is Associated With Improved Cardiac Outcome After Major Vascular Surgery. Results From A Randomized Placebo Controlled Trial: Decrease III. *Circulation* 2008; 118: S792.
10. Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al. for The Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. Bisoprolol and Fluvastatin for the Reduction of Perioperative Cardiac Mortality and Myocardial Infarction in Intermediate-Risk Patients Undergoing Noncardiovascular Surgery. A Randomized Controlled Trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009; 249: 921-6.

(рисунок 6). Примечательно, что флувастатин не оказывал модифицирующего действия на положительный эффект  $\beta$ -АБ бисопролола.

Таким образом,  $\beta$ -АБ бисопролол еще раз продемонстрировал свою способность снижать вероятность развития неблагоприятных исходов у больных промежуточного риска, подвергаемых некардиальным хирургическим вмешательствам.

В заключении следует отметить, что в настоящее время накоплены убедительные доказательства, в т.ч. благодаря программе DECREASE, целесообразности назначения  $\beta$ -АБ в периоперационном периоде для предупреждения неблагоприятных исходов у больных при хирургических вмешательствах. При этом принципиально важна стратификация риска у данной категории пациентов как по клиническим и инструментальным данным, так по характеру оперативного вмешательства. Своевременное назначение  $\beta$ -АБ до оперативного вмешательства и выбор адекватной дозы препарата для обеспечения адекватного контроля ЧСС являются залогом успеха при ведении пациентов в периоперационном периоде.

Поступила 14/07-2009

## Приверженность терапии и фиксированные комбинации при лечении артериальной гипертензии. Фокус на фиксированную комбинацию фелодипина и метопролола

С.А. Шальнова\*, С.К. Кукушкин, Е.М. Маношкина

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Росмедтехнологии. Москва, Россия

## Therapy compliance and fixed-dose combinations in arterial hypertension treatment. Focus on a fixed-dose combination of felodipine and metoprolol

S.A. Shalnova\*, S.K. Kukushkin, E.M. Manoshkina

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

---

Статья посвящена весьма актуальному в настоящее время вопросу – применению фиксированных комбинаций лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии (АГ), как одному из успешных методов повышения приверженности больных АГ лечению.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лечение, фиксированные комбинации препаратов, приверженность терапии.

The paper discusses fixed-dose combined therapy of arterial hypertension (AH), as an effective method for increasing AH treatment compliance.

**Key words:** Arterial hypertension, treatment, fixed-dose combination, therapy compliance.

---

Несмотря на успехи современной фармакотерапии, достигнутые в последние годы, эффективность лечения артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему остается одной из основных проблем кардиологии. Адекватный контроль артериального давления (АД) у больных АГ имеет большие медицинское и социальное значения, т. к. не леченная АГ служит причиной развития тяжелых осложнений, ведущих к инвалидизации и смертности, что наносит существенный экономический ущерб обществу во всем мире. В настоящее время доказано, что повышенное АД – фактор риска (ФР) развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): чем выше АД, тем выше риск инсульта, коронарных заболеваний и преждевременной смерти [1-3]. Пациенты, страдающие АГ в течение длительного времени, предрасположены к поражению органов-мишеней, в т.ч. к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и нарушению функций почек, что приводит к развитию почечной недостаточности.

В соответствии с национальными и международными рекомендациями для предотвращения развития осложнений АГ необходимо добиваться снижения АД до целевых уровней [3,4]. Врачи имеют в своем арсенале едва ли не самое большое число современных антигипертензивных лекарственных средств. Однако реальная практика еще далека от достижения желаемого.

Основными препятствиями на пути являются низкая приверженность пациентов лечению и инертность мышления практических врачей, которые при недостаточном снижении АД не склонны наращивать интенсивность терапии [5]. К сожалению, большинству больных АГ для достижения целевого уровня АД требуется назначение двух и более антигипертензивных препаратов (АГП). В то же время хорошо известно, что чем больше препаратов приходится принимать больному, тем меньше у него желания делать это [6,7]. В перспективе низкая приверженность антигипертензивному режиму

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: SShalnova@gnicpm.ru

[Шальнова С.А. (\*контактное лицо) – заместитель директора по науке, рук. отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Кукушкин С.К. – в.н.сопр. отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Маношкина Е.М. – ст. лаборант с высшим образованием кафедры госпитальной терапии №2 леч. фак-та МГМСУ].

лечения является существенным компонентом недостаточного контроля АД у пациента [8,9].

По определению ВОЗ 2003 приверженность лечению – это степень соответствия поведения человека рекомендациям врача в отношении приема лекарственных средств, соблюдения диеты и/или других изменений образа жизни.

Низкая приверженность лечению в большинстве случаев обусловлена осознанным решением пациентов, основанном на недостаточной информированности, боязни побочных эффектов (ПЭ), недоверии советам врача.

Известно, что АГ длительное время может протекать бессимптомно. В тоже время прием АГП может сопровождаться появлением ПЭ, обусловленных лечением, и снижать качество жизни больного. В этом случае, при отсутствии достаточной информированности пациента о течении АГ и ее возможных осложнениях, следует ожидать низкую приверженность лечению. При этом с увеличением количества АГП и кратности их приема увеличивается вероятность побочных явлений, и приверженность лечению, соответственно, снижается.

Вместе с тем, приверженность терапии увеличивается при назначении фиксированных комбинаций (ФК) АГП. Было показано, что использование в реальной практике у больных неосложненной АГ фиксированных низкодозовых комбинаций АГП позволяет достичь целевых уровней АД у 65% больных по сравнению с обычной ступенчатой терапией (53%) [10]. Результаты настоящего исследования также продемонстрировали, что использование ФК обеспечивает упрощение алгоритма лечения, что является более приемлемым для больных.

ФК состоит из специально подобранных доз нескольких действующих веществ, сочетание которых в одном АГП обеспечивает максимальные эффективность и безопасность у большинства пациентов. Большинство исследований свидетельствуют о неоспоримых преимуществах ФК в антигипертензивной терапии (АГТ) [11,12]. В сравнительно недавно опубликованном мета-анализе, результаты исследований по изучению роли ФК в клинической практике подтверждают известные аддитивные антигипертензивные эффекты ФК и демонстрируют улучшение приверженности [12].

Преимущества ФК можно суммировать следующим образом:

- простота назначения и процесса титрования дозы;
- потенцирование антигипертензивного эффекта препаратов, входящих в данную комбинацию;
- снижение частоты ПЭ за счет небольшой дозы препаратов, входящих в состав комбинации;
- уменьшение стоимости лечения. Назначение ФК всегда дешевле, чем назначение двух компонентов, входящих в ФК, по отдельности в тех же дозах.

История развития комбинированной терапии в виде ФК прослеживается с начала 60-х годов прошлого века. На первом этапе в истории ФК использовались комбинации, содержащие производные раувольфии + гидралазин + гидрохлортиазид (Гхт);  $\alpha$ -метилдопа + Гхт; Гхт + калий-сберегающий диуретик (Д). На втором этапе (70-е – 80-е годы прошлого столетия) использовались комбинации Д в высоких или средних дозах с  $\beta$ -адреноблокаторами ( $\beta$ -АБ) или препаратами центрального действия (ЦД). В дальнейшем, в связи с появлением новых классов препаратов, популярность комбинированных существенно снизилась. На смену комбинированной терапии пришла тактика дифференцированного выбора лекарств с применением их в максимальных дозах в режиме монотерапии. Однако в связи с недостаточной эффективностью монотерапии, а также появлением ПЭ, тактика лечения АГ вновь изменилась в пользу комбинированной терапии.

Третий этап характеризуется появлением низкодозовых ФК АГП в конце 90-х годов прошлого века. Эти ФК, не содержащие Д или содержащие их в низких дозах, состоят либо из антагониста кальция (АК) и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), либо АК дигидропиридинового ряда (дАК) и  $\beta$ -АБ.

В национальных рекомендациях по диагностике и лечению АГ подробно описано, что комбинации АГП могут быть рациональными, возможными и нерациональными. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + Д; блокатор рецепторов АТ<sub>1</sub> (БРА) + Д; ИАПФ + АК; БРА + АК; дАК +  $\beta$ -АБ; АК + Д;  $\beta$ -АБ + Д;  $\beta$ -АБ +  $\alpha$ -АБ. Для комбинированной терапии АГ могут использоваться как нефиксированные, так и фиксированные комбинации препаратов.

К возможным комбинациям АГП относятся сочетание дАК и недигидропиридинового АК (ндАК), ИАПФ +  $\beta$ -АБ, БРА +  $\beta$ -АБ, ИАПФ + БРА,  $\alpha$ -АБ с ИАПФ, БРА, АК, Д. Применение этих комбинаций в виде двухкомпонентной АГТ в настоящее время не является абсолютно рекомендованным, но и не запрещено. Однако сделать выбор в пользу такого сочетания лекарственных средств допустимо только при полной уверенности в невозможности использования рациональных комбинаций. На практике больным АГ с ИБС и/или ХСН, одновременно назначаются ИАПФ и  $\beta$ -АБ. Однако, как правило, в таких ситуациях назначение  $\beta$ -АБ происходит главным образом из-за наличия ишемической болезни сердца или хронической сердечной недостаточности (ИБС или ХСН), т. е. по самостоятельному показанию.

К комбинациям нерациональным, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препара-

тов и/или усиливаются ПЭ при их совместном применении, относятся: сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу АГП,  $\beta$ -АБ + дАК, ИАПФ + калий-сберегающий Д,  $\beta$ -АБ + препарат ЦД.

Вопрос комбинирования  $\geq 3$  препаратов еще недостаточно изучен, поскольку нет результатов рандомизированных, контролируемых, клинических исследований по изучению тройной комбинации АГП. Таким образом, АГП в данных комбинациях объединены вместе на теоретической основе. Однако у многих пациентов, в т.ч. у больных с рефрактерной АГ, только с помощью  $\geq 3$  и более компонентной АГТ можно достичь целевого уровня АД. К рекомендуемым комбинациям 3 АГП относятся: ИАПФ + дАК +  $\beta$ -АБ; БРА + дАК +  $\beta$ -АБ; ИАПФ + АК + Д; БРА + АК + Д; ИАПФ + Д +  $\beta$ -АБ; БРА + Д +  $\beta$ -АБ; дАК + Д +  $\beta$ -АБ [4].

Рациональная комбинированная терапия с помощью ФК должна отвечать ряду обязательных условий:

- безопасность и эффективность компонентов;
- разные, но взаимодополняющие, механизмы действия;
- более высокая эффективность по сравнению с монотерапией каждым из компонентов;
- сбалансированность препаратов по биодоступности и продолжительности действия;
- уменьшение количества нежелательных ПЭ;
- усиление органопротективных свойств;
- воздействие на универсальные механизмы повышения АД.

Целесообразность низкодозовой комбинированной АГТ, особенно у пациентов с высоким риском развития ССО, подтверждается как международными [3], так и национальными рекомендациями [4] по лечению АГ.

Препарат Логимакс® (АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) представляет собой комбинацию двух современных, эффективных АГП – дАК фелодипина, избирательно действующего на прекапиллярные сосуды, и селективного  $\beta_1$ -АБ метопролола сукцината с замедленным высвобождением. Препарат известен достаточно давно, хотя и недостаточно широко используется в России. Многочисленные данные свидетельствуют не только о теоретической обоснованности, но и практической ценности вазоселективного дАК фелодипина и селективного  $\beta_1$ -АБ метопролола сукцината в дозах 5 мг и 50 мг, соответственно. Компоненты этой ФК хорошо изучены в многоцентровых, клинических исследованиях.

Так, в исследованиях HAPPHY (Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial) [13], MAPHY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives study) [14], MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure) [15], BCAPS (Beta-blocker Cholesterol-lowering

Asymptomatic Plaque Study)[16], ELVA (Effect of Long-term treatment of metoprolol CR/XL on surrogate Variables for Atherosclerotic disease) [17] хорошо показаны эффекты метопролола сукцината с замедленным высвобождением:

- стабильный контроль АД в течение 24 ч при приеме 1 раз в сут.;
- достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, в т.ч. при ХСН;
- выраженное кардиопротективное действие при лечении и профилактике инфаркта миокарда;
- отсутствие влияния на углеводный и липидный обмен;
- доказанный антиатеросклеротический эффект.

В свою очередь, АК фелодипин по доказательной базе занимает одну из лидирующих позиций не только в своем классе, но и среди всех АГП. В клинических исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [18], V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III) [19], STOP-HYPERTENSION-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [20] установлено, что фелодипин характеризуется снижением общего периферического сосудистого сопротивления и нагрузки на миокард; увеличением сердечного выброса в покое и физической нагрузке; повышением толерантности к физической нагрузке; значимым регрессом ГЛЖ; улучшением реологических свойств крови; 24-часовым контролем АД при однократном применении в сут.; а также высокой эффективностью и хорошей переносимостью при всех стадиях АГ, независимо от возраста и сопутствующих заболеваний; эффективность при часто сопутствующих АГ состояниях, таких как ИБС, сахарный диабет, облитерирующий эндартериит

Комбинированное воздействие фелодипина и метопролола на гемодинамику дает дополнительный положительный эффект по сравнению с монотерапией каждым из препаратов в отдельности. Например, рефлекторная тахикардия, вызываемая фелодипином, может быть предотвращена метопрололом, а снижению сердечного выброса вследствие приема метопролола может препятствовать фелодипин [21].

Возможное увеличение периферического сопротивления сосудов, вызываемое  $\beta$ -АБ, может быть легко компенсировано воздействием на этот параметр АК [22].

Дополнительное назначение фелодипина больным АГ, принимающим  $\beta$ -АБ, включая метопролол, способствует улучшению функции почек. Через 6 нед совместной терапии наблюдалось увеличение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и снижение сопротивления сосудов почек, эти эффекты сохраняются через год после проведенного лечения [23].

Мета-анализ 109 исследований показал, что  $\beta$ -АБ, включая метопролол, и АК дают сходный регресс ГЛЖ [24].

Антигипертензивная эффективность комбинаций фелодипина ER и метопролола сукцината также хорошо известна [25,26].

Исследования большой группы пациентов показали, что комбинация фелодипин + метопролол эффективна у 84,4% пациентов [27]. В то же время, антигипертензивная эффективность Логимакса® была более выражена как по сравнению с отдельными его компонентами, так и с другими основными АГП.

Компоненты Логимакса® объединены в новую уникальную систему высвобождения активного вещества, обеспечивающую 24-часовую эффективность и снижающую вероятность ПЭ, зависимость от максимальной концентрации препарата в плазме. Во всех исследованиях по оценке Логимакса® измерения АД проводили через 24 ч после приема препарата. Эти измерения показывают, что Логимакс®, назначенный один раз в сут., сохраняет свою эффективность в интервале между приемами.

В 3-х исследованиях пациентов наблюдали в течение 1-2 лет. Данные этих наблюдений показали, что оптимальный эффект АГТ комбинацией фелодипин + метопролол обычно достигается на первом месяце лечения и количество больных, у которых удалось добиться целевого снижения АД, превышало 90% [28-30].

Во всех долгосрочных исследованиях допускалось увеличение дозировок в случае недостаточного снижения АД. В конце лечения целевого уровня АД достигали 49-70% пациентов при приеме комбинации фелодипин + метопролол в самых низких дозировках; у 23-30% понадобилось увеличение доз и у 7-25% пациентов при отсутствии противопоказаний назначали дополнительную терапию Гхт (12,5-25 мг/сут.) [31,32].

Переносимость обоих препаратов — фелодипина длительного высвобождения (ER — Extended Release) и метопролола сукцината с кинетикой нулевого порядка (ЗОК — Zero-Order Kinetics) анализировали во многих работах. Картина ПЭ для традиционных лекарственных форм фелодипина и метопролола, в основном, сходна с таковой для лекарственных форм с контролируемым высвобождением препарата [33].

Результаты сравнительных исследований показывают, что общая картина ПЭ у пациентов, принимавших комбинацию фелодипин + метопролол, аналогична картине ПЭ, наблюдаемой при монотерапии фелодипином и метопрололом. Большая часть из них оценивается как легкие [29,31]. В целом, наиболее часто встречающимися ПЭ при приеме фелодипина и комбинации фелодипин + метопролол были периферический отек и приливы, в то время как у больных, принимавших метопролол, наиболее часто наблюдались такие ПЭ, как головокружение, утомляемость и респираторные инфекции. Клинически значимые изменения лабораторных параметров или веса тела не были отмечены ни в одной из трех групп испытуемых [29,32,34].

В длительных (1-2 года) наблюдениях [28-30] отмечается, что ПЭ появляются большей частью в первые 3-6 мес. терапии Логимаксом® с последующим уменьшением.

В современных условиях весьма важной является фармакоэкономическая характеристика применения того или иного лекарственного препарата. Ретроспективный фармакоэкономический анализ, выполненный в Швеции, показал, что для лечения АГ легкой и средней степени тяжести комбинация фелодипин + метопролол более выгодна экономически, чем монотерапия эналаприлом [35]. Общая стоимость (средняя стоимость препарата + медицинское обслуживание пациента) 6-недельного курса была примерно одинаковой в обеих группах: 2379 шведских крон (шв крон) для комбинации фелодипин + метопролол и 2360 шв крон для эналаприла, в ценах 1997г. Однако, в расчете стоимости снижения АД на 1 мм рт. ст. — 198 шв крон/мм рт.ст. по сравнению с 328 шв. крон/мм рт. ст., и на число пациентов, у которых удалось добиться необходимого уровня диастолического АД (<90 мм рт.ст.), — 3776 шв крон vs 5756 шв крон на пациента, лечение Логимаксом® оказалось более экономически выгодным, чем лечение эналаприлом.

Стоимость препарата — фактор, все чаще подлежащий анализу при лечении всех заболеваний, и поскольку АГ имеет столь широкое распространение, должна лечиться практически постоянно, она поглощает большую часть затрат на здравоохранение. Настоящее исследование выявило большую экономическую эффективность Логимакса® по сравнению с эналаприлом при расчете на снижение АД на 1 мм рт.ст.

Таким образом, ФК фелодипин ER/метопролола сукцинат ЗОК дает стабильный антигипертензивный эффект у 90% больных мягкой и умеренной АГ с метаболическими нарушениями, снижает подъем АД в утренние часы, способствует нормализации суточного профиля АД, уменьшает частоту сердечных сокращений и достоверно улучшает систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Являясь метаболически нейтральным, препарат хорошо переносится больными, редко вызывает нежелательные реакции и может быть использован для монотерапии у больных мягкой и умеренной АГ, в т.ч. с сопутствующими метаболическими нарушениями.

В заключение следует отметить, что использование ФК и более простых алгоритмов лечения у больных АГ является оправданным и весьма обещающим с позиции повышения приверженности. Вместе с тем, недавние обзоры, обсуждающие препятствия на пути внедрения рекомендаций, основанных на доказательствах, в реальную практику, показали, что это длительный и сложный процесс [36,37], и что придется еще не раз вернуться к обсуждению этих вопросов, в т.ч. использования ФК и повышения приверженности пациентов АГТ.

## Литература

1. Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
2. Joint National Committee on Prevention Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157 (21): 2413-46.
3. 2007 Guidelines for the management of Arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
4. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. М.: “Силицей-Полиграф” 2008.
5. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47: 345-51.
6. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310.
7. Domino FJ. Improving adherence to treatment of hypertension. *Am Fam Physician* 2005; 71: 2089-90.
8. Schroeder K, Fahey TK, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized control trails. *Arch Intern Med* 2004; 164: 722-32.
9. Mitka M. Research probes details of poor adherence in antihypertension drug therapy *JAMA* 2007; 298: 2128.
10. Feldman R, Zou G, Vavdervoort, et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension/ A cluster randomized, controlled trial. *Hypertens* 2009; 53: 646-53.
11. Neutel JB. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2389-401.
12. Bangalore S, Kamalallannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication adherence: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 120: 713-9.
13. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5: 561-72.
14. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988; 259(13): 1976-82.
15. 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.
16. Hedblad B, Wikstrand J, Janzon L, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (IMT): main results from the Beta-blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation* 2001; 103: 1721-6.
17. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke* 2002; 33: 572-7.
18. Hansson L, Zanchetti A, for the HOT study Group. The Hypertension Optimal Treatment (HOT) Study: 12-month data on blood pressure and tolerability. *Blood Press* 1997; 6: 313-7.
19. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with. *Circulation* 1997; 96: 856-63 enalapril. V-Heft III
20. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999; 354: 1751-6.
21. Dahlof B, Hossie J. Antihypertensive efficacy and tolerability of a new once-daily felodipine-metoprolol combination compared with each component alone. *Blood Press* 1993; 2 Suppl. 1: 22-9.
22. Trenkwalder P, Elmfeldt D. Improving the therapeutic balance between efficacy and tolerability in antihypertensive drugs – the rationale and benefits of combining felodipine and metoprolol. *J Hum Hypertens* 1995; 9 Suppl. 2: 37-42.
23. Siewert-Delle A, Ljungman S, Hartford M. Effects of intensified blood-pressure reduction on renal function and albumin excretion in primary hypertension: addition of felodipine or ramipril to long-term treatment with beta-blockade. *Am J Hypertens* 1995; 8: 113-23.
24. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
25. Freeling P, Davis RH, Goves JR, et al. Control of hypertension in elderly patients with felodipine and metoprolol: a double blind, placebo-controlled clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 459-64.
26. Jennings GL, Sudhir K, Laufer E. Assessment of effects of two anti-hypertensive regimens on overall cardiovascular risk. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 181-6.
27. Missault LH, Friart A, Van BP. Efficacy, tolerability and quality of life in the Hypertension Optimal Reduction by Treatment Adjustments – trial (abstract). *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 68.
28. Dahlof B, Jonsson L, Borgholst O, et al. Improved antihypertensive efficacy of the felodipine-metoprolol extended-release tablet compared with each drug alone. *Blood Press* 1993; 2 Suppl. 1: 37-45.
29. Dahlof B, Hossie J. Antihypertensive efficacy and tolerability of a fixed combination of metoprolol and felodipine in comparison with the individual substances in monotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 910-6.
30. Klein G, German MC, Study Group. Combination therapy with felodipine and metoprolol compared with captopril and hydrochlorothiazide. *Blood Press* 1998; 7: 308-12.
31. Berger A, Chima P, Dawes M, et al. A fixed combination of felodipine 5mg and metoprolol 50mg compared with double doses of the individual components as antihypertensive therapy. *J Drug Dev* 1992; 4: 199-206.
32. Hossie J, Dahlof B, Klein G. The long-term antihypertensive efficacy and safety of a new felodipine-metoprolol combination tablet. *Blood Press* 1993; 2 Suppl 1: 46-50.
33. Todd PA, Faulds D. Felodipine. A review of the pharmacology and therapeutic use of the extended release formulation in cardiovascular disorders. *Drugs* 1992; 44: 251-77.
34. Hoffmann J. Comparison of a felodipine-metoprolol combination tablet vs each component alone as antihypertensive therapy. *Blood Press* 1993; 2 Suppl. 1: 30-6.
35. Andersson F, Kartman B, Andersson OK. Cost-effectiveness of felodipine-metoprolol (Logimax) and enalapril in the treatment of hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1998; 20: 833-46.
36. Glasgow RE, Emmons KM. How we can increase translation of research into practice? Type of evidence needed. *Ann Rev Publ Health* 2007; 28: 413-33.
37. Frankle AL, Smit MC, de Veer AJE, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Making* 2008; 8: 38 (1-11).

Поступила 30/07-2009

## Агрессивная терапия статинами при остром коронарном синдроме, возможности аторвастатина в суточной дозе 80 мг

А.Н. Бритов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины  
Росмедтехнологии. Москва, Россия

## Aggressive statin therapy in acute coronary syndrome: therapeutic potential of atorvastatin in the daily dose of 80 mg

A.N. Britov

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

---

Представлен критический обзор исследований последних лет, доказывающих целесообразность назначения статинов в больших дозах, в частности аторвастатина, больным коронарной болезнью сердца (КБС) и очень высоким риском жизнеугрожающих коронарных событий. Недавние плацебо-контролируемые и сравнительные исследования со статинами в высоких дозах, например, аторвастатином в дозе 80 мг/сут., у больных со стабильной КБС или с острым коронарным синдромом (ОКС) продемонстрировали дозозависимый эффект препарата, особенно в первые месяцы после ОКС и инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, лечение, статины, аторвастатин.

The paper reviews recent studies justifying high-dose statin therapy (in particular, atorvastatin treatment) in patients with coronary heart disease (CHD) and high risk of life-threatening coronary events. In the latest placebo-controlled and comparative studies of high statin doses (e.g., 80 mg/d of atorvastatin) in stable CHD or acute coronary syndrome (ACS), a dose-dependent effect of statins has been demonstrated, especially during the first months after ACS and myocardial infarction.

**Key words:** Acute coronary syndrome, therapy, statins, atorvastatin.

---

Несмотря на определенные успехи профилактической кардиологии, проблема факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается весьма актуальной. Развитие современных медикаментозных и хирургических методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС) привели к увеличению числа людей, выживших после острых коронарных событий. Эти больные имеют самый высокий абсолютный риск возникновения повторных коронарных событий, но одновременно и преимущества от профилактического лечения, особенно связанного с коррекцией ФР, в т.ч. дислипидемиями (ДЛП).

В настоящее время общепризнанна для лечения ДЛП терапия ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы, т.е. статинами. Ее использование у лиц с клинически выраженными ССЗ успешно и финансово оправданно. В ряде исследований последних лет пытались

выяснить: приводит ли агрессивная (высокими дозами) терапия статинами (АТС) к дальнейшему снижению риска ССЗ у лиц со стабильной ИБС или после недавно перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с лечением общепринятыми дозами. Поскольку сегодня не вызывает сомнений концепция об атеросклеротическом поражении артерий как комплексе клеточных и молекулярных нарушений, свойственных процессу воспаления, важным в практическом плане является ответ на вопрос: обладает ли АТС существенно более выраженным противовоспалительным эффектом [1-3]. Естественно, что обсуждается проблема безопасности такого лечения. Из известных статинов наиболее часто привлекает внимание аторвастатин в дозе 80 мг/сут. Вниманию читателей предлагается обзор рандомизированных, контролируемых исследований (РКИ) АТС у больных ИБС, в кото-

---

© Бритов А.Н., 2009  
e-mail: anbrinov@yandex.ru;  
abritov@gnicpm.ru

[Бритов А.Н. – вед. н.сотр. отдела разработки клинических методов вторичной профилактики].

рых статины сравнивали с плацебо или между собой, назначаемыми в высоких и общепринятых дозах.

В абсолютном большинстве исследований под “стабильной ИБС” имели в виду случаи с клиникой стенокардии, диагнозом инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризацией миокарда в анамнезе. ОКС диагностировали по наличию типичных клинических симптомов ишемии миокарда с новыми изменениями на электрокардиограмме, характерными для крупно- или мелкоочагового ИМ с или без подъема активности сердечных ферментов выше общепринятой нормы, или нестабильной стенокардии.

#### Статины в лечении больных со стабильной ИБС

Результаты эпидемиологических исследований показали положительную корреляцию между содержанием сывороточного холестерина (ХС) и риском ИБС; пока не определен нижний предел, за которым дальнейшее снижение престаает быть благоприятным [4,5]. РКИ MRC/BHF HPS (Medical Research Council and British Heart Foundation Heart Protection Study) [6] продемонстрировали, что не только больные с высоким уровнем ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП), но и лица с относительно низким уровнем ХС ЛНП (<100 мг/дл, <2,59 ммоль/л) демонстрируют благоприятный эффект лечения статинами. Степень клинического и профилактического успехов зависит от абсолютного снижения уровня ХС ЛНП и степени риска. Естественно, что лица с более высоким исходным ХС ЛНП получают большую выгоду.

Основываясь на наблюдениях > 90 тыс. участников 14 клинических исследований СТТ (Cholesterol Treatment Trialists), было продемонстрировано относительное снижение коронарной смерти на 19% (абсолютное снижение на 1,4% у лиц с предшествующими ИМ или ИБС и на 0,4% без них), а также потребности в коронарной реваскуляризации на 24%, новых случаев инсульта на 17% и уменьшения частоты любых основных сосудистых событий на 21% [7]. Следует отметить, что такой относительный успех терапии был пропорционален абсолютному снижению уровня ХС ЛНП и продолжительности лечения; он существенно не отличался в различных возрастных группах, но у мужчин был более выраженным.

Таким образом, эпидемиологические данные и результаты РКИ [4-7] продемонстрировали поддержку необходимости длительной терапии статинами у лиц с высоким риском ССЗ. Однако оставалось ответить на вопрос: будет ли способствовать АТС (высокими дозами в течение достаточно длительного времени) дополнительному эффекту в плане снижения острых сердечно-сосудистых проявлений у больных стабильной ИБС по сравнению с традиционной терапией.

**Исследование TNT (Treating to New Targets) [8].** Первой целью этого исследования был ответ на воп-

рос: приведет ли снижение уровня ХС ЛНП < 100 мг/дл (<2,59 ммоль/л) у больных стабильной ИБС к дополнительному клиническому эффекту, оцениваемому по конечным точкам (к.т.). После 8-недельной открытой фазы лечения аторвастатином в дозе 10 мг/сут. ~ 10 тыс. участников были рандомизированы на 2 группы (гр.): гр. аторвастатина 10 мг/сут. и гр. аторвастатина в дозе 80 мг/сут. Средний уровень ХС ЛНП упал на 35% в открытой фазе во всей участвующей популяции, но снижался и дальше на ~ 1/5 значительно в гр. АТС за период наблюдения – 77 vs 101 мг/дл или 1,99 vs 2,6 ммоль/л. Только у 8,7% пациентов, принимавших аторвастатин по 80 мг/сут., появились первичные проявления КБС и у лиц, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг/сут., они развились в 10,9%. Снижение абсолютного риска составило 2,2%, относительного риска (ОР) 22% – отношение шансов (ОШ) 0,78; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,69-0,8. Такой успех был достигнут, в первую очередь, благодаря уменьшению случаев нефатального ИМ – ОШ 0,78; 95% ДИ 0,66-0,93 и инсульта – ОШ 0,75; 95% ДИ 0,59-0,96; исключением послужило снижение смертности от ИБС (p=0,09) или случаев реабилитации после остановки сердца (p=0,89).

Однако, связанные с лечением побочные эффекты случались чаще при дозе 80 мг/сут. – 8,1 vs 5,8% в гр. 10 мг/сут. (p<0,001), включая значительный подъем печеночных ферментов – 1,2 vs 0,2% (p<0,001), соответственно. Это чаще было причиной отказа от дальнейшей терапии – 7,2 vs 5,3% (p<0,001). И все же, АТС оказалась сравнительно мягкой, без существенного увеличения риска развития главных, угрожающих жизни побочных явлений. Безопасность достигнутого низкого уровня ХС ЛНП была отмечена в исследовании TNT, в котором отсутствовала корреляция между квинтилями (квинтиль соответствует 20% изучаемой гр. лиц) достигнутого уровня ХС ЛНП и частотой побочных эффектов [9].

#### Исследование IDEAL (Incremental Decrease in End-Points Through Aggressive Lipid Lowering) [10].

Это открытое, слепое исследование с оценкой по к.т., в котором 8888 участников с острым ИМ в анамнезе были рандомизированы на 2 гр. для лечения симвастатином в обычной дозе 20-40 мг/сут. или аторвастатином в дозе 80 мг/сут. (АТС). В исследовании не было периодов обкатки и отмыкания у больных, уже получавших статины к началу исследования (~75% в каждой группе).

Период наблюдения составил в среднем 4,8 года. За первичные к.т. принимали любые коронарные события: смерть от ССЗ, нефатальный ИМ или реабилитация после остановки сердца. В среднем уровень ХС ЛНП в гр. АТС аторвастатина оказался на 23% ниже, чем в гр. симвастатина – 20 мг/сут. Хотя в исследовании не было показано достоверное снижение вышеназванных к.т. – ОШ 0,89; 95% ДИ 0,78-1,01, отмечено значимое снижение комп-

лекса вторичных к.т., к которым, в частности, относились любые проявления ИБС – ОШ 0,84; 95% ДИ 0,76-0,91, и любые сердечно-сосудистые события – ОШ 0,84; 95% ДИ 0,78-0,91. Критерии оценки нежелательных побочных эффектов в исследовании IDEAL отличались от других в такого рода исследованиях, поэтому зарегистрированы довольно часто, хотя значимой разницы между гр. не отмечено: 47,4% у принимавших симвастатин 20/40 мг/сут. vs 46,5% у принимавших АТС (p=0,42). Тем не менее, случаев, заставивших отказаться от приема препаратов, было не так много: 4,2% и 9,6% в гр. симвастатина и аторвастатина, соответственно (p<0,001).

Несмотря на то, что исследования TNT и IDEAL не показали принципиального преимущества высоких доз статинов в плане снижения общей смертности по сравнению с наиболее авторитетными предшествующими исследованиями – 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [11], LIPID (Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) [12], CARE (Cholesterol and Recurrent Events) [13], по другим к.т. продемонстрировали преимущества АТС по сравнению со стандартной. IDEAL продемонстрировало достоверное снижение главных сердечно-сосудистых событий: ОШ 0,87; 95% ДИ 0,78-0,98. Это вполне согласуется и с данными TNT.

Преимущество применения больших доз аторвастатина было показано в отечественном многоцентровом исследовании АТЛАНТИКА (Аторвастатин в Лечении пАциеНТов с Ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности) с участием 697 больных [14], авторы которого показали, что применение статинов с целью вторичной профилактики ИБС позволяет за 24 нед наблюдения достигнуть целевого уровня ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л) при обычной терапии (стандартные дозы различных статинов получали ~ 70-75% пациентов) в 34,4%, при терапии аторвастатином в фиксированной дозе 10 мг/сут. – в 38,9%, а при терапии аторвастатином в дозе 40-80 мг/сут. – в 67,6% случаев. Максимальное число (73,4%) пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛНП, отмечено через 12 нед в гр. АТС. У больных, у которых лечение статинами было элементом первичной профилактики, достижение целевого уровня ХС ЛНП было достигнуто в 36%, 55% и 84% соответственно. Средние уровни ХС ЛНП при приеме высоких доз аторвастатина снижаются до существенно более низких. Таким образом, было доказано, что применение высоких доз аторвастатина позволяет гораздо надежнее контролировать содержание атерогенных фракций липидов. В исследовании АТЛАНТИКА использовали генерический препарат аторвастатина – Аторис®, КРКА, Словения) [14].

Кроме ключевых проблем эффективности и безопасности терапии статинами в высоких дозах,

обсуждение стоимости играет важную роль при выборе АТС с профилактической целью. На основании недавних доказательных исследований методические рекомендации, например, Adult Treatment Panel III guidelines, пересмотрели целевой уровень ХС ЛНП с 78 мг/дл на 70 мг/дл у больных диагностированной ИБС. Соображения стоимости терапии стали соотносить с альтернативными рассуждениями, в которых принимались в расчет качество предстоящей жизни quality-adjusted life-years (QALYs) и общая эффективность. Было показано, что каждый “качественно” прожитый год потребует дополнительных расходов в размере US \$30-45 тыс., если применять статины в высоких дозах. При этом необходимо учитывать более дорогие лечебные подходы, например, коронарное шунтирование, при такого рода оценках [15].

Для достижения уровня ХС ЛНП=70 мг/дл можно принимать другие статины, более привычные для пациентов; дозы аторвастатина 80 мг/сут. имеет смысл назначать при клинически выраженной КБС, особенно, если указанного уровня ХС ЛНП (70 мг/дл) не удается добиться иным путем.

Период, следующий сразу за ОКС, отличается особенно высоким риском сердечно-сосудистых событий, таких как внезапная сердечная смерть (ВСС), сердечная недостаточность (СН), аритмии, повторный ИМ, сердечная ишемия и инсульт. Серьезным недостатком многоцентровых исследований, выполненных на больных, перенесших ОКС [11,13,14,16], оказалось включение больных только через 6 мес. после начала ОКС. Поэтому эффективность статинов не была оценена адекватно. Это ограничение удалось преодолеть в исследованиях с использованием высоких доз статинов, таких как MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) [17], PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation & Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) [18] и A to Z (Aggrastat to Zocor) [19].

**Исследование MIRACL [17].** В исследовании сравнивали лечение аторвастатином в дозе 80 мг/сут. с плацебо, которые назначали в первые 24-96 ч после начала клинических проявлений ОКС, к которым относили случаи НС или ИМ без зубца Q (неQ-ИМ), для снижения частоты смертельных или несмертельных ишемических событий. Свыше 3 тыс. пациентов в возрасте ≥18 лет были успешно рандомизированы и подверглись наблюдению в течение 16 нед после ОКС. Оказалось, что больные, принимавшие аторвастатин, имели тенденцию к снижению, так называемого, релевантного риска (RR) – риска, относящегося к конкретной к.т., по сравнению с больными, получавшими плацебо – 14,8% vs 17,4%; RR 0,84; 95% ДИ 0,70-1,00. Хотя в отношении смертей,

нефатального ИМ или случаев остановки сердца (реанимация) не было различий в двух гр; значительно реже наблюдались эпизоды повторной госпитализации среди лиц, принимавших аторвастатин – 6,2 vs 8,4%; RR: 0,74; 95% ДИ 0,57-0,95. Благоприятная тенденция была отмечена в отношении случаев коронарной реваскуляризации, а также ухудшения клинической картины сердечной недостаточности (СН) и/или стенокардии. При этом уровень ХС ЛНП существенно снижался на ~ 50% ( $p < 0,001$ ), хотя активность печеночных трансаминаз также значительно повышалась ( $p < 0,001$ ) у больных, принимавших аторвастатин 80 мг/сут.

**Исследование PROVE IT-TIMI 22** [18]. Оригинальный дизайн этой программы имел целью сравнить эффективность правастатина 40 мг/сут. (стандартная терапия) и аторвастатина 80 мг/сут. (АТС) у больных в первые 10 дней ОКС; в исследовании PROVE IT-TIMI 22 критерии недостаточной эффективности отсутствовали; но потом оценивались преимущества высоких доз аторвастатина. В исследовании дополнительно изучено влияние 10-дневного курса гатифлоксацина (gatifloxacin), противомикробного препарата из группы фторхинолонов, по сравнению с плацебо, назначаемых ежемесячно во время периода наблюдения. По окончании 2 лет наблюдения уровень ХС ЛНП оказался ниже на ~ 20% ( $p < 0,001$ ) и частота первичных к.т., включая смерть от любой причины, ИМ, НС, требующие госпитализации и реваскуляризации, – на 16% в гр. аторвастатина 80 мг/сут. по сравнению с гр. правастатина 40 мг/сут. – ОШ 0,84; 95% ДИ 0,74-0,95 ( $p = 0,005$ ). В гр. АТС значительно снизился уровень С-реактивного белка (СРБ) в первые 30 дней по сравнению со стандартной терапией ( $p < 0,001$ ), это различие сохранилось и через 2 года наблюдения. Снижение на 14% ( $p = 0,029$ ) имело место в отношении вторичных к.т. – смерть от КБС, несмертельный ИМ и реваскуляризация, произведенная в первые 30 дней после рандомизации. Хотя преимущества АТС оказались одинаковыми в различных специфических подгруппах: мужчины vs женщины, больные НС vs лиц с ИМ, пациенты с сахарным диабетом vs лиц с нормальными показателями гликемии. Эти преимущества были более выраженными у лиц с исходным уровнем ХС ЛПН  $> 125$  мг/дл по сравнению с теми, у кого ХС ЛПН был  $< 125$  мг/дл ( $p = 0,02$ ).

Не наблюдали значительных различий между 2 гр. различающимися в плане прерывания лечения ( $p = 0,30$ ), хотя повышение активности трансаминаз наблюдалось чаще при высоких дозах статинов ( $p < 0,001$ ). Эту проблему разрешали путем повторного титрования дозы статинов или отмены препаратов.

В фазе **Z исследования A to Z** сравнивали режим раннего начала АТС (симвастатин по 40 мг/сут. в течение 1 мес., а в дальнейшем 80 мг/сут.) с режимом менее АТС (плацебо в течение 4 мес. сменилось в дальнейшем симвастатином 20 мг/сут.) у больных с ОКС (ИМ без подъема ST или ИМ с подъемом ST) [19]. Комбинированная первичная к.т. включала: сердечно-сосудистую смерть, несмертельный ИМ, повторное поступление в стационар в связи с ОКС или инсультом; вторичные к.т. состояли из отдельных компонентов первичной к.т., реваскуляризация из-за ишемии, обострение СН и смертности от всех причин (ОС). Только 44% больных потребовалось чреозкожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу ОКС; 32% лиц из гр. плацебо + симвастатин 20 мг/сут. и 34% лиц из гр. симвастатин 40/80 мг/сут. прекратили лечение преждевременно. Уровни ХС ЛНП и СРБ оказались значительно ниже в гр. симвастатин 40/80 мг/сут. в процессе наблюдения ( $p < 0,001$ ). Первичные к.т. в гр. симвастатин 40/80 мг/сут. и плацебо 20 мг/сут. не отличались достоверно – ОШ: 0,89; ДИ: 0,76-1,04. При анализе *post hoc* отсутствовали различия по первичным к.т. в течение первых 4 мес. лечения – ОШ: 1,01; 95% ДИ: 0,83-1,25, хотя значимые различия были отмечены в период от 4 мес. и до конца периода наблюдения – ОШ: 0,75; 95% ДИ: 0,60-0,95. Более стабильное снижение риска отмечено уже после периода, когда этот риск прошел пиковый уровень. Подъемы сывороточных трансаминаз более чем в 3 раза выше верхней границы нормы (ВГН) отмечены в 0,4% в гр. плацебо-симвастатин 20 мг/сут. и в 0,9% – в гр. симвастатин 40/80 мг/сут. ( $p = 0,05$ ). Однако было выявлено 9 случаев тяжелой миопатии (креатинфосфокиназа  $> 10000$  ед.) в группе АТС, а в гр. симвастатин 20 мг/сут. только в 1 случае. Это доказывает, что каждое третье предупрежденное событие при лечении симвастатином 80 мг/сут. приводит к нежелательным эффектам, чего не отмечалось, как правило, при лечении аторвастатином.

Благодаря тому, что различные препараты статинов использовали для сравнения, стало возможным объяснить часть различий от применения конкретных статинов их индивидуальными свойствами, в первую очередь так называемыми плейотропными или нелипидными эффектами. Мета-анализы [20] PROVE IT-TIMI 22, A to Z продемонстрировали, что АТС снижает смертность от разных причин после ОКС на ~ 23% – ОШ: 0,77; 95% ДИ: 0,63-0,95, без статистически доказанной гетерогенности между этими исследованиями. Зато существенно отличались более ранние изменения высокочувствительного СРБ (вч-СРБ) в PROVE IT-TIMI 22 в гр. лечения по сравнению с исследованием A to Z. При использовании общепринятых к.т. результаты

всегда показывали преимущества в раннем периоде после ОКС [18], когда назначали аторвастатин в дозе 80 мг/сут.

Повышение печеночных ферментов более чем в 3 раза по сравнению с ВГН наблюдали у 0,4% лиц в гр. плацебо-симвастатин и в 0,9% у тех, кто получал высокие дозы статинов в исследовании A to Z. Нарушения печеночной функции и миалгия, как известно, наблюдаются при более высоких дозах статина и не обязательно является причиной уменьшения или отмены режима лечения, но, возможно, обязывают дополнительно титровать дозу. Сравнительно большая частота миопатии повышает интерес клиницистов к проблеме безопасности высоких доз статинов. Миопатии чаще всего наблюдались при взаимодействии с одновременно назначенным амиодароном [22].

До сих пор нет ответа на вопрос о времени начала АТС после ОКС. Во-первых, какой временной промежуток до получения существенных клинических преимуществ следует считать оптимальным? Во-вторых, как ранняя терапия статинами согласуется с другой интенсивной терапией у этой категории больных? В исследовании MIRACL существенные преимущества были доказаны только через 16 нед наблюдения после рандомизации. Результаты PROVE IT-TIMI 22 показали, что преимущества высоких доз лечения статинами появляются не ранее, чем через 30 сут. Однако наибольшей статистической значимости эти различия достигали только через 180 сут после рандомизации. Анализ *post hoc* исследования от A to Z показал, что отсутствуют различия по первичной к.т. между двумя гр. и до 4 мес. после рандомизации — ОШ: 1,01; 95% ДИ: 0,83-1,25, хотя различие в дальнейшем становится значительным — ОШ: 0,75; 95% ДИ: 0,60-0,95.

К сожалению, пока не ясно, является ли ранее начало АТС лучше, чем столь же раннее применение препарата сравнения, но не плацебо. Было продемонстрировано значительное снижение комплексной к.т.: смертельный исход, ИМ или повторная госпитализация по причине повторного ОКС — ОШ: 0,72; 95% ДИ: 0,52-0,99, в первые 30 сут после ОКС у лиц рандомизированных на АТС — аторвастатином 80 мг/сут. в сравнении с правастатином 40 мг/сут. [23]. Ранний успех был достигнут благодаря плейотропным эффектам высоких доз аторвастатина в первый мес. АТС.

После ОКС АТС значительно уменьшает клинические неблагоприятные исходы в первые 30 сут, анализ всех полученных доказательств пока-

зывает, что этот успех наиболее выражен через ~ 4 мес. лечения. Фактически уровни СРБ значительно снижались в течение первых 4 мес. после рандомизации в исследованиях MIRACL [24] и PROVE IT-TIMI 22 [18], т. е. там, где использовались высокие дозы аторвастатина. Возможно, что успехи АТС после ОКС опосредованы, по крайней мере, отчасти, уменьшением воспаления независимо от снижения липидов.

В последнее время активно обсуждается проблема назначения сопутствующей терапии: аспирин, клопидогрел, нитраты, ингибиторы ангиотензин-превращающегося фермента или β-адреноблокаторы и/или инвазивным вмешательствам, например, ангиопластика, стентирования коронарных артерий сердца, которые, как известно, значимо влияют на клинические исходы при коронарных событиях. Похоже, что эффект высоких доз статинов был независим от сопутствующего лечения [16-19].

В объединенном мета-анализе с участием > 27 тыс. пациентов (> 100 тыс. чел.-лет наблюдения) из 4 крупных клинических исследований (TNT, IDEAL, PROVE IT-TIMI 22, A to Z) продемонстрировано значительное снижение риска коронарной смерти и ИМ — ОШ: 0,84; 95% ДИ: 0,77-0,91, на высоких дозах статинов [25]. Значительное снижение наблюдалось также для других клинических к.т., таких, как коронарная смерть или любое сердечно-сосудистое событие — ОШ: 0,84; 95% ДИ: 0,80-0,89, и инсульты — ОШ: 0,82; 95% ДИ: 0,71-0,96. Благоприятная тенденция была отмечена в плане снижения сердечно-сосудистой смертности — ОШ: 0,88; 95% ДИ: 0,78-1,00. Таким образом, считают, что преимущества АТС над стандартной терапией в большей степени состоят в снижении несмертельных сердечно-сосудистых исходов. Частота же смертности от прочих причин была схожей при высоких (2,5%) и стандартных (2,4%) дозах в этом мета-анализе, что лишний раз подчеркивает безопасность высокодозовых режимов лечения.

В свете таких результатов следует рекомендовать в клиническую практику раннюю АТС аторвастатином в течение хотя бы первого года после ОКС. Конечно это потребует дополнительных затрат, но, во-первых, доказанное снижение смертности и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений вполне оправдывают эти затраты, а, во-вторых, применение зарекомендовавших себя генериков того же аторвастатина должно смягчить эту проблему.

## Литература

1. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science* 1973; 180: 1332-9.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
3. Шевченко О.П., Мишнев О.Д. Ишемическая болезнь сердца. Монография. Москва "Реафарм" 2005.
4. Law MR, Wald NJ. Risk factor thresholds: their existence under scrutiny. *BMJ* 2000; 324(7353): 1570-6.
5. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *JACC* 2005; 46(10): 1855-62.
6. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9326): 7-22.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366(9493): 1267-78.
8. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425-35.
9. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, et al. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the Treating to New Targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007; 100(5): 747-52.
10. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294(19): 2437-45.
11. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383-9.
12. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) study group. *N Engl J Med* 1998; 339(19): 1349-57.
13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1001-9.
14. Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., Барбик-Жагар Б. от имени рабочей группы "АТЛАНТИКА". Аторвастатин в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дислипидемией и высоким общим риском: оценка эффективности и безопасности. Дизайн и основные результаты исследования АТЛАНТИКА. *Кардиология* 2008; 11: 4-13.
15. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13(5): 437-52.
16. Seshasai SRK, Ray KK. Intensive Statin Therapy in Coronary Artery Disease: is Lower Cholesterol Better and Safe? *Future Cardiol* 2009; 5(2): 129-39.
17. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(13): 1711-8.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495-504.
19. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292(11): 1307-16.
20. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007; 100(7): 1047-51.
21. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004; 292(11): 1365-7.
22. Jacobson TA. Toward "pain-free" statin prescribing: clinical algorithm for diagnosis and management of myalgia. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(6): 687-700.
23. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *JACC* 2005; 46(8): 1405-10.
24. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108(13): 1560-6.
25. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *JACC* 2006; 48(3): 438-45.

Поступила 29/06-2009

## Самостоятельное измерение артериального давления — возможности и ограничения метода в клинической и исследовательской практике

Е.В. Платонова\*, В.М. Горбунов, С.А. Шальнова

ФГУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологии». Москва, Россия

## Self-measurement of blood pressure: strengths and limitations in clinical and research settings

E.V. Platonova\*, V.M. Gorbunov, S.A. Shalnova

State Research Centre for Preventive Medicine, Federal Agency on High Medical Technologies. Moscow, Russia

В статье подробно изложены научные данные по валидации и классификации приборов для метода самоконтроля артериального давления (СКАД); показаны его преимущества и ограничения; изложены современные направления в изучении метода СКАД как самостоятельного, так и дополнительного к традиционному измерению АД, способа наблюдения в практической и научной деятельности врача; проанализирована интерпретация результатов СКАД, полученных в длительных клинических и эпидемиологических исследованиях в мире. Уделено особое внимание техническим и клиническим проблемам использования тонометров и непосредственно самого метода в целом.

**Ключевые слова:** самоконтроль артериального давления, валидизация, прогностическая ценность, утренняя артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия

The article describes in detail the evidence on validation and classification of existing devices for blood pressure self-control (BPSC). The strengths and limitations of BPSC are discussed, together with modern approaches to research and clinical application of BPSC as independent method or in combination with traditional BP measurement. The current clinical and epidemiologic evidence on BPSC is analysed. Technical and clinical aspects of the method in general and of tonometer use, in particular, are emphasised.

**Key words:** Blood pressure self-control, validation, prognostic value, morning arterial hypertension, antihypertensive therapy.

Надежность полученных результатов при регистрации артериального давления (АД) играет важную роль в диагностике, ведении и лечении больных артериальной гипертензией (АГ). Традиционный метод измерения АД (ТАД) имеет ряд ограничений, которые могут стать причиной неточной диагностической оценки состояния пациента. Тревожная реакция больного, невозможность проследить за суточным, недельным и более продолжительным профилем АД с помощью ТАД, влияют на надежность оценки эффективности лечения АГ: возможны как недооценка, так и переоценка достигнутого эффекта, не учитываются продолжительность и равномерность антигипертензивного действия препарата. Ошибочно выбранная интенсивность терапевтической тактики

может негативно влиять на приверженность больных АГ лечению. В Европейских рекомендациях по ведению больных АГ 2003 впервые было отмечено, что применение неинвазивных амбулаторных методов измерения АД в диагностике и оценке результатов лечения АГ позволяет избежать многих недостатков, присущих ТАД [1].

Самоконтроль АД (СКАД), предложенный еще в 1940г [2] в качестве дополнительного диагностического метода, за последнее десятилетие, благодаря бурному развитию современных технологий, занял свою нишу в алгоритме ведения пациентов с АГ. Активное использование этого метода в клинической и исследовательской практике привело к появлению на потребительском рынке различных моде-

© Коллектив авторов, 2009  
Тел.: (495) 625-45-44

[Платонова Е.В. (\*контактное лицо) — н.сотрудник отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Горбунов В.М. — зав. лабораторией разработки и внедрения амбулаторных диагностических методов отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний, Шальнова С.А. — рук. отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний].

**Таблица 1**

Критерии классов точности для протокола BHS [4]

| класс | Абсолютное различие между стандартным и тестируемым прибором (мм рт.ст.) |     |     |
|-------|--|-----|-----|
|       | ≤5   | ≤10 | ≤15 |
|       | Суммарное число измерений (%)  |     |     |
| A     | 60   | 85  | 95  |
| B     | 50   | 75  | 90  |
| C     | 40   | 65  | 85  |
| D     | Ниже чем у класса C  |     |     |

лей тонометров для использования в домашних условиях. Число модификаций таких аппаратов постоянно растет, однако среди них мало прошедших клинические испытания на точность измерения. Это связано со сложностями выполнения процедуры валидации приборов для СКАД.

При тестировании тонометров используют два альтернативных принципа оценки точности приборов: одновременное сравнение или последовательное сравнение результатов измерений АД, регистрируемых на одной руке. Оба они основаны на аускультативном методе определения АД с помощью ртутного тонометра и сопоставлении данных с показателями оцениваемого прибора. Для валидации (определения надежности) тонометров используют специальные протоколы, на основании которых аппараты могут быть “рекомендованы” или “не рекомендованы” к применению. Одними из самых популярных протоколов, основанных на первом принципе сравнения, являются американский AAMI/ASH 1993 [3] и протокол Британского общества по изучению артериальной гипертензии (BHS) 1993г [4]. Прибор для СКАД считается тестированным, если он соответствует классу не ниже В/В для систолического АД (САД) / диастолического АД (ДАД), согласно протоколу BHS (таблица 1). По протоколу AAMI/ASH, среднее отличие результатов измерений между тестируемым и экспертным приборами не должно быть > 5 мм рт.ст., при условии погрешности среднего в пределах ± 8 мм рт.ст.

Протоколы BHS и AAMI/ASH, различаясь в деталях, имеют общую цель: стандартизацию процедуры валидации. Это позволяет установить минимальный уровень точности и минимум измерений для облегчения сравнения одного прибора с дру-

гим [5]. Тонометры оценивают согласно одному или двум протоколам. Однако опыт показывает, что условия, которые требуют эти протоколы, трудно выполнимы: необходимо из большого числа добровольцев отобрать такое количество, которое позволило бы охватить значительный диапазон измерений АД. Время для выполнения валидационного исследования ограничено, что создает трудности в подборе квалифицированного персонала. Эти факторы усложняют и делают весьма дорогостоящими подобные исследования; лишь ограниченное число центров готовы их проводить. После роспуска подразделения по измерению АД BHS, в 2000г Рабочая группа мониторинга АД Европейского общества артериальной гипертензии (ESH) во главе с O'Brien E разработала Международный протокол (IP). Он упростил процедуру валидации, не затронув целостности предшествующих протоколов. Используя принцип последовательного сравнения эталонного и тестируемого приборов, стало возможным получение валидированных данных без утраты их точности при сокращении числа добровольцев с 85 до 33. Такие результаты исследователи получили после анализа ранее выполненных в Дублине 19 исследований по валидации по протоколам BHS и AAMI [6]. Тестирование по протоколу IP проходит в две фазы. В первую из них необходимо выполнить парные триады измерений АД у 15 человек, во вторую фазу повторить то же самое еще у 18 отобранных добровольцев. После этого проводится процедура сравнения результатов (таблица 2) [7].

Применение протокола IP рекомендовано для лиц > 30 лет и не распространяется на детей, беременных, лиц преклонного возраста, а также больных с мерцательной аритмией и частой экстрасистолией [6].

**Таблица 2**

Критерии точности для протокола IP [6]

| Число парных, сравниваемых измерений                                   | 1 <sup>й</sup> критерий | 2 <sup>й</sup> критерий | 3 <sup>й</sup> критерий |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|  | ≤5 мм рт.ст.            | ≤ 10 мм рт.ст.          | ≤15 мм рт.ст.           |
| 45<br>(у 15 добровольцев, должны достигнуть не менее 1го критерия)     | 20                      | 30                      | 35                      |
| 99<br>(у 15+18 добровольцев, должны достигнуть не менее 2ух критериев) | 50                      | 75                      | 90                      |
| 99<br>(должны достигнуть всех 3 критериев)                             | 45                      | 70                      | 85                      |

В тестировании приборов для СКАД, возможно использование так называемых имитаторов, заменяющих добровольцев. В созданных “искусственных” условиях согласно вышеперечисленным протоколам, можно изучать более разнообразные смоделированные клинические ситуации, что расширяет границы надежности тестируемых тонометров [8].

Таким образом, совершенствование протоколов валидации для приборов, измеряющих АД, является одной из важных задач, стоящих перед независимыми экспертами в этой области [6,9]. Наиболее полная, постоянно обновляемая информация, о результатах тестирования представлена на сайте [www.dablededucational.com](http://www.dablededucational.com) [6].

### **Классификация приборов для измерения СКАД [10]**

В основе работы тонометров лежат 2 неинвазивных способа измерения АД:

- аускультативный метод, регистрирующий тоны Короткова 1901г;
- осциллометрический метод (Marey EJ 1876г), оценивающий амплитуду мелких колебаний давления в манжете, передаваемых на нее с пульсирующей артерии.

Измерение АД производят либо с помощью механических, либо электронных автоматических или полуавтоматических моделей.

АД аускультативным методом регистрируют с помощью механических:

- ртутных,
- anerоидных (существуют также электронные модели),
- тонометров “гибридов”, сочетающих в себе свойства электронного и аускультативного приборов. В таких моделях имитируется измерение ртутным прибором.

Осциллометрические приборы для измерения АД являются только электронными. Их подразделяют с зависимости от регистрации АД:

- по местоположению манжеты или прибора на верхней конечности (уровень плечевой, лучевой артерии или артерий пальца),
- по временному алгоритму (по требованию, 24-48-часовая, непрерывные короткие серии до 24 ч),
- по подключению другого оценочного принципа: ультразвуковой техники, тонометрии с изучением пульсовой волны (ПВ).

Для СКАД используют аппараты 2 видов:

- ртутные и anerоидные приборы, представленные тонометрами с аускультативным принципом измерения;
- электронные тонометры с осциллометрическим методом регистрации АД.

Точность измерения АД ртутным тонометром у больных с хорошо выраженной пульсацией плече-

вой артерии (ПА), считают эталонной. По сравнению с anerоидными и электронными моделями, такое превосходство в надежности измерений у ртутных тонометров, связано с простотой их проверки [11]: уровень ртути должен находиться на “нуле”; ртуть, используемая в приборе, должна быть свободной от различных примесей; измерительная трубка должна быть чистой; и располагаться вертикально. Однако производство ртутных тонометров в мире сокращается в связи с запретом использования ртути в медицинских учреждениях из-за ее токсичности [10]. В России, странах Скандинавии, Нидерландах выпуск ртутных моделей прекращен.

Aнероидные тонометры требуют регулярного тестирования. Результат измерения АД этими приборами, за счет аускультативного способа регистрации, приближается по точности к данным ртутного тонометра. Но необходимо отметить технические недостатки метода: зависимость точности измерения от расположения фонендоскопа или микрофона, обязательный контакт микрофона с кожей.

В осциллометрических электронных тонометрах САД и ДАД определяются расчетным способом с помощью программного обеспечения конкретной модели прибора, основываясь на АД среднее (АД<sub>ср</sub>), которому соответствует максимальная амплитуда осциллометрических пульсаций. Использование таких тонометров не требует от пациентов особых навыков и познаний в области измерения АД; не имеет значения, как расположена манжета по отношению к ПА, наличие посторонних шумов, состояние слуха пациента. Этот метод дает достаточно точные показатели при таких феноменах как “аускультативный провал”, “бесконечный тон”, слабые тоны Короткова. Метод предпочтительней в экологическом аспекте. Производство таких аппаратов дешевле аускультативных моделей. С появлением функций памяти (до 250 измерений) и переноса данных с помощью программного обеспечения на персональный компьютер, такие тонометры расширили возможности научных исследований по оценке эффективности лечения, изучению прогноза больных АГ.

Расположение манжеты (на уровне плеча, запястья или пальца) по отношению к уровню сердца влияет на получение соответствующей степени надежности измерений АД. Необходимо отметить, что в международных рекомендациях по измерению АД предпочтение отдаются плечевым моделям [10]. Согласно этим рекомендациям применение плечевой манжеты, размер которой (таблица 3), составляет в идеале 80% длины окружности плеча, но не менее ее 40% [12], позволяет получить наиболее надежные результаты при условии применения валидированных тонометров (таблица 4).

Многими исследователями было показано, что ошибки в точности измерений – завышение результатов АД, возрастают при использовании

Таблица 3

| Рекомендуемые размеры плечевых манжет [10] |                   |          |                  |                            |
|--|-------------------|----------|------------------|----------------------------|
| Размер                                     | Малый<br>взрослый | Взрослый | Большой взрослый | Экстра большой<br>взрослый |
| Окружность плеча (см)                      | 22-26             | 27-34    | 35-44            | 45-52                      |
| Длина манжеты (см)                         | 12x22             | 16x30    | 16x36            | 16x42                      |

Таблица 4

| Список валидированных тонометров с плечевыми манжетами для СКАД |  |   |                       |                          |
|---|--|---|-----------------------|--------------------------|
| ПРОИЗВОДИТЕЛЬ   | МОДЕЛИ ПРИБОРОВ                              |   |                       |                          |
| Omron   | HEM 722 <sup>j</sup>                         | HEM 735C <sup>j</sup>                       | HEM 713C <sup>k</sup> | HEM 712C                 |
|   | HEM737C <sup>55</sup> (711AC, 773C,739A,757) | HEM 705CP <sup>l</sup> (705IT) <sup>b</sup> | HEM 907 <sup>c</sup>  | HEM 7001-E <sup>16</sup> |
| A&D   | UA767 <sup>f,23</sup>                        | UA787 <sup>g</sup>                          | UA705 <sup>e</sup>    | UA631 (779) <sup>d</sup> |
| MicroLife BP  |  | 3BTO-A <sup>i</sup>                         |                       |                          |
| Seinex  |  | SE-9400                                     |                       |                          |
| Colson MAM BP   |  | 3AA1-2 <sup>h</sup>                         |                       |                          |
| Datascope Accutorr Plus <sup>a</sup>                            |  |   |                       |                          |
| Welch-Allyn   |  | ‘Vital Signs’ <sup>24</sup>                 |                       |                          |
| Nissei  |  | WS 310                                      |                       |                          |

- a. White W, Herbst T, Thavarajah S, Giacco S. Clinical evaluation of the Trimline blood pressure cuffs with the Accutorr Plus Monitor Blood Press Monit 2003; 8: 137-40.
- b. Coleman A, Freeman P, Steel S, Shennan A. Validation of the Omron 705IT (HEM-759-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol Blood Pressure Monit 2006; 11: 27-32.
- c. El Assaad MA, Topouchian JA, Darne BM, Asmar RG. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. Blood Press Monit 2002; 7: 237-41.
- d. Longo D, Bertolo O, Toffanin G, et al. Validation of the A & D UA-631 (UA-779 Life Source) device for self-measurement of blood pressure and relationship between its performance and large artery compliance. Blood Press Monit 2002; 7: 243-8.
- e. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, et al. Validation of the A&D UA-705 device for self-measurement of blood pressure according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 2006; 11: 223-7.
- f. Yarrows SA, Brook RD. Measurement Variation Among 12 Electronic Home Blood Pressure Monitors. *Am J Hypertens* 2000; 13: 276-82.
- g. Longo D, Toffanin G, Garbelotto R, et al. Performance of the UA-787 oscillometric blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension Protocol. *Blood Press Monit* 2003; 8: 91-5.
- h. Pereira T, Maldonado J. Valida çã o de aparelho de medi çã o autom á tica da press ã o arterial Colson MAM BP3AA1-2 segundo o Protocolo da Sociedade Europeia de Hipertens ã o Rev Port. *Cardiol* 2005; 24(11): 1341-51.
- i. Reinders A, Cuckson A C, Lee J T M, Shennan A H. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the *MicroLife 3BTO-A*. *BJOG* 2005; 112: 1-6.
- j. Bortolotto LA, Henry O, Hanon O, et al. Validation of two devices for self-measurement of blood pressure by elderly patients according to the revised British Hypertension Society protocol: the Omron HEM-722C and HEM-735C. *Blood Press Monit* 1999; 4: 21-5.
- k. Mufunda J, Sparks B, Chifomba J, et al. Comparison of the Omron HEM-713C automated blood pressure monitor with a standard auscultatory method using a mercury manometer. *Central Afr J Med* 1996; 42: 230-2.
- l. O'Brien E, Mee F, Atkins N, et al. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised BHS protocol: The Omron HEM -705CP, Philips HP 5332 and Nissei DS-175. *Blood Press Monit* 1996; 1: 55-61.

меньшего, чем необходимо для пациента размера манжеты.

Автоматические тонометры на запястье, удобные для лиц с ожирением, до настоящего времени не рекомендованы для клинического и домашнего применения в связи с регистрацией этими приборами АД со значительной погрешностью измерения [13]. Стандартное отклонение средних различий АД, полученных для запястных и плечевых моделей, при сравнении с эталонным тонометром (таблица 5) > 8 мм рт.ст.

Аналогичные результаты (таблица 6) были получены в других исследованиях с использованием запястной модели “Omron Rx” и “Omron Rx- M” по протоколу BHS:

При АД ≥ 130/80 мм рт.ст. прибор “Omron Rx” достиг лишь “С” класса точности, несмотря на то,

что при АД < 130/80 мм рт.ст. значимых различий между тестируемым прибором и ртутным тонометром не было – 124/77 vs 123/75 мм рт.ст., соответственно. Эта модель также не полностью соответствовала критериям ААМІ протокола [14]. Модификация тонометра (“Omron Rx-M”) достигла класса “D” и не прошла тестирования по протоколу ААМІ (≤5/±8) [15]. Необходимо отметить, что фирмы-разработчики занимаются усовершенствованием запястных моделей, что было с одобрением отмечено в 2007г на конгрессе по АГ в Милане, Италия. В качестве примера можно привести разработки “Omron” [11]. Одной из них являются сенсоры положения руки (Advanced Positioning Sensor-APS) в модели “Omron R7”, в основе работы которых, лежит блокировка старта измерения АД при

Таблица 5

Сравнительная точность осциллометрических тонометров [13]

| Показатели    | Приборы с плечевыми манжетами |                       | Запястные приборы |                        |
|---------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------|------------------------|
|               | САД мм рт.ст.                 | ДАД мм рт.ст.<br>n=97 | САД мм рт.ст.     | ДАД мм рт.ст.<br>n=173 |
| Среднее (SD)1 | 2,2(5,6)                      | 1,9(6,6)              | -2,1(9,7)         | 1,2(7,3)               |
| Среднее (SD)2 | 5,1(6,3)                      | 2,9(5,1)<br>n=136     | -2,3(10,2)        | -5,6(8,6)<br>n=92      |

“неправильном” положении запястья относительно уровня сердца. Другим направлением, позволяющим нивелировать большой разброс результатов последовательных измерений АД запястными моделями, является применение различных типов усреднения полученных данных. Результаты, полученные с помощью обсуждаемой модели, были сопоставимы с данными прибора с плечевой манжетой. Средние различия между тестируемым прибором и ртутным тонометром были также сопоставимы (таблица 7).

После распределения полученных значений на 3 категории ( $\leq 5$ ,  $\leq 10$  и  $\leq 15$  мм рт.ст.), оба электронных тонометра полностью соответствовали критериям IP [16].

Модели типа “Finapres”, фиксируемые на пальце, до настоящего времени, не рекомендованы к применению для СКАД [10]. Пик изучения возможностей фотоплетизмометрического тонометра, непрерывно регистрирующего все доступные колебания АД, пришелся на 10-летний период конца 80-90 гг. XX века. В основе метода лежит принцип разгрузки артерий пальца, при стравливании воздуха из охватывающей его манжеты, с динамической поправкой на соответствующее внутриартериальное давление, приводящей к нивелированию погрешности, вызванной сложным пульсирующим фаланговым кровотоком. При сравнении фотоплетизмографического с внутриартериальным измерением АД коэффициент корреляций для САД и ДАД был  $> 0,93$ . Однако среднее различие между результатами 2 методов составило  $> 5$  мм рт.ст.: 5-8 мм рт.ст. для ДАД и до 10 мм рт.ст. для САД, с его погрешностью = 3-20 мм рт.ст. и даже  $> \pm 20$  мм рт.ст. [17-20]. Такие результаты неприемлемы для приборов, используемых в клинической практике. Увеличение погрешности результатов пальцевого тонометра связано с анализом лишь небольшого числа данных, полученных из очень короткой серии измерений [21]. Искажение показателей “Finapres” можно устранить, усреднения результаты из множества сегментов данных. К сожалению, число измерений с помо-

Таблица 6  
Результаты сравнения измерений двух запястных электронных моделей с ртутным тонометром 1[14], 2[15]

| Признак       | САД мм рт.ст. | ДАД мм рт.ст. |
|---------------|---------------|---------------|
| 1Среднее (SD) | 0,3(9,0)      | 2,5(8,8)      |
| 2Среднее (SD) | -2,5(-12,2)   | -7,5(-8,4)    |

щью пальцевого тонометра, необходимое для СКАД, занимает очень малый временной интервал, что может привести к неточным результатам. В настоящее время область применения такого прибора ограничена пока моделированием динамической церебральной ауторегуляции, оценкой барорецепторной чувствительности, в т.ч. диагностикой ортостатической гипотонии.

Существующие проблемы при использовании электронных тонометров для СКАД необходимо учитывать в клинической и научной работе. Ряд клинических состояний весьма затрудняют использование тонометров для СКАД. К ним относят преэклампсию у беременных. В этой группе больных, чаще всего применяемый в тонометрах принцип оценки осциллометрических колебаний при выпуске воздуха из манжеты, не позволяет оценить реальный уровень АД из-за интерстициальной отека мягких тканей и сниженной податливости артерий, которые ухудшают передачу ПВ. В результате различия между данными при сравнении с ртутными тонометрами составляют до 15 мм рт.ст. и до 25 мм рт.ст. при внутриартериальном измерении [22]. Другая группа пациентов с нарушениями ритма (тахисистолической формой мерцательной аритмии, частыми наджелудочковыми и желудочковыми эктопиями) также относится к контингенту с “проблемной” точностью измерения. Здесь стоит обратить внимание на больных с низкой частотой сердечных сокращений (ЧСС). Сравнительно недавно была опубликована работа [8] английских исследователей, сравнивающих два тонометра А/А класса точности (по протоколу BHS) [23,24] с помощью имитатора, обеспечивающего широкий диапазон уровней АД и ЧСС.

Таблица 7

Сравнительная оценка плечевых и запястных тонометров двух самостоятельных исследований по IP протоколу ESH

|              | Прибор с плечевой манжетой |               | Запястный прибор |                |
|--------------|----------------------------|---------------|------------------|----------------|
|              | САД мм рт.ст.              | ДАД мм рт.ст. | САД мм рт.ст.    | ДАД мм рт.ст.  |
| Среднее (SD) | 0,2 $\pm$ 4,2              | 0,2 $\pm$ 2,9 | 0,8 $\pm$ 2,7    | -1,9 $\pm$ 2,9 |

Таблица 8

Сравнительный анализ исследований с использованием прошедших тестирование автоматических и полуавтоматических приборов для СКАД

| Исследование            | Цель   | Рандомизированных (n)                                      | Дата        | Срок наблюдения / страна | Результат  | Прибор СКАД                   | Тест        | Класс             |
|-------------------------|--|--|-------------|--------------------------|--|-------------------------------|-------------|-------------------|
| SHEAF [45]              | Оценка прогностической ценности СКАД   | 4939 больных АГ  | 2001-2004   | 3года / Франция          | Прогностическое превосходство СКАД над ТАД   | HEM- 705CP # Omron            | AAMI BHS IP | Прошел А/А прошел |
| Ohasama [35,38, 44, 53] | Оценка прогностической ценности СКАД   | 1789 Популяция   | 1985-1997   | 20 лет / Япония          | Прогностическое превосходство СКАД над ТАД   | HEM- 401C или 701C Omron [55] | AAMI        | Прошел            |
| J-MORE [47]             | Оценка утренней АГ.  | 405 больных с хорошо контролируемым лечением по данным ТАД | 1998-2004   | 10лет / Япония           | Выявлена утренняя АГ у 60,7% больных с хорошо контролируемой терапией по результатам ТАД | UA-631 A&D [56]               | IP          | Прошел            |
| JMS-1 [48]              | Оценка эффективности прогностической ценности лечения утренней АГ              | 500 больных АГ   | 2005        | Нет данных / Япония      | Нет окончательных данных   | HEM- 705IT Omron              | IP          | Прошел            |
| THOP [52]               | Сравнительная оценка эффективности лечения АГ на основании данных СКАД или ТАД | 400 больных АГ   | 1997-2002   | 1 год / Бельгия          | Не выявило различий в двух тактиках ведения больных АГ                                   | HEM- 705CP Omron              | #           | #                 |
| HOMERUS [53]            | Сравнительная оценка эффективности лечения АГ на основании данных СКАД или ТАД | 360 больных АГ   | Нет дан-ных | 1год / Голландия         | Не выявило различий в двух тактиках ведения больных АГ                                   | HEM- 705CP Omron              | #           | #                 |
| HOMED-BP [46]           | Определение оптимального уровня контроля АД на основании данных СКАД           | 1687 больных АГ  | 2002        | 7лет / Япония            | Нет окончательных данных   | HEM- 747IC-N Omron [57]       | AAMI BHS IP | Прошел А/А прошел |

Примечание: # – соответствующие результаты тестирования; HOMERUS – Home versus Office blood pressure Measurement treatment Study.

Это позволило выявить неучтенный в британском протоколе аспект связи ЧСС с точностью измерения АД. При ЧСС ~ 80 уд/мин оба прибора регистрировали нормальную осциллометрическую кривую с сопоставимыми результатами тестирования этих моделей с результатами BHS. Одновременно для ДАД величина отличий между измерениями при ЧСС 40 уд/мин и 60 уд/мин составила 9,0 (2,1) и 5,0 (1,9) мм рт.ст., соответственно, и отличала один прибор от другого. Исследователи нашли объяснение такому различию техническими особенностями тестируемых моделей. Время измерения скорости ВП у первого тонометра было более переменное и длительное. В другом приборе оно было короче для низкой и высокой скорости ПВ.

В целом, СКАД индивидуально подобранным тонометром у отобранного и подготовленного боль-

ного АГ положительно влияет на согласованность взаимодействий врача и пациента, позволяет рационально пользоваться полученной информацией.

**Преимущества и недостатки СКАД.** В международных рекомендациях по применению СКАД 2000г [7] сравнивают три метода измерения АД с позиции современных взглядов ведения больных. Обращает на себя внимание, что возможности СКАД практически не уступают суточному мониторингованию (СМ) АД. Эти оба метода сопоставимы по достаточному большому количеству измерений, в оценках эффекта “белого халата” и равномерности эффектов препаратов, в прогностической ценности и корреляционной связи с признаками поражений органов-мишеней (ПОМ) АГ, в обследовании больных, резистентных к антигипертензивной терапии (АГТ), в экономии средств при лечении больных АГ.

К достоинствам СКАД следует отнести возможность длительного контроля АД, оценку эффективности АГТ, положительное влияние на приверженность больного лечению. В дальнейшем, были показаны его лучшая воспроизводимость параметров измерения, сокращение числа выборки для демонстрации антигипертензивного эффекта, увеличение мощности исследований по сравнению с СМАД [7].

В то же время СКАД лишь в ограниченном объеме дневного времени позволяет оценивать циркадные колебания и вариабельность (Var) АД и не подходит для изучения его ночных значений [25,26]. Склонность у обследуемых лиц к самостоятельному вмешательству в диагностический или лечебный процессы, относят к серьезным ограничениям применения СКАД. У такой категории больных этот метод противопоказан [7].

Необходимо подчеркнуть, что СКАД, несмотря на весомое его преимущество, невозможен пока без ТАД, сохраняющего на сегодня позицию общепринятого “золотого стандарта” в диагностике АГ. Комплексное применение амбулаторных и клинических методов измерения АД, позволяет получить наиболее объективную информацию о величине АД. Сложности интерпретации результатов домашних измерений АД за счет факторов: “самостоятельность” больного в качестве составной части самого метода, ограниченность данных фенотипической ночной Вар, в сочетании с достоинствами СКАД, объясняют повышенный интерес к более глубокому исследованию возможностей этого метода.

#### ***СКАД в исследовательской и клинической практике.***

Накоплен большой опыт применения СКАД в международных исследованиях. До 2000г анализ его результатов выполняли лишь в отдельно выделенных подгруппах, т. е. оценка возможности домашних измерений АД планировалась в исследованиях, которые были основаны на результатах ТАД. Но, к сожалению, в SAMPLE (Study on Ambulatory Monitoring of blood Pressure and Lisinopril Evaluation) [27], NORDIL (Nordic Diltiazem study) [28], HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) [29], PAMELA (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni) [30], Didima [31], SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) [32] информация об уровне АД, полученная от пациентов, оказывалась иногда даже противоречивой. Причины таких разногласий были связаны с отсутствием единых методических подходов к СКАД и анализу полученных результатов. С вступлением в силу в 2000г первых Международных рекомендаций по его применению [7] были определены основные направления использования этого метода. Их можно разделить на 3 группы:

- совершенствование системы контроля качества приборов;
- дальнейшее определение референсных значений СКАД;

- изучение распространенности АГ, оценка прогноза и эффективности лечения АГ.

Необходимость первого направления объясняется появлением большого количества новых наименований приборов для СКАД, подчас отличающихся от базовой модели лишь дизайном и дополнительными второстепенными функциями. Проведение дорогостоящего валидационного исследования в такой ситуации мало обосновано. В связи с этим Рабочая группа Консультативного Совета web-сайта [www.dablededucational.com](http://www.dablededucational.com) предложила унифицировать заявки на подобные исследования для фирм-производителей и таким образом отбирать для тестирования только технически усовершенствованные модели. Этой достаточно сложной работе, требующей независимого экспертного мнения, уделено особое внимание в виду важности информации технического характера [33].

Определение нормативов для СКАД требует длительных исследований и большого числа наблюдений, что сопряжено с целым рядом методических и медицинских проблем. Одной из них является отсутствие “окончательного” стандартного протокола выполнения домашних измерений: не решен до конца вопрос о количестве измерений и сроках их проведения. Поиск оптимальной схемы проведения СКАД необходим для установления его референсных значений, для которых характерны высокая воспроизводимость, сопоставимость с результатами СМАД и соответствие наименьшей частоте сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений. В анализе результатов СКАД в этих целях до сих пор конкурируют два подхода: статистический и клинический [34]. Недостатком первого служит условность полученных результатов: влияние системной ошибки, использование различных статистических методов анализа, которые могут отражаться на диапазоне “нормальных” величин уровней АД [31,35,36]. Клинический подход [37,38], в основе которого лежит возможность СКАД предсказывать сердечно-сосудистые события за счет статистической “мощности” результатов, требует длительных сроков наблюдения, и поэтому, информация, собранная с его помощью, еще ограничена. Представляется, что разумный компромисс в решении этого вопроса лежит в совместном использовании этих подходов. В настоящее время, международные и многие национальные рекомендации обществ по АГ согласились считать нормальным АД, измеренное дома, < 130/135/85 мм рт.ст. при использовании 3 последовательных измерений утром и вечером на протяжении 7 дней с исключением результатов первого дня [10] или первого из триплета измерений [39]. Несмотря на условное, в некоторой степени, представление о нормативах для СКАД большинство проведенных исследований показывает, что этот метод высоко специфичен и достаточно однозначно выявляет больных АГ [40-43].

Преимущество СКАД в выявлении больных АГ определило другое направление его применения. В длительных, проспективных исследованиях результаты СКАД превосходят по прогностической ценности результаты ТАД. Однако строго это было доказано только в двух исследованиях: 20-летнем наблюдении японских исследователей – Ohasama study [35,38,44] и 3-летнем французском исследовании SHEAF (Self measurement of blood pressure at Home in the Elderly: Assessment and Follow-up) [43]. Принципиальное их различие, требующее внимания, связано с объектом исследования. В японском исследовании доминировали здоровые люди, в то время как во французском – предметом изучения были больные АГ, получавшие АГТ. В целом оба эти проекта были организованы таким образом, что исключалось какое-либо вмешательство со стороны исследователей, что позволило обеспечить длительное наблюдение. Корреляционные связи между уровнем ТАД и сердечно-сосудистой смертностью в этих работах были недостоверными или слабыми. Обратная картина была для связи между уровнем СКАД и фатальными сердечно-сосудистыми исходами. В японском исследовании в начале наблюдения (~ 5 лет) было зарегистрировано 46 случаев смерти от ССЗ [35,38], во французском – из 205 случаев смерти “сердечно-сосудистых” было 85 [45]. Из разных групп по уровню АД, выживаемость в японской популяции была самой низкой в последней квинтили распределения с самыми высокими цифрами АД – для САД  $\geq 138$  мм рт.ст., и ДАД  $\geq 83$  мм рт.ст. Результаты SHEAF показали, что по данным СКАД повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивало риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 17,2% – 95% доверительный интервал (ДИ); 11,0%-23,8%, а повышение ДАД на каждые 5 мм рт.ст. увеличивало этот же риск на 11,7% – 95% ДИ; 5,7%-18,1%. При многофакторном анализе сердечно-сосудистый риск увеличивался приблизительно в 2 раза, если неконтролируемая АГ регистрировалась лишь с помощью СКАД или ее диагностировали оба метода. Одновременно при неконтролируемой АГ, лишь по результатам ТАД, рост сердечно-сосудистого риска составил только 18%, по сравнению с больными контролируемой АГ по результатам СКАД и ТАД. Серьезность полученных результатов еще раз демонстрирует важность использования для СКАД валидированных моделей тонометров.

Результаты СКАД, подтвержденные данными СМАД в исследовании Ohasama, впервые дали возможность описать состояние, в дальнейшем определенное как “амбулаторная гипертония”: СКАД или дневное амбулаторное АД  $>135/85$  мм рт.ст., у лиц с показателями ТАД  $< 140/90$  мм рт.ст., т. е. формально расцениваемых врачом как лиц, не нуждающихся в АГТ [10]. У больных, получающих лечение в исследованиях HOMED-BP

(Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of BP) [46], J-MORE (The Jichi Morning Hypertension Research Study) [47], JMS-1 (The Japan Morning Surge-1) [48], SHEAF обнаружен похожий феномен, указывающий на “скрытое неблагополучие” контроля АД, преимущественно в утренние часы. “Утренняя” АГ (различие между утренним и вечерним САД  $\geq 15$  мм рт.ст., при усредненном САД  $\geq 135$  мм рт.ст.) по данным исследователей JMS-1 наблюдалась чаще у пожилых больных АГ с длительным анамнезом заболевания, получавших АГТ. В этой группе больных была самая высокая распространенность гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и наиболее высокий уровень мозгового натрийуретического пептида [49]. Дальнейшие наблюдения в исследовании Ohasama также указали на важность утренних измерений СКАД, показав что “утренняя” АГ служит сильным предиктором инсультов, особенно у пациентов, получающих АГТ [50]. Эти данные согласуются с результатами СМАД аналогичного по дизайну другого исследования [51]. Объяснения такой “чувствительности” утренних значений СКАД связаны в первую очередь со стандартизованными условиями длительного измерения АД одной и той же временной точки, относящейся к периоду пробуждения, и легкостью их воспроизведения.

Постепенно накапливаемая информация об особенностях течения АГ под воздействием лечения, и усовершенствование приборов для СКАД за счет дополнения их принтером либо возможностью передавать зарегистрированную информацию через средства связи, помогли реализовать современные, более “информативные” исследования по оценке эффективности лечения АГ. С их помощью стало возможно защитить результаты СКАД от влияния субъективных факторов. Эта область использования СКАД имеет два направления. Первое посвящено сравнению тактик ведения больных, основанных либо на результатах ТАД, либо на данных СКАД [52,53]. Другое нацелено на изучение фармакодинамики пролонгированных антигипертензивных препаратов в наиболее “уязвимое” время суток, соответствующее конечному эффекту препарата [46-48]. В изучении возможностей СКАД в клинических исследованиях доминируют японские работы, которые имеют одну важную особенность (таблица 8). Европейские работы более “консервативные” при оценке результатов СКАД, продолжают ориентироваться тактически на данные ТАД [45,52,53], в то время как японские авторы планируют в своих проектах длительный период наблюдения, основанный, в первую очередь, на амбулаторном АД [44,46,54]. В программе HOMED-BP [46] впервые использован Интернет для сравнительного изучения влияния на прогноз различных целевых уровней снижения АД на основании СКАД. В исследовании запланировано рандомизировать 9 тыс. больных. В настоящее время опублико-

вана информация о 1687 больных. На каждом визите больного в клинику врач отправляет полученные результаты СКАД через Интернет на центральный терминал, откуда, после обработки, информация о необходимых изменениях в терапии возвращается к нему обратно. Все пациенты случайным образом распределены в 2 группы интенсивного (<125/80 мм рт.ст.) и умеренного (134-125/84-80 мм рт.ст.) контроля АД препаратами трех классов: антагонисты кальция (АК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА), также с помощью Интернета. Выполнение столь сложного дизайна исследования было бы невозможно без автоматического тонометра с памятью и передачей данных.

Таким образом, СКАД обладает рядом преимуществ перед ТАД и способен “вооружить” врача дополнительными сведениями, имеющими важное значение для диагностики АГ и оценки эффективности лечения. Полученные с помощью СКАД результаты представляют собой хорошо воспроизводимую информацию, обладающую, уникальной по длительности наблюдения ценностью, обеспечивающей индивидуальное ведение и контроль лечения АГ, а также позволяющей сердечно-сосудистое прогнозирование пациента. Использование валидированных персональных тонометров у отобранных, подготовленных людей, страдающих АГ, приводит к повышению их приверженности рекомендациям лечащего врача. Очевидно, что у лиц склонных к самостоятельному “несанкциониро-

ванному” вмешательству в диагностический и лечебный процессы, пациентов с клиническими состояниями, при которых сложно зарегистрировать надежные данные, использование СКАД не следует рекомендовать. Безусловно, прогресс в производстве электронных тонометров в мире, где японские производители являются лидерами [58], и включение в проведение клинических исследований СКАД (таблица 8) со временем отразится на прогрессе в диагностике и эффективности лечения АГ. Однако какой бы простой не представлялась методика выполнения СКАД, необходимо учитывать многие факторы, превращающие этот метод в сложную высокотехнологическую процедуру. Применение валидированных приборов у обученных больных помогает оптимизировать решение проблем, скрытых от врача при использовании только ТАД. Следует признать, что внедрение СКАД в клиническую практику проходит достаточно медленно даже при наличии необходимой материально-технической базы. К примеру, во Франции в 2004г лишь 10% врачей рекомендовали своим пациентам использовать СКАД, в то время как 24% французской популяции в возрасте > 35 лет (7,5 млн. человек) в этот период лечились по поводу АГ, и у 43% из них были домашние тонометры [59]. Остается надеяться, что усилия экспертов [1,7,10] принесут свои плоды, и использование современных приборов для СКАД внесет большой вклад в разработку наиболее рациональных подходов ведения и лечения больных АГ.

## Литература

- 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
- Ayman D, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension. The difference between clinical and home readings before treatment. *Am J med Sci* 1940; 200: 465-74.
- American National Standard. Electronic or Automated Sphygmomanometers. Association for the Advancement of Medical Instrumentation: Arlington, VA: ANS; 1993.
- O'Brien E, Petrie J, Litter W, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of blood pressure measuring devices. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl 2): S43-62.
- O'Brien E, Atkins N. A comparison of BHS and AAMI protocols for validating blood pressure measuring devices: can the two be reconciled? *J Hypertens* 1994; 12: 1089-94.
- O'Brien E, Pickering T, Asmar R, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002; 7:3-17.
- Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens* 2000; 18: 493-508.
- Davis PD, Dennis JL, Railton R. Evaluation of the A&D-UA767 and Welch Allyn Spot Vital Signs noninvasive pressure monitors using a blood pressure simulator. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 197-203.
- Shirasaki O, Asou Y, Takahashi Y. New clinical validation method for automated sphygmomanometer: a proposal by Japan ISO-WG for sphygmomanometer standard. *Blood Press Monit* 2007; 12(6): 381-3.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendation for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. Part 1: Blood Pressure Measurement in Humans. A Statement for Professionals From the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111: 697-716.
- Рогоза А.Н. Приборы для неинвазивного измерения артериального давления. *РМЖ* 2005; 19: 1226-31.
- Marks LA, Groch A. Optimizing cuff width for noninvasive measurement of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000; 5: 153-8.
- Kikuya M, Chonan K, Imai Y, et al. Accuracy and reliability of wrist-cuff device for self-measurement of blood pressure; Research Group to Assess the Validity of Automated Blood Pressure Measurement Devices in Japan. *J Hypertens* 2002; 20: 573-8.
- Cuckson AC, Moran P, Seed P, et al. Clinical evaluation of an automated oscillometric blood pressure wrist device. *Blood Press Monit* 2004; 9: 31-7.
- Braam RL, Aslan B, Thien T. Accuracy of the Omron RX-M, an automated blood pressure measuring device, measuring blood pressure at the wrist, according to a modified British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit* 2004; 9: 25-30.
- Topouchian JA, El Assaad MA, Orobinskaia LV, et al. Validation of two automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the International Protocol of the European Society of Hypertension: the Omron M6 (HEM-7001-E) and the Omron R7 (HEM 637-IT). *Blood Press Monit* 2006; 11: 165-71.
- Gabriel A, Lindblad LE, Angleryd C. Non-invasive vs invasive beat-to-beat monitoring of blood pressure. *Clin Physiol* 1992; 12: 229-35.
- Parati G, Casadei R, Groppelli A, et al. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertens* 1989; 13: 647-55.

19. Bos WJB, van Goudoever J, van den Meiracker AH, et al. Reconstruction of brachial artery pressure from noninvasive finger pressure measurements. *Circulation* 1996; 94: 1870-5.
20. Gibbs MN, Faracs BS, Larach DR, et al. The accuracy of Finapres noninvasive mean arterial pressure measurements in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1991; 74: 647-52.
21. Panerai, Ronney BA, Sammons, et al. Transient drifts between Finapres and continuous intra – aortic measurements of blood pressure. *Blood Press Monit* 2007; 12: 369-76.
22. Reinders A, Cuckson AC, Lee JTM, et al. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the Microlife 3BTO-A. *Int J Obstet Gynaec* 2005; 112: 1-6.
23. Rogoza AN, Pavlova TS, Sergeeva MV. Validation of A&D UA-767 device for the self – measurement of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000; 5(4): 227-31.
24. Jones CR, Taylor K, Poston L, et al. Validation of the Welch Allyn 'Vital Sings' oscillometric blood pressure monitor. *J Human Hypertens* 2001; 15: 191-5.
25. Hosohata K, Kikuya M, Ohkubo T, et al. Reproducibility of nocturnal blood pressure assessed by self-measurement of blood pressure at home. *Hypertens Res* 2007; 30: 707-12.
26. Chonan K, Kikuya M, Araki T, et al. Device for the self-measurement of blood pressure that can monitor blood pressure during sleep. *Blood Press Monit* 2001; 6: 203-5.
27. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, et al. For the Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation (SAMPLE) Study Group. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464-70.
28. Kjeldsen SE, Hedner T, Syvertsen JO, et al; NORDIL Group. Nordic Diltiazem. Comparison of home and office blood pressure in treated hypertensive in the Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Blood Press* 2002; 11(6): 371-6.
29. Kjeldsen SE, Hedner T, Jamerson K, et al. Hypertension optimal treatment (HOT) study: home blood pressure in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 31: 1014-20.
30. Mancia G, Sega R, Bravi C, et al. Ambulatory blood pressure normality: result from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-90.
31. Stergiou GS, Thomopoulou GC, Skea II, et al. Home blood pressure normalcy: the Didima study. *Am J Hypertens* 2000; 13: 678-85.
32. Chatellier G, Dutrey-Dupagne C, Vaur L, et al. Home self blood pressure measurement in general practice. The SMART study. *Am J Hypertens* 1996; 9(7): 644-52.
33. Atkins N, O'Brien E. The dabl Educational Trust device equivalence procedure. *Blood Press Monit* 2007; 12: 245-9.
34. Parati G, Stergiou G. Self blood pressure measurement at home: how many times? *J Hypertens* 2002; 15: 787-92.
35. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji L, et al. Home blood pressure measurement has a stronger predictive power for mortality than dose screening blood pressure measurement: a population-based observation in Ohasama, Japan. *J Hypertens* 1998; 16: 971-5.
36. Mejia AD, Julius S, Jones KA, et al. The Tecumseh Blood Pressure Study. Normative data of blood pressure self-determination. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1209-13.
37. Sega R, Corrao G, Bombelli, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study. *Hypertension* 2002; 39: 710-4.
38. Sakuma M, Imai Y, Tsuji L, et al. Predictive value of home blood pressure measurement in relation to stroke morbidity: population-based study in Ohasama, Japan. *Hypertens Res* 1997; 20: 167-74.
39. Oschepkova EV, Tsagareishvili EV, Zelveian PA, et al. The effect of «first measurement», performed during self-control of blood pressure in patients with mild to moderate hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(Suppl 4): s25.
40. Nesbitt SD, Amerena JV, Grant E, et al. Home blood pressure as a predictor of future blood pressure stability in borderline hypertension. The Tecumseh study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1270-80.
41. Padfield PL, Lindsay BA, McLaren JA, et al. Changing relation between home and clinic blood-pressure measurements: do home measurements predict clinic hypertension? *Lancet* 1987; 2: 322-4.
42. Pickering TG. Ambulatory monitoring and blood pressure variability. London: Science Press 1991.
43. Myers MG. Ambulatory blood pressure monitoring: Guidelines for use in clinical practice. *Can J Cardiol* 1995; 12: 1271-5.
44. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. Prediction of ischaemic and haemorrhagic stroke by self-measured blood pressure at home: the Ohasama study. *Blood Press Monit* 2004; 9: 513-49.
45. Bobrie G, Chatellier G, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291: 1342-9.
46. Hosohata K, Saito S, Asayama K, et al. Progress report on The Hypertension Objective treatment based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) study: status at February 2004. *Clin Exp Hypertens* 2007; 29: 69-81.
47. Ishikawa J, Kario K, Eguchi K, et al. Regular alcohol is a determinant of masked morning hypertension detected by home blood pressure monitoring in medicated hypertensive patients with well-controlled clinic blood pressure: The Jichi Morning Hypertension Research (J-MORE) Study. *Hypertens Res* 2006; 29: 679-86.
48. Ishikawa J, Hoshida S, Shibasaki S, et al. The Japan Morning Surge-1 (JMS-1) Study: Protocol Description. *Hypertens Res* 2006; 29: 153-9.
49. Ishikawa J, Hoshida S, Shibasaki S, et al. Relationship between morning hypertension identified by home pressure monitoring and brain natriuretic peptide and estimated glomerular filtration rate: the Japan Morning Surge 1 (JMS-1) Study. *J Clin Hypertens* 2008; 10: 34-42.
50. Ohkubo H. Prognostic significance of variability in ambulatory and home blood pressure from the Ohasama Study. *J Epidemiol* 2007; 17: 109-13.
51. Redon J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated: the ACAMPA study. Analysis of the Control of Blood Pressure using Ambulatory Blood pressure Monitoring. *Blood Press Monit* 2002; 7: 111-6.
52. Staessen JA, Hond ED, Celis H, et al. Antihypertensive Treatment Based on Blood Pressure Measurement at Home or the Physician's Office. *JAMA* 2004; 291: 955-64.
53. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, et al. Home versus Office blood pressure Measurements: Reduction of Unnecessary treatment Study: rationale and study design of the HOMERUS trial. *Blood Press* 2003; 12: 326-33.
54. Kikuya M, Hozawa A, Ohkubo T, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama Study 2000; 36: 901-6.
55. Imai Y, Abe K, Sasaki S, et al. Clinical evaluation of semiautomatic and automatic device blood pressure measurement: comparison between cuff-oscillometric and microphone method. *J Hypertens* 1989; 7(10): 409-18.
56. Longo D, Bertolo O, Toffani G, et al. Validation of the A&D UA-631 (UA-779 Life Source) device for self-measurement of blood pressure and relationship between its performance and large artery compliance. *Blood Press Monit* 2002; 7: 243-8.
57. Anwar YA, Giacco S, McCabe EJ, et al. Evaluation of the efficacy of the Omron HEM-737 IntelliSense device for use on adults according to the recommendations of the Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Blood Press Monit* 1998; 3: 261-5.
58. Graves JW. A survey of validated automated home blood pressure monitors available for the Internet shopper. *Blood Press Monit* 2005; 10: 103-7.
59. Mourad JJ, Herpin D, Postel-Vaisse B, et al. Use of home blood pressure devices in France in 2004. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98: 779-82.

Поступила 12/02-2009

## Двойное ингибирование холестерина – новый подход к эффективному контролю гиперлипидемии и атеросклероза

А.В. Сусеков\*, Н.Б. Горнякова, М.Ю. Зубарева, Т.А. Рожкова, Е.Ю. Соловьева

Институт клинической кардиологии им А.А. Мясникова ФГУ “РКНПК Росмедтехнологии”. Москва, Россия

## Double cholesterol inhibition – a new approach to effective control of hyperlipidemia and atherosclerosis

A.V. Susekov\*, N.B. Gornyakova, M.Yu. Zubareva, T.A. Rozhkova, E.Yu. Solovyeva

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

---

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) – один из основных факторов риска (ФР) ишемической болезни сердца и атеросклероза. Статины, имея убедительную доказательную базу по снижению смертности, являются основными препаратами для лечения больных с атеросклерозом. Результаты контролируемых исследований последних лет по снижению ХС послужили обоснованием для снижения уровня целевых значений липидов: ХС ЛНП  $\leq 2$  ммоль/л. Двойное ингибирование ХС – новая концепция в снижении ХС плазмы крови до 50% за счет блокирования синтеза (статины) и уменьшения реабсорбции пищевого и билиарного ХС в тонком кишечнике. Клинические исследования препарата Инеджи® с фиксированной комбинацией (эзетимиб/симвастатин) показали высокую эффективность в достижении новых целевых уровней ХС ЛНП, а также хорошую переносимость и безопасность по сравнению с монотерапией статинами. Текущее клиническое исследование IMPROVE-IT с оценкой влияния двойного ингибирования на сердечно-сосудистую смертность позволит окончательно определить место эзетимиба и Инеджи® в лечении больных с дислипидемиями и атеросклерозом.

**Ключевые слова:** холестерин низкой плотности, статины, Эзетимиб, Инеджи, целевые уровни ХС ЛНП, эффективность, безопасность.

The increased level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-CH) is one of the risk factors (RFs) of coronary heart disease and atherosclerosis. Statins, with their vast evidence base on mortality reduction, are the principal medications in atherosclerosis treatment. The results of the recent controlled studies on CH reduction justified the decrease in target lipid levels: for LDL-CH – 2 mmol/l or less. Double CH inhibition is a new concept in plasma CH reduction by 50%, due to synthesis blockage (statins) and reduced intestinal reabsorption of dietary and biliary CH. The clinical trials of a fixed-dose combination Inegi® (Ezetimibe / simvastatin) demonstrated its high effectiveness in achieving new target levels of LDL-CH, as well as good tolerability and safety, compared to statin monotherapy. The ongoing clinical trial IMPROVE-IT, assessing the effects of double CH inhibition on cardiovascular mortality, will clarify the role of Ezetimibe® and Inegi® in the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis.

**Key words:** Low-density cholesterol, statins, Ezetimibe, Inegi, target levels of low-density lipoprotein cholesterol, effectiveness, safety.

---

© Коллектив авторов, 2009  
e-mail: asus99@mail.ru  
Тел.: (495) 414-69-92

[Сусеков А.В. (\*контактное лицо) – с.н.с. отдела возрастных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Горнякова Н.Б. – м.н.с. отдела, Зубарева М.Ю. – м.н.с. отдела, Рожкова Т.А. – н.с. отдела, Соловьева Е.Ю. – н.с. отдела].

## Введение

Повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) в плазме крови – сильная и независимая связь с возникновением и прогрессированием ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений [1,19]. Прогресс в фармакотерапии дислипидемий (ДЛП) и атеросклероза стал возможен благодаря положительным результатам исследований со статинами, как в первичной: WOSCOPS, AFCAPS-TexCAPS, ASCOT-LLA, CARDS, JUPITER [2-6], так и вторичной профилактике ИБС: 4S, CARE, HPS, PROVE-IT TIMI 22, TNT и др. [7-11]. Разработка и эволюция американских NCEP ATP I-III и европейских ESC/ESH/EAS Task Force I-IV рекомендаций для больных ИБС за последние 10 лет также тесно связаны с доказательной базой, полученной в контролируемых исследованиях с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины). Сегодня монотерапия статинами является основой для лечения миллионов пациентов с гиперхолестеринемией (ГХС) и атеросклерозом. По данным международных наблюдательных программ L-TAP-I, EUROASPIRE I-III, REALITY [12-15] лечение статинами в повседневной клинической практике в США и большинстве стран Западной Европы достигает 80-90%.

С введением новых, более радикальных целевых уровней липидов для больных очень высокого риска и с документированным атеросклерозом (ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л в США и  $\leq 2,0$  ммоль/л в Европе и РФ) назрела необходимость пересмотра существующих подходов в гиполипидемической терапии, повышения стартовых доз статинов в повседневной практике и более активного использования комбинированной терапии (статины+фибраты, никотиновая кислота и эзетимиб). В этой связи отдельный интерес представляет одно из принципиально новых направлений в клинической липидологии и кардиологии – концепция двойного ингибирования холестерина (ХС).

Двойное ингибирование ХС – это одновременное действие двух препаратов: симвастина, блокирующего синтез ХС, и эзетимиба, ингибитора эндогенного всасывания ХС в тонком кишечнике. В этой статье обсуждается механизм двойного ингибирования, результаты опубликованных исследований с эзетимибом и фиксированной комбинацией симвастина с эзетимибом (Эзетрол® и Инеджи®, МЕРК ШАРП и ДОУМ ИДЕА, Инк., Швейцария, ШЕРИНГ ПЛАУ, США), а также перспективы концепции двойного ингибирования при лечении пациентов с ДЛП и атеросклерозом.

## Новые целевые уровни ХС ЛНП: барьеры между наукой и практикой

В 2004г в американском журнале *Circulation* было опубликовано дополнение к американским рекомендациям по контролю ХС (NCEP ARP III)

[16], в котором дано научное обоснование для агрессивной липид-снижающей терапии (ХС ЛНП  $\leq 1,8$  ммоль/л или 30-40% снижения ЛНП от исходных значений) для пациентов категорий очень высокого риска [17]. К категориям очень высокого риска осложненных атеросклероза, согласно этой публикации, могут быть отнесены пациенты с документированной ИБС и одним, плохо контролируемым фактором риска (ФР), например, пациенты с инфарктом миокарда (ИМ), которые продолжают курить; больные с острым коронарным синдромом (ОКС), метаболическим синдромом (МС) и др. В 2006г были опубликованы обновления (update) к рекомендациям АНА/АСС (Американской Ассоциации Сердца/Американского Колледжа Кардиологов) для пациентов с атеросклерозом [18]. В этих публикациях для лиц с документированной ИБС рекомендованы целевые уровни ХС ЛНП  $< 100$  мг/дл (2,6 ммоль/л) и, если возможно, их следует снижать и поддерживать  $< 70$  мг/дл (1,8 ммоль/л). В 2007г четвертый Объединенный Комитет Европейских Научных Обществ Гипертонии, Атеросклероза и Кардиологов (ESC/ESH/EAS 4<sup>th</sup> Task Force) для вторичной профилактики ИБС адаптировал более радикальные уровни ХС ЛНП  $\leq 2,0$  ммоль/л. Осенью 2007г в Третьей версии Российских Рекомендаций ВНОК по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена у таких больных было принято добиваться целевого уровня ХС ЛНП  $\leq 2,0$  ммоль/л (таблица 1).

Таким образом, в 2007г клинические эксперты США и Западной Европы пришли к единому мнению, что для больных с документированным атеросклерозом справедливо правило: “Чем меньше уровень ХС ЛНП, тем лучше”. Но результаты наблюдательных исследований показали, что пока существуют большие барьеры между официальными рекомендациями по лечению ИБС и достижением целевых значений ХС ЛНП в повседневной клинической практике. Об этом свидетельствуют результаты нескольких наблюдательных программ по изучению достижения целевого уровня ХС ЛНП и контроля других больших ФР ИБС: гипертонии, курения, сахарного диабета 2 типа (СД-2). Прежде чем ознакомиться с результатами наблюдательных исследований, важно ответить на вопрос, какое количество больных ИБС требует терапии статинами. В этом отношении наиболее показателен американский опыт в рамках программы NHANES. По данным NHANES III, 52 млн. американцев  $> 20$  лет являются кандидатами для коррекции липидов с помощью диеты;  $\sim 7\%$  взрослых жителей США ( $\sim 12,7$  млн.) требуется применение гиполипидемической терапии.

В 2004г были опубликованы результаты ретроспективного исследования по изучению эффективности терапии статинами в обычной клинической практике REALITY-PHARMO [21]. В это когортное

Целевые уровни ХС ЛНП для больных с документированной ИБС

| Рекомендации, источник   | Год  | Целевой уровень ХС ЛНП   |
|--|------|--|
| 1. Национальная Образовательная программа по холестерину США (NCEP ATP III) [16]   | 2001 | < 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л)   |
| 2. Дополнение к Национальной Образовательной Программе по Холестерину NCEP ATP III США, [17]   | 2004 | < 100 мг/дл, (<2,6 ммоль/л)<br>Если возможно, то < 70 мг/дл (<1,8 ммоль/л) или % ХС-ЛНП 30–40% от исходных значений. |
| 3. Рекомендации Американской Ассоциации Сердца/Американского Колледжа Кардиологов для пациентов с атеросклерозом (АНА/ACC Guidelines), США [18]. | 2006 | < 100 мг/дл (<2,6 ммоль/л),<br>если возможно, то < 70 мг/дл (<1,8 ммоль/л).  |
| 4. Четвертый Объединенный Комитет Европейских Научных Обществ Гипертонии, Атеросклероза и Кардиологов, Европа [19]                               | 2007 | < 2,0 ммоль/л  |
| 5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации [20].                | 2007 | ≤ 2,0 ммоль/л  |

исследование были включены 20292 пациента, из которых 1899 использовали гиполипидемическую терапию и имели, по крайней мере, два анализа липидов для оценки эффективности такой терапии. Пациенты, включенные в окончательный статистический анализ по проекту REALITY-PHARMO, в большинстве своем были > 50 лет (82%), мужчин и женщин было примерно поровну, большинство пациентов (85%) имело исходные уровни общего ХС (ОХС) > 6 ммоль/л. У трети этих больных диагностирована ИБС, у 13,9% – СД-2, у 58,2% – гипертоническая болезнь (ГБ). По основным результатам этой работы только 30,2% (28,3–32,4%) больных, принимавших статины в течение первого года, достигали целевого уровня по ОХС <5,0 ммоль/л. В период после введения новых европейских рекомендаций 1998г, в которых предлагался более агрессивный подход в лечении ДЛП, процент пациентов “у цели” возрос с 22,4% до 42,3%.

При анализе результатов “REALITY-PHARMO” были определены следующие предикторы лечения статинами: повышенный уровень ХС, сравнительный риск (СР) 4,5 для пациентов с уровнем > 8 ммоль/л, наличие ИБС (СР 4,5), СД в анамнезе (СР 2,2) и артериальная гипертония (АГ) (СР 2,2). Вероятность назначения статинов уменьшалась у лиц, принимавших много других препаратов: ≥ 5 сердечно-сосудистых лекарств. По данным REALITY-PHARMO пациенты чаще достигали целевых уровней ХС (39,4%), если лечение назначал кардиолог (39,4%), чем врач общей практики (19%). Несколько наблюдательных исследований по изучению эффективности лечения статинами и достижения целевых уровней ХС ЛНП было выполнено в отдельных странах – Италии, Греции, Венгрии, Франции и т. д., которые также показали наличие больших барьеров между национальными рекомендациями и ситуацией в реальной клинической практике [23–26]. Осенью 2005г были опубликованы окончательные результаты большого, международного, европейского проекта REALITY [22]. Основной целью этого исследования были оценка

качества лечения статинами и достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого риска и с ИБС в обычной клинической практике. В этом проекте проведен ретроспективный анализ баз данных и историй болезни 58223 пациентов из 10 европейских стран (Франция, Германия, Италия, Испания, Великобритания, Норвегия, Швеция, Дания, Венгрия, Швейцария). Средний возраст этих пациентов составил 63,3 года, мужчин и женщин было поровну, у 29% больных была документированная ИБС, у 17% – СД-2, 64% больных имели ГБ, треть пациентов (35%) были курильщики в настоящем или прошлом, у 32% был повышенный вес тела. Средний уровень ОХС у всех пациентов составил 6,48 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,14 ммоль/л. В исследовании REALITY статины в качестве монотерапии были назначены 51786 пациентам (89,3%). Только у 16% больных в дальнейшем проводилась титрация доз или переход на комбинированное лечение двумя или тремя гиполипидемическими препаратами. В этом исследовании только 40,5% больных достигли целевых уровней ОХС или ХС ЛНП, < 20% пациентов с ИБС были “у цели” в таких странах, как Испания, Италия и Венгрия. В рамках проекта REALITY была опубликована интересная информация по достижению целевых уровней ХС ЛНП на разных дозах статинов. Оказалось, что большинство пациентов находятся “у цели” по уровню ХС ЛНП в тех случаях, когда принимают начальные дозы статинов. Основные выводы, которые можно сделать по результатам наблюдательных программ о назначении статинов и достижении целевых уровней липидов, следующие:

- за последние 5 лет в большинстве стран Западной Европы лечение статинами существенно не увеличилось и составляет в среднем 60%;
- при сравнении результатов двух исследований: EUROASHIRE II (2001) и REALITY (2005), достижение целевого уровня ХС ЛНП у пациентов высокого риска существенно не улучшилось – 49% и 40% соответственно;

**Таблица 2**

Сравнительная гипополипидемическая эффективность ( $\Delta$  % ХС ЛНП) эзетимиба/симвастатина (Инеджи®) 10 мг/10 мг-10 мг/40 мг и розувастатина 10-40 мг/сут [53]

| Эзетимиб/симвастатин (n=2896) |                   | Розувастатин (n=2223) |                   |
|-------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| Доза                          | $\Delta$ % ХС ЛНП | Доза                  | $\Delta$ % ХС ЛНП |
| 10/10 мг/сут.                 | - 46,2 %          | 5 мг/сут.             | - 41,8 %          |
| 10/20 мг/сут.                 | - 50,6 %          | 10 мг/сут.            | -47,4 %           |
| 10/40 мг/сут.                 | -55,9 %           | 20 мг/сут.            | -52,1 %           |
| 10/80 мг/сут.                 | -59,7%            | 40 мг/сут.            | -58,5%            |

Примечание:  $\Delta$ % – изменение показателя в %.

– в большинстве стран Западной Европы доминирует монотерапия статинами в начальных дозах, < 20% пациентов получают лечение средними/высокими дозами статинов или комбинированную терапию.

Таким образом, пока еще существует большой разрыв между официальными рекомендациями по лечению больных ИБС и реальным положением вещей в повседневной клинической практике.

С введением новых, более радикальных рекомендаций по липидам разрыв между рекомендуемыми и фактическими значениями ХС ЛНП у больных ИБС только увеличился. По неопубликованным данным Московского Исследования по Статинам (2006), достижение целевых уровней ХС ЛНП в группах очень высокого риска было низким. В частности, в подгруппах больных СД-2, достижение ХС ЛНП < 1,8 ммоль/л составило 5,7%, у лиц с ИБС, гиперлипидемией (ГЛП), после ИМ – 8,6%, у больных ИБС, ГЛП, перенесших операции аортокоронарного шунтирования/трансклюминальная ангиопластика – только 9,4% [27]. На сессиях АНА 2008г были представлены результаты фармакопопуляционного исследования L-TAP-II. В этом проекте участвовало 9955 пациентов в возрасте > 20 лет с ДЛП из 9 стран (США, Канада, Франция, Нидерланды, Испания, Бразилия, Мексика, Корея и Тайвань). Все эти пациенты получали липид-снижающую терапию. Данные по достижению целевых уровней согласно Национальным рекомендациям были проанализированы с сентября 2006г по апрель 2007г. Согласно основным результатам (публикация ожидается до конца 2009г), 73% пациентов достигли целевых уровней липидов в соответствии с национальными рекомендациями, но только 25% женщин и 30% мужчин на текущей терапии статинами достигли новых целевых уровней ХС ЛНП  $\leq$  1,8 ммоль/л (персональные контакты).

### Основные причины недостаточного достижения целевых уровней у пациентов с ИБС

#### Низкая приверженность лечению

Пациенты с ДЛП и ИБС, которые наблюдаются в обычной клинической практике, нередко имеют низкую приверженность гипополипидемической терапии. В одном из ретроспективных исследова-

ний изучалась приверженность терапии гипополипидемическими препаратами среди 2369 больных, которым эти лекарства были назначены впервые [28]. Наибольшее количество отмен после 1 года лечения было зарегистрировано для никотиновой кислоты (46%), чуть менее для секвестрантов желчных кислот (СЖК) – 41%, гемфиброзил бросили принимать 37% пациентов. Прием ловастатина прекратили 15% больных. В контролируемых клинических исследованиях, где зачастую пациенты не знают точно, какой препарат им назначен, процент отмены для СКЖ в среднем составил 31%, для ниацина – 4% и для гемфиброзила – 15% [28]. Приверженность терапии статинами зависит от тяжести основного заболевания. При первичной профилактике приверженность лечению статинами выше, при вторичной, как правило, ниже. В исследовании по первичной профилактике WOSCOPS, процент прекращения приема препарата в группе плацебо к концу исследования составил 30%, в группе правастатина – 26%. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании по первичной профилактике AFCAPS/ГЕХСАРС: 37% – отмена плацебо, 29% – ловастатина. В исследованиях по вторичной профилактике, где исходный клинический статус по ИБС был тяжелее, приверженность терапии была значительно выше. В исследовании 4S исходный клинический статус больных ИБС был весьма тяжелый (ИМ в анамнезе и выраженная ГХС). Соответственно, в группе пациентов, принимавших симвастатин, через 5 лет лечения процент отмены был достаточно низким – 10%, в группе плацебо – 13%. Более поздние исследования свидетельствуют, что примерно 25% пациентов прекращают лечение статинами через 6 мес. после начала приема, и только 25–40% продолжают терапию спустя 2 года после ее начала [29].

#### Субъективные факторы недостижения целевых уровней ХС ЛНП, связанные с врачами и пациентами

Помимо плохой переносимости препарата и исходного клинического статуса, в мировой научной литературе указываются следующие объективные причины, влияющие на длительность и регулярность приема статинов. Со стороны врачей:

- занятие в основном острыми клиническими проблемами;
- недостаток времени;

Программа клинических исследований эзетимиба/симвастатина с инструментальными и “твердыми” КТ

| Исследование | Больные                              | Что изучается                       | Лечебный режим                                    | Статус исследования   |
|--------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| ENHANCE      | Семейная ГЛП                         | Динамика толщины КИМ                | эзе 10 мг/симва 80 мг в сут. vs Симва 80 мг/сут.  | Закончено. Нет достоверной разницы по первичной КТ.         |
| SEAS         | Аортальный стеноз                    | Большие сердечно-сосудистые события | эзе/симва 10/40 мг/сут. vs плацебо                | Закончено. Нет достоверной разницы по первичной КТ*         |
| SHARP        | Хроническая почечная недостаточность | Большие сердечно-сосудистые события | эзе/симва 10/20 мг/сут. vs плацебо vs симвастатин | Закончено.  |
| SANDS        | Больные СД-2                         | Толщина КИМ                         | Статины vs статины+эзетимиб                       | Закончено. Нет разницы в толщине КИМ между группами         |
| IMPROVE-IT   | ОКС                                  | Большие сердечно-сосудистые события | эзе/симва 10/40 мг vs Симва 40 мг                 | Продолжается. Рандомизировано >12 тыс. из 18 тыс. пациентов |

Примечание: эзе – эзетимиб, симва – симвастатин.

- неадекватное знание особенностей гиполипидемической терапии и основ метаболизма липидов;
- незнание врачами доказательной базы, полученной в клинических исследованиях со статинами;
- недостаточный опыт лечения статинами;
- плохая коммуникация врачей общей практики со специалистами-липидологами;
- отсутствие финансовых ресурсов в первичном звене здравоохранения для выплаты страховых компенсаций больным, длительно принимающим статины.

В научной литературе есть указания, что на приверженность терапии статинами также влияет возраст пациентов. Больные < 45 лет и > 75 лет, как правило, менее регулярно лечатся статинами и реже достигают целевых уровней липидов [30,31]. Высокий образовательный статус пациентов также ассоциирован с лучшей приверженностью гиполипидемической терапии [31]. Практикующие врачи, как правило, сфокусированы на коррекции других больших ФР и меньше внимания уделяют коррекции липидов. Со стороны пациентов к внешним причинам следует отнести несоблюдение пациентами диеты, времени и кратности приема препарата, сопутствующее лечение [32-34]. Когда пациенты достигают целевых уровней липидов, они считают, что “они уже вылечены” и прекращают лечение статинами [35].

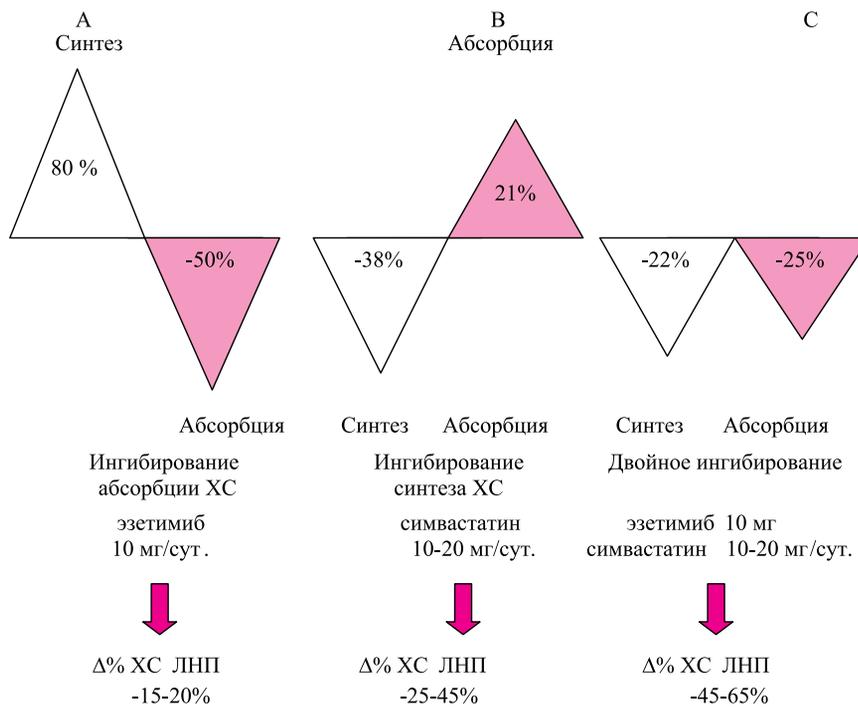
#### Несоблюдение пациентами диеты

Соблюдение диеты пациентами, принимающими статины, имеет большое значение. На фоне низкохолестериновой диеты снижается внутриклеточное содержание ХС и по механизму обратной связи количество ЛНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов увеличивается (“up-regulation”). Это создает благоприятные условия для эффективной работы фермента ГМГ-КоА-редуктазы, основного “субстрата” для действия статинов. При несоблюде-

нии диеты, наоборот, повышенное содержание ХС внутри клеток приводит к “закрытию” ЛНП-рецепторов (down-regulation) и эффективность действия статинов снижается. Наибольшая интенсивность синтеза ХС в организме наблюдается в ночное время, поэтому статины лучше всего принимать на ночь. Большое количество препаратов, принимаемых больными в качестве сопутствующей терапии, может снизить приверженность лечению гиполипидемическими средствами и, соответственно, возможность достижения целевого уровня ХС ЛНП. К объективным внутренним причинам, которые снижают эффективность терапии статинами, относят низкий базальный уровень синтеза ХС, высокую степень абсорбции экзогенного ХС пищи и гомозиготность по аллели апоE<sub>2</sub>/апоE<sub>2</sub> [35].

#### Ограничения, связанные с монотерапией обычными и высокими дозами статинов

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – основные препараты для лечения больных с ДЛП и атеросклерозом. В зависимости от дозы, они снижают уровень ХС ЛНП на 20-50%. По данным сравнительных исследований со статинами, достижение целевых уровней ХС ЛНП более значительное на синтетических статинах, вместе с тем, наиболее убедительная доказательная база получена на препарате симвастатин (Зокор®, MSD, Швейцария) в исследованиях 4S, HPS, IDEAL. Во всем мире статины преимущественно назначают в начальных дозах, только 16% врачей титруют дозы этих препаратов до средних и высоких. ГМГ-КоА-редуктаза, основной “субстрат” для действия статинов, не имеет изоферментов, поэтому дальнейшее увеличение доз статинов, согласно правилу шести, приводит лишь к незначительному дальнейшему снижению уровня ХС ЛНП [39]. Статины – препараты, которые хорошо переносятся, однако существует больше теоретическая, чем практическая, вероятность повышения печеночных ферментов > 3 верхних границ нормы при повышении доз этих препаратов – 2-3%



Примечание: На рисунке изображены три варианта воздействия на концентрацию ХС. А. Ингибирование только абсорбции ХС (монотерапия эзетимибом). В. Ингибирование только синтеза ХС – монотерапия статинами. С. Двойное ингибирование – одновременное воздействие на синтез и абсорбцию (эзетимиб+статин). Светлые вектора – воздействие на синтез; серые вектора – воздействие на абсорбцию (вверх – повышение, вниз – снижение). Ингибирование абсорбции ХС позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 15-20%, монотерапия статинами 10-20 мг/сут. – на 25-45%. Одновременное воздействие на синтез и абсорбцию позволяет достичь максимального снижения уровня ХС ЛНП – до 65% от исходных значений, больше, чем монотерапия статинами в высоких дозах; Δ% – изменение показателя в %.

Рис. 1 Механизм двойного ингибирования холестерина.

случаев. При высоких дозах статинов эффекты этих лекарств в снижении уровня ХС ЛНП становятся схожими [62]. По данным исследования TNT [11], длительная терапия аторвастатином в дозе 80 мг/сут. связана с небольшим выигрышем в снижении сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – 16% дополнительно, но до 4% увеличивается количество побочных эффектов со стороны печени. По данным мета-анализа по высоким дозам статинов (за исключением розувастатина), лечение и симва- и аторвастатином в высоких дозах дает небольшой выигрыш в снижении ССО, но повышает риск развития побочных эффектов [40]. В этой связи монотерапия высокими дозами симва- и аторвастатина может быть рекомендована для лечения больных с гетерозиготной формой семейной ГЛП в условиях специализированной липидной клиники.

#### Другие факторы, связанные с низкой процентом достижения целевых значений липидов

Ряд причин плохой приверженности терапии связан с самими гиполипидемическими препаратами. Побочные эффекты – одна из частых причин отмены препаратов и/или плохой приверженности терапии статинами [32]. В исследовании CREOLE у пациентов, у которых была зарегистрирована плохая приверженность терапии флувастатином, чаще встречались побочные реакции [36]. Другая причина плохой приверженности – нежелательные

лекарственные взаимодействия [37]. Одной из важных причин, ограничивающих эффективный медикаментозный контроль ДЛП и других ФР ИБС, является слишком сложные официальные руководства по лечению ДЛП [34,38]. В течение последних лет было разработано много различных объемных рекомендаций по лечению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Для участковых врачей Великобритании (general practitioners) создано 855 различных руководств; вместе взятые, они представляют собой том высотой 68 см и весом 28 кг [34]. Рекомендации для практических врачей должны быть максимально краткими, простыми и доступными, по типу справочников, желательно карманного формата. Это важно для того, чтобы врач мог быстро найти в нем необходимую информацию для каждого конкретного пациента в условиях нехватки времени и сильной занятости. Еще один барьер, ограничивающий доступность официальных рекомендаций, – это большой объем специальной литературы, на чтение которой у врача порой просто нет времени.

Препарат для длительного применения должен быть эффективен в отношении снижения липидов, хорошо переноситься и иметь доказанную многолетнюю безопасность. Для того чтобы пациенты принимали его долго, необходимо создание стойкой мотивации, периодическое напоминание о необхо-

димости такого лечения, клинический и лабораторный мониторинг пациента не реже одного раза в 3 мес. Из гипополипидемических препаратов наилучшим профилем переносимости, безопасности и доказанной эффективностью обладают ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины). По данным клинических исследований флувастатин 20-40 мг/сут. снижает уровень ХС ЛНП на 17-13%, ловастатин 20-80 мг/сут. – на 29-48%, правастатин 10-40 мг/сут. – на 20-30%, аторвастатин 10-80 мг/сут. – на 37-51% и розувастатин 10-40 мг – на 46-55%. Частота ССО атеросклероза прямо пропорциональна степени снижения ХС ЛНП. Следовательно, с точки зрения улучшения приверженности терапии выгодней назначать более сильные статины (аторвастатин и розувастатин). Определенные преимущества в улучшении переносимости при одновременном усилении эффективности в снижении ХС ЛНП имеют ингибиторы абсорбции ХС (эзетимиб).

### Основы метаболизма холестерина у человека

ХС – необходимый компонент клеточных мембран и вещество, ответственное за множество важных физиологических функций у человека. Баланс между абсорбцией диетического и билиарного ХС в кишечнике, эндогенным синтезом и элиминацией определяет уровень циркулирующего ХС в плазме крови. Средний уровень ОХС составляет ~ 4,9 ммоль/л, у здоровых людей он колеблется в довольно узких пределах. Колебания содержания ХС плазмы крови зависят от времени года, веса тела, диеты, курения, возраста. Биосинтез ХС у млекопитающих, включая человека, – сложный процесс, состоящий из > 30 ферментативных реакций. Большая роль в биосинтезе ХС принадлежит ГМГ-КоА-редуктазе – ферменту, лимитирующему количество синтезируемого ХС. Статины ингибируют активность этого фермента, снижая количество внутриклеточного ХС и уровень ХС ЛНП в плазме крови на 20-70% в зависимости от дозы. Следует учитывать, что ГМГ-КоА-редуктаза присутствует у человека не только в печени, но и в других органах, включая надпочечники, репродуктивные органы, тонкий кишечник и другие периферические ткани [43]. ХС поступает в просвет тонкого кишечника из пищи и двух больших эндогенных источников – желчи и эпителия тонкого кишечника. Только небольшая часть экзогенного ХС может быть эстерифицирована, в то время как почти весь эндогенный ХС подвергается эстерификации [41]. Примерно третья часть ХС плазмы крови имеет “диетическое” происхождение, поэтому важно подчеркнуть, что принцип блокирования абсорбции ХС – это не только и не столько попытка предотвратить поступление пищевого ХС внутрь организма, сколько препятствие реабсорбции ХС желчных кислот

и вновь синтезированного ХС из кишечного эпителия. Млекопитающие, к которым относится человек, вполне могут обойтись без экзогенного ХС пищи [41]. Соответственно, даже строгие ограничения в диете способны лишь весьма умеренно влиять на уровень ХС ЛНП плазмы крови. Для наибольшего снижения уровня ХС ЛНП плазмы необходимо ингибирование абсорбции ХС, “поступающего” из всех источников – пищи, желчных кислот и ХС, синтезируемого в просвете тонкого кишечника. Существуют две основные фазы абсорбции ХС [41]. Первая включает переваривание, гидролиз и образование мицеллярных частиц из пищевых жиров в просвете кишечника. В процессе мицеллирования жиров происходит перенос ХС из просвета кишечника на поверхность энтероцита. Во второй фазе абсорбции ХС проникает через мукозную клеточную мембрану посредством простой диффузии. В мукозных клетках энтероцитов ХС подвергается повторной эстерификации и включается в апо В-содержащие насцентные липопротеиды, которые, в свою очередь, секретируются в лимфу. Большую роль в регуляции абсорбции ХС играет физико-химическая среда в просвете кишечника – количество и состав желчи и фосфолипидов. Растительные стеролы, такие как цитостанол, ингибируют абсорбцию ХС благодаря своему влиянию на мицеллообразование ХС. В процессе абсорбции ХС в кишечнике участвуют множество ферментов и белков, включая холестеролэстеразу, ацилхолестеролацилтрансферазу (АСАТ), панкреатическую фосфолипазу А<sub>2</sub>, микросомальный переносящий белок и др. В практической деятельности важно учитывать и тот факт, что степень абсорбции ХС очень сильно варьирует у разных больных, поэтому одни пациенты хорошо отвечают на диетотерапию, другие – нет. Более того, “хорошие абсорберы” плохо отвечают на терапию статинами, в то время как “плохие абсорберы” – хорошо [42]. Повышение концентрации внутриклеточного ХС стимулирует фосфорилирование ГМГ-КоА-редуктазы, приводя к снижению ее активности и скорости ее деградации. Этот механизм имеет большое практическое значение, если, находясь на терапии статинами, не соблюдать диету, то эффективность этих препаратов будет существенно ниже.

### Механизм двойного ингибирования ХС – новое направление в фармакотерапии ДЛП

#### Механизм действия статинов

Одна из частей молекулы статинов (лактоновое кольцо) по своей структуре схожа с частью фермента ГМГ-КоА-редуктазы. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидрометилглутарата в мевалонат, промежу-

точную субстанцию в синтезе молекулы ХС [46]. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание ХС и происходит компенсаторное повышение активности ЛНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС ЛНП [46]. Как указывалось выше, у человека ~ 10% ХС синтезируется в печени, 90% – в периферических тканях. Статины активируют действие белка SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein), регулирующего эффект стеролов, что запускает механизм экспрессии ЛНП-рецепторов на поверхности гепатоцитов. В итоге, статины снижают концентрацию ХС ЛНП в плазме крови. Но по механизму обратной связи, если в клетках снижается концентрация ХС, компенсаторно может возрасти абсорбция ХС из внешнего пула (ХС пищи и ХС ЖК). В этой связи, суммарный липид-снижающий эффект любого статина и эзетимиба (до 50% снижения уровня ХС ЛНП) представляет собой яркий пример синергичного действия двух препаратов.

#### **Механизм действия эзетимиба**

В 1997г появилась первая публикация о принципиально новом ингибиторе абсорбции ХС – эзетимибе [44,45]. Механизм действия эзетимиба до конца неизвестен. Эзетимиб – новый ингибитор абсорбции ХС – подавляет всасывание в кишечнике ХС и аналогичных ему фитостеролов, что приводит к компенсаторному увеличению активности ГМГ-КоА-редуктазы, снижению уровня ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ) и повышению ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП). Известно, что этот новый препарат действует местно, в мицеллярном аппарате тонкого кишечника. Эзетимиб быстро абсорбируется, затем подвергается интенсивной конъюгации с образованием фенольного глюкоронида. Препарат экскретируется преимущественно со стулом. Эзетимиб вместе со своим основным метаболитом циркулирует в печени. Период полужизни препарата – 22 ч, что позволяет назначать его один раз в сут., утром или вечером. По данным фармакокинетических исследований [45], не отмечено существенных различий в действии эзетимиба у пожилых людей, у лиц мужского и женского пола или в зависимости от приема пищи. Что особенно важно для практического применения, эзетимиб не метаболизируется через цитохром 3А4 Р-450 как большинство статинов и многие другие сердечно-сосудистые препараты. Обычно эзетимиб назначают в дозе 10 мг/сут., однако в доклинических исследованиях сообщалось о хорошей переносимости доз до 50 мг/сут. Эзетимиб, в отличие от СЖК, не влияет на метаболизм ЖК и не снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов А и D. Один из неблагоприятных побочных эффектов СЖК – повышение уровня ТГ. Эзетимиб скорее снижает, чем повы-

шает уровень ТГ и, в отличие от ионообменных смол, не влияет на всасывание лекарственных препаратов. По данным литературы, эзетимиб не оказывает влияние на метаболизм свободных жирных кислот, которые в значительной степени определяют количество ТГ-богатых ЛП в плазме крови. Основное отличие эзетимиба от орлистата, препарата для снижения веса, – отсутствие воздействия на эстеразу, желудочную и панкреатическую липазы. Эзетимиб не действует на конформацию мицеллярных частиц, что отличает его по механизму действия от растительных стеролов и маргарина Бенекولا. Доклинические исследования эзетимиба показали, что он практически не оказывает влияния ни на активность АСАТ, СЕТР (белок, переносящий эфиры ХС), МТР (Microsomal Transfer Protein) (микросомальный переносящий белок), ни на рецепторы, участвующие в метаболизме ЛВП: АВС-1 (ATP binding cassette transporter), SREBP.

#### **Механизм действия фиксированной комбинации препарата эзетимиб 10 мг/симвастатин 10-20 мг**

Может показаться, что действие двух препаратов эзетимиб и симвастатин по снижению ХС может просто накладываться (или суммироваться), но это не так. Ранее указывалось, что эти два липид-снижающих лекарства действуют синергично (рисунок 1). С учетом того, что монотерапия эзетимибом направлено влияет на синтез (+80%) и абсорбцию (-50%), суммарный эффект в снижении уровня ХС ЛНП плазмы крови небольшой и составляет 15-20%. Монотерапия статинами (см. выше) в начальных и средних дозах приводит к дополнительной экспрессии ЛНП-рецепторов гепатоцитов и воздействует преимущественно на снижение синтеза ХС в гепатоцитах. Суммарное снижение ХС ЛНП при монотерапии статинами составляет 25-45%. Наконец, если два механизма работают вместе, векторы в снижении ХС ЛНП направлены в одну сторону (снижение), и суммарный эффект может быть такой же, как при монотерапии статинами в высоких дозах – 45-65% снижения уровня ХС ЛНП от исходных значений (рисунок 1).

#### **Клинические исследования ЭЗЕТРОЛА® и ИНЕДЖИ® (2004-2009)**

Ранее авторами в обзорных и оригинальных статьях уже сообщалось о хорошей гиполипидемической эффективности и переносимости Эзетрола® в монотерапии и в комбинации со статинами [47,48].

#### **Эффективность и переносимость эзетимиба, добавленного к терапии статинами**

В одной из ранних работ по изучению сообщается об эффективности эзетимиба в комбинации с симвастатином у больных с первичной ГХС [49]. На фоне гиполипидемической диеты 668 пациентов с уровнем ХС ЛНП 3,8-6,5 ммоль/л были рандомизированы в одну из 10 групп активной терапии на 12

недель: эзетимиб 10 мг/сут.; симвастатин 10, 20, 40, 80 мг/сут.; эзетимиб 10 мг + 10, 20, 40 или 80 мг/сут. симвастатина и плацебо. Первичной конечной точкой исследования был процент снижения ХС ЛНП в группах монотерапии (эзетимиб или симвастатин в разных дозах) или в группах комбинированной терапии (эзетимиб + разные дозы симвастатина). В целом в группе эзетимиб + симвастатин 10-80 мг/сут. было выявлено преимущество в снижении ХС ЛНП на 13,8%, ТГ – на 7,5% и повышении ХС ЛВП на 2,4% в сравнении с группой монотерапии симвастатином. Снижение уровня ХС ЛНП в группе эзетимиб + симвастатин варьировало в диапазоне от 44% до 57%; ТГ – от 20% до 28%; повышение уровня ХС ЛВП варьировало в диапазоне от 8% до 11%. При сочетании эзетимиба 10 мг/сут. с симвастатином 10 мг/сут. было получено такое же снижение ХС ЛНП, как и при монотерапии симвастатином 80 мг/сут. – 44%. Комбинация эзетимиб+симвастатин позволила существенно повысить достижимость целевых уровней ХС ЛНП (согласно рекомендациям NCEP ATR III) – с 15% до 91%. В группе монотерапии симвастатином 10-80 мг/сут. к концу исследования только 76% больных достигли целевых уровней ЛНП. При монотерапии эзетимибом 10 мг/сут. количество больных, достигших целевых значений ХС ЛНП, увеличилось с 17% до 39%. Переносимость комбинации симвастатин+эзетимиб была хорошей. В течение периода активной терапии (12 недель) 42 из 668 пациентов (6,2%) выбыли из исследования из-за побочных эффектов. Количество побочных эффектов, связанных с приемом того или иного препарата или их комбинации, было сопоставимо с больными на фоне приема плацебо (n=17; 24%), монотерапии эзетимибом (n=11; 18%), в группе симвастатина, все дозы (n=50; 19%), и у больных на фоне комбинированной терапии (n=54; 20%) [49]. Одно из исследований было посвящено изучению эффективности и безопасности эзетимиба, добавленного к текущей монотерапии статинами [50]. 769 больных > 18 лет с первичной ГХС, которые не достигли целевых уровней ХС ЛНП < 2,6 ммоль/л, были рандомизированы на прием плацебо (n=390) или эзетимиба (n=379). Через 6 недель терапии в группе эзетимиб+статины было получено снижение уровня ХС ЛНП на 25,1%, в то время как у больных на фоне приема плацебо+статин дополнительное снижение ХС ЛНП составило всего 3,7%. Изменения уровня ТГ и ХС ЛВП были небольшими и составили +14% и +2,5% (группа статин+эзетимиб) и +2,9% и +1% (статины+плацебо), соответственно. Таким образом, комбинация эзетимиба со статином дает дополнительное снижение ХС ЛНП на 18-25% и существенно увеличивает количество больных, достигающих целевых уровней ХС ЛНП. Из дополнительных результатов исследования, заслуживающих внимания, следует отметить достоверное сни-

жение уровня С-реактивного белка (СРБ) на 9,7% на фоне комбинированной терапии эзетимибом и статинами. Этот факт особенно важен в контексте результатов исследования YUPITER по первичной профилактике.

#### **Эффективность и безопасность фиксированной комбинации эзетимиб/симвастатин**

В одном из первых сравнительных исследований (VYVA) Инеджи® (в США этот препарат продается под торговым названием Виторин (Vytorin)), с аторвастатином было показано, что эзетимиб/симвастатин по всему спектру применяемых доз имеет преимущества в снижении ХС ЛНП перед аторвастатином [51]. В этом многоцентровом, двойном слепом исследовании участвовали 1902 пациента с первичной ГХС, которые были рандомизированы на прием Инеджи® 10/10-10/40 мг/сут. или аторвастатина 10-80 мг/сут. в миллиграмм-эквивалентных дозах. В суточных дозах эзетимиба/симвастатина (Инеджи®) 10/10-10/80 мг/сут. снижение уровня ХС ЛНП составило 47-59%, при лечении аторвастатином 10-80 мг/сут. – 36-53%, различия были достоверные. Эта “агрессивная” терапия переносилась хорошо, количество побочных реакций было невелико, различия по переносимости в группах Инеджи® и аторвастатина отсутствовали.

В сравнительном исследовании Инеджи® с розувастатином (Крестор, АСТРАЗЕНЕКА, Великобритания) участвовали 2959 больных с ГХС, которые принимали эти препараты в течение 6 недель. По всему диапазону исследуемых доз, в группе пациентов, принимавших Инеджи® (10/20-10/40 мг/сут.) было получено большее снижение уровня ХС ЛНП (52-61%) в сравнении с эффектом монотерапии розувастатином 10-40 мг/сут. (46-57%) (p<0,001) [52]. Как и в исследовании с аторвастатином, переносимость и безопасность лечения в обеих группах была схожей. В мета-анализе тех же авторов, включившем 14 клинических исследований, проанализирована гипополипидемическая эффективность эзетимиба/симвастатина 10/10-10/40 мг/сут. (n=2896) по сравнению с лечением розувастатином 10-40 мг/сут. (n=2223) [53]. Основные результаты этого мета-анализа представлены в таблице 2.

Большое значение для повседневной клинической практики имеет недавно опубликованное исследование IN-CROSS [54]. Это было рандомизированное, двойное слепое, сравнительное исследование у 618 пациентов с ГХС и высоким риском атеросклероза, уровнем ХС ЛНП  $\geq 2,59$  ммоль/л, которые “вошли” в исследование на текущей терапии различными статинами, но не достигли целевых значений липидов. После 6-недельного стабилизационного периода, в течение которого пациенты продолжали принимать те же препараты, они были рандомизированы на две группы: I – эзетимиб/симвастатин 10/20 мг/сут. (n=314) и II – розуваста-

тин 10 мг/сут. (n=304) на следующие 6 недель. Согласно основным результатам IN-CROSS, лечение в группе эзетимиба/симвастатина было связано с лучшим контролем всех липидных параметров, чем в группе пациентов на фоне лечения розувастатином. В частности, при переходе с предшествующей терапии статинами на фиксированную комбинацию эзетимиб 10 мг/симвастатин 20 мг в сут., последняя была более эффективна в снижении ХС ЛНП, чем перевод на начальную дозу розувастатина 10 мг/сут.: -27,7% и -16,9%, соответственно. Оба режима гиполипидемической терапии были одинаково эффективны в повышении уровня ХС ЛВП: +2,1% и +2,3%, соответственно. В группе эзетимиб 10 мг/симвастатин 20 мг в сут. больше пациентов достигли целевых уровней ХС ЛНП < 2,0 ммоль/л, чем после перехода на лечение розувастатином: 38% и 19%, соответственно.

В научной литературе последних лет широко представлены данные об опыте применения фиксированной комбинации (в одной таблетке) эзетимиба/симвастатина у больных с МС – VYMET Study [56]), об опыте использования Инеджи® в комбинации с фенофибратом [57], о влиянии такого лечения на концентрацию апо В, апо А-1 и СРБ [55].

### **Многоцентровые клинические исследования с Инеджи® по влиянию на сосудистую стенку, а также на общую и сердечно-сосудистую смертность**

К началу 2009г были завершены 4 больших многоцентровых исследования с Инеджи®, в которых использовались так называемые валидированные конечные точки (КТ): ENHANCE, SEAS, SANDS, SHARP [59-61], таблица 3.

Исследования с “твердыми” КТ – это клинические исследования с самой высокой степенью доказательности, в которых проверяется гипотеза: насколько тот или иной препарат по сравнению с плацебо или стандартной, общепринятой терапией влияет на смертность или прогноз. Например, в исследовании 4S с симвастатином, впервые было показано, что лечение этим статином в течение 5 лет не только снижает уровень ХС, но и высоко достоверно сокращает сердечно-сосудистую (-42%) и общую (-30%) смертность. В иерархии клинических исследований “твердые” КТ по сравнению с “суррогатными”: влияние на уровень ХС, артериальное давление, просвет коронарных артерий (КА) занимают самую высокую ступень. Инструментальные КТ: толщина комплекса интима-медия (КИМ), просвет КА и т. д., занимают промежуточное положение между лабораторными КТ – уровень ХС, высокочувствительного С-РБ (вч-СРБ) и “твердыми” КТ.

В исследовании SEAS основной гипотезой для работы стало изучение влияния комбинированной терапии симвастатином 40 мг/эзетимибом 10

мг в сут. по сравнению с плацебо на количество больших коронарных событий в течение 4-х лет у 1873 больных с аортальным стенозом. Комбинированная терапия позволила добиться мощного снижения уровня ХС ЛНП на 61% (абсолютное снижение на 2 ммоль), вместе с тем достоверной разницы между группами по первичной КТ получено не было. Лечение переносилось хорошо, в группе активной терапии было несколько больше случаев рака 9,9% vs 7,0% на плацебо. Отдел в Оксфорде CTSU (Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit) по клиническим и эпидемиологическим исследованиям провел независимый анализ на количество случаев рака в двух исследованиях с фиксированной комбинацией: SEAS и IMPROVE-IT. Оказалось, что количество случаев рака в группе активной терапии и контроля было практически одинаковым и статистически не различалось: 313 – активное лечение и 326 случаев – контроль. Не было выявлено повышения случаев какого-нибудь специфического рака или его локализации.

Весной 2007г были опубликованы результаты первого исследования по комбинированной терапии ENHANCE [59]. В исследование были включены 720 больных с семейной ГХС (СГХС), которые после рандомизации получали лечение симвастатином 80 мг/эзетимибом 10 мг в сут. или монотерапию симвастатином 80 мг/сут. с плацебо в течение 24 мес. Основная цель исследования – изучение эффективности того или иного режима лечения на динамику толщины КИМ по данным внутрисосудистого ультразвукового обследования. К концу исследования, достоверной разницы по толщине КИМ между группами получено не было. По результатам дискуссий на международных конгрессах и в научной литературе было высказано предположение, что ХС-снижающий эффект обоих режимов лечения был одинаков; пациенты до лечения уже получали агрессивную гиполипидемическую терапию, и исходные значения толщины КИМ в двух группах были достаточно низкими (0,70 мм). Эти обстоятельства могли повлиять на результаты лечения. Монотерапия симвастатином и комбинированная терапия переносились хорошо. С учетом того, что исследование ENHANCE было спланировано и выполнено на небольшом количестве пациентов с СГХС (особая популяция) и было ориентировано на “суррогатную” (промежуточную) КТ – толщину КИМ, большинство международных и российских экспертов считают, что для окончательных выводов по комбинированной терапии надо подождать результатов крупного исследования IMPROVE-IT, где будут решаться вопросы о влиянии комбинированной терапии с эзетимибом/симвастатином на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность.

## Заключение

Результаты рандомизированных исследований со статинами свидетельствуют, что снижение уровня ХС ЛНП прямо пропорционально уменьшению сердечно-сосудистых событий. Монотерапия статинами сегодня – стандарт для лечения большинства больных с ГЛП и атеросклерозом, однако она далеко не всегда позволяет добиться целевых значений ХС ЛНП. По данным наблюдательных программ, в большинстве стран мира назначение препаратов этого класса больным с высоким риском и документированной ИБС достигает 80-90%. Вместе с тем, концепция агрессивного снижения липидов для пациентов с ИБС и лиц высокого и очень высокого риска предполагает достижение и поддержание целевых значений ХС ЛНП < 2 ммоль/л. По данным исследований EUROASPIRE III и LIPID-III лишь 25-30% больных достигают новых целевых уровней ХС ЛНП. Комбинированная терапия статинами со старыми, классическими препаратами (ионно-обменные смолы, фибраты, никотиновая кислота) не получила широкого распространения по соображениям плохой переносимости и безопасности.

Концепция двойного ингибирования ХС (эзетимиб+симвастатин) позволяет воздействовать на два источника ХС у человека и снижать уровень “плохого” ХС на 40-50% от исходных значений. В настоящее время все большее распространение получает комбинированный препарат Инеджи®, содержащий в одной таблетке симвастатин и эзетимиб, который более эффективно снижает

уровень ХС ЛНП и повышает концентрацию ХС ЛВП, чем монотерапия статинами. Фиксированная комбинация Инеджи® (эзетимиб+симвастатин) в одной таблетке достаточно хорошо изучена в сравнительных исследованиях со статинами, где продемонстрировано преимущество нового подхода в достижении целевых уровней ХС ЛНП по сравнению с монотерапией синтетическими статинами, включая высокие дозы. В январе 2008г вышел пресс-релиз FDA, в котором была представлена объективная научная информация по безопасности и хорошей переносимости Эзетрола® и Инеджи®, включая безопасность длительной терапии с точки зрения онкологии. С 2004г в РФ накоплен достаточный опыт применения Эзетрола® в комбинации с различными статинами: Исследование двух столиц, исследование ЭСКАДРА, международный проект комбинации эзетрола с флувастатином у пациентов с миопатиями в анамнезе, показали хорошую гиполипидемическую эффективность и хорошую переносимость такого лечения. Этот опыт, наряду с международными данными по завершенным клиническим исследованиям Эзетрола® и Инеджи® нашел свое отражение в новых Российских рекомендациях по диагностике и коррекции ДЛП секции атеросклероза ВНОК, выход которых запланирован на осень 2009г.

Текущее клиническое исследование IMPROVE-IT с “твердыми” КТ должно окончательно определить роль и оценить важность концепции двойного ингибирования ХС в лечении больных с ДЛП и атеросклерозом.

## Перечень исследований, приведенных в статье

**4S** – Scandinavian Simvastatin Survival Study  
**AFCAPS** – Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study  
**ASCOT-LLA** – Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm  
**CARDS** – Collaborative Atorvastatin Diabetes Study  
**CARE** – Cholesterol and Recurrent Events  
**CTSU** – Clinical Trial Service & Epidemiological Studies Unit  
**ENHANCE** – Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression  
**EUROASPIRE II** – European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II  
**HPS** – Heart Protection Study  
**IDEAL** – Incremental Decrease in End Point Through Aggressive Lipid Lowering  
**IMPROVE-IT** – Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial  
**JUPITER** – Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin  
**L-TAP-I** – The Lipid Treatment Assessment Project

**NCEP ATP I-III** – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel I-III  
**NHANES** – National Health and Examination Survey  
**PROVE IT-TIMI 22** – Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy -Thrombolysis in Myocardial Infarction 22  
**REALITY** – Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy  
**REVERSAL** – Regression of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering  
**SANDS** – Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study  
**SEAS** – Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis  
**SHARP** – Subcutaneous Heparin and Angioplasty Restenosis Prevention  
**TNT** – Treating to New Targets Study  
**VYMET** – Lipid-Altering Efficacy and Safety of Ezetimibe/Simvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Hypercholesterolemia and the Metabolic Syndrome  
**VYVA** – Vytorin Versus Atorvastatin  
**WOSCOPS** – West of Scotland Coronary Prevention  
**ЭСКАДРА** – Эзетимиб и Статины в Комбинированной терапии: эффект на сосуды и маркеры воспаления

## Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Isles CG, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
3. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. (for The AFCAPS/ TexCAPS Research Group). Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
4. 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.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2005; 48(12): 2482-5.
6. Ridker P, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
8. 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.
9. Heart Protection Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
10. 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.
11. 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.
12. Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP). A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-67.
13. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programm. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
14. Kotseva K, Wood D, de Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in a daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 14: 373(9667): 929-40.
15. Kotseva K, Wood D, de Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardiovascular drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16(2): 121-37.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
17. Grundy SM, Cleeman JI, Baird CN, et al. Implication of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
18. Smith S, Allen J, Blair S, et al. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients with coronary and other atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
19. [www.escario.org](http://www.escario.org)
20. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. *Кардиоваск тер профил* 2007; 6(Приложение 3): 3-26.
21. Goettsch WG, Yin DD, Alemao E, et al. Statins are less effective in common daily practice among patients with hypercholesterolaemia: the REALITY-PHARMO study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(7): 1025-33.
22. Ganse EV, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modifying therapy and attainment of cholesterol goals in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(9): 1389-99.
23. Cesari M, Maiolino G, Colonna S, et al. Under treatment with lipid-lowering drugs of high-risk coronary heart disease patients of the GENICA study. *J Cardiovasc Pharmacology* 2003; 42(4): 484-90.
24. Harats D, Leibovitz E, Maislos M, et al. Cardiovascular risk assessment and treatment to target low density lipoprotein levels in hospitalized ischemic heart disease patients: results of the HOLEM study. *Isr Med Assoc J* 2005; 7(8): 355-9.
25. Rondina MT, Zebrack JS. Achieving National Cholesterol Education Program goals in coronary artery disease. *Prev Cardiol* 2005; 8(1): 18-22.
26. Van Ganse E, Souchet T, Laforest L, et al. Ineffectiveness of lipid-lowering therapy in primary care. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(4): 456-63.
27. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Деев А.Д. и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам. *Сердце* 2006; 5(6): 324-8.
28. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs— do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995; 332(17): 1125-31.
29. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462-7.
30. Larsen J, Andersen M, Kragstrup J, et al. High persistence of statin use in Danish population: compliance study 1993–1998. *Br J Clin Pharmacology* 2002; 53: 375-8.
31. Riesen WF, Darioli R, Noll G. Lipid-lowering therapy: strategies for improving Compliance. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 165-73.
32. Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of the use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279: 1458-62.
33. Erhardt L. Are we treating to targets? *Atherosclerosis* 2000; Suppl. 1: 9-14.
34. Hibble A, Kanka S, Pencheon D, et al. Guidelines in general practice: the New Tower of babel? *Br Med J* 1998; 317(7162): 862-3.
35. Thompson GR, O'Neal F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002; 23(3): 200-6.

36. Bruckert E, Simonetta C, Giral P. Compliance with fluvastatin treatment characterization of the noncompliant population within of population of 3845 patients with hyperlipidaemia. CREOLE Study Team. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 589-94.
37. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 343-70.
38. Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients Prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust* 1996; 164: 208-11.
39. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 106-7.
40. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29(2): 253-60.
41. Turley SD. Dietary cholesterol and mechanisms of cholesterol absorption. *Eur Heart J* 1999; 1(Suppl. S): S29-35.
42. Thompson GR, O'Neal F, Seed M. Why some patients respond poorly to statins and how this might be remedied. *Eur Heart J* 2002; 23(3): 200-6.
43. Dietschy JM. Theoretical considerations of what regulates low-density-lipoprotein and high-density-lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(Suppl): 1581S-9.
44. Van Heek M, France CF, Compton DS, et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol-absorption inhibitor, SCH 58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolites of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 283: 157-63.
45. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23(9): 1209-30.
46. Stone N, Blum C, Winslow E. Management of Lipids in Clinical Practice. Professional Communications Inc 1997; 178.
47. Сусеков А.В. Эзетимиб, ингибитор абсорбции холестерина: новые возможности в лечении дислипидемий и атеросклероза. *Тер архив* 2005; 77(8): 24-9.
48. Сусеков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетролу "Исследование двух столиц". *Фарматека* 2006; 8: 65-70.
49. Davidson MN, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. *JACC* 2002; 40: 2125-34.
50. Gagner C, Bays H, Weiss SR, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolaemia. *Am J Cardiol* 90(10): 1084-91.
51. Ballantyne C, Abate N, Yuan Z, et al. Dose comparison study of combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolaemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005; 149: 464-73.
52. Catapano A, Davidson M, Ballantyne CM, et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1-13.
53. Catapano A, Brady W, King T, et al. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(7): 1123-30.
54. Farnier M, Averna M, Missault L, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared with rosuvastatin 10 mg in high-risk hypercholesterolemic patients inadequately controlled with prior statin monotherapy- The IN-CROSS study. *Intern J Clin* 2009; 63(4): 547-59.
55. Davidson MH, Abate N, Ballantyne C, et al. Ezetimibe/simvastatin compared with atorvastatin or rosuvastatin in lowering to specified levels both LDL-C and each of five other emerging risk factors for coronary heart disease: non-HDL-cholesterol, TC/HDL-C, apolipoprotein B, apo B/apo A-I, or C-reactive protein. *J Clin Lipid* 2008; 2: 436-46.
56. Robinson J, Ballantyne C M, Grundy S, et al. Lipid-altering efficacy and Safety of ezetimibe/Simvastatin versus Atorvastatin in patients with hypercholesterolemia and the Metabolic Syndrome (from the VYMET Study). *Am J Cardiol* 2009; 103: 1694-702.
57. Winkler K, Schewe T, Putz G, et al. Fluvastatin/fenofibrate vs. Simvastatin/ezetimibe in patients with metabolic syndrome: different effects on LDL-profiles. *Eur J Clin Investigation* 2009; 39(6): 463-70.
58. Farnier M, Roth E, Gil-Extremera, et al. Efficacy and safety of the co-administration of ezetimibe/simvastatin with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Am Heart J* 2007; 153(2): 335-e1-8.
59. Kastelein J, Akdim F, Stroes E, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in Familial Hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-43.
60. Rossebo A, Pedersen T, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1-14.
61. Fleg JL, Mete M, Howard B, et al. Effect of Statins alone versus statin plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes. *JACC* 2008; 521-8.
62. Crouse JR, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, et al. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I. *Am J Cardiol* 1999; 83(10): 1476-7, A7.

Поступила 22/07-2009

## Роль низкомолекулярных гепаринов при тромболитической терапии у больных инфарктом миокарда

И.С. Явелов

ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет. Москва, Россия

### Low-molecular heparins in thrombolytic therapy of myocardial infarction patients

I.S. Yavelov

State Research Medical University University. Moscow, Russiaa

---

В настоящее время стандартным дополнением к тромболитической терапии (ТЛТ) при инфаркте миокарда рассматривают парентеральное введение антикоагулянтов. В обзоре анализируются результаты клинических исследований, доказавших преимущество подкожного введения низкомолекулярного гепарина эноксапарина в течение 1 недели перед 48-часовой внутривенной инфузией нефракционированного гепарина, ставшие основой для современных представлений об оптимальном применении гепарина в случаях, когда для восстановления кровотока по окклюзированной коронарной артерии используется ТЛТ.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, лечение, тромболитическая терапия, низкомолекулярные гепарины.

Currently, parenteral anticoagulant therapy is considered a standard addition to thrombolytic treatment (TLT) in myocardial infarction (MI). This review analyses the results of the clinical trials demonstrating the benefits of subcutaneous low-molecular heparin enoxaparin therapy (one week before 48-hour intravenous infusion of unfractionated heparin). This evidence influenced the modern views on optimal heparin therapy in TLT-based coronary revascularisation.

**Key words:** Myocardial infarction, therapy, thrombolytic treatment, low-molecular heparins.

---

Скорейшее устранение остро возникшей окклюзии коронарной артерии (КА) – основа лечения острого коронарного синдрома (ОКС) – развивающегося инфаркта миокарда (ИМ) со стойкими подъемами сегмента ST (ОКС<sup>↑</sup>ST) на электрокардиограмме (ЭКГ). Наиболее эффективный способ достижения этой цели – чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Вместе с тем не теряет своего значения медикаментозный подход к реканализации КА путем внутривенного (в/в) введения фибринолитика, важнейшие преимущества которого, наряду с хорошо доказанной клинической эффективностью, заключаются в быстрой и повсеместной доступности, а также простоте практического применения [1-5].

В 1993г были опубликованы результаты крупнейшего, рандомизированного, сравнительного

исследования GUSTO-1 (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded coronary arteries – I) с участием 41021 пациента [6]. В нем сопоставляли четыре режима тромболитической терапии (ТЛТ), которые включали в/в введение стрептокиназы и 1,5-часовую инфузию тканевого активатора плазминогена (ТАП) в дозе, подобранной по весу. При этом в дополнение к стрептокиназе вводили нефракционированный гепарин (НФГ) в виде подкожных (п/к) инъекций или в/в инфузии под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на протяжении как минимум 48 ч; ТАП во всех случаях сочетался с в/в инфузией НФГ. Клиническое преимущество 1,5-часового режима введения ТАП перед стрептокиназой, продемонстрированное в этом клиническом испытании, стало основанием для широкого при-

---

© Явелов И.С., 2009  
e-mail: yavelov@yahoo.com

[Явелов И.С. – профессор кафедры клинической фармакологии с курсом клинической кардиологии и фармакокинетики].

менения фибрин-специфичных фибринолитиков и послужило отправной точкой для того, чтобы рассматривать парентеральное введение антикоагулянтов как обязательный компонент лечения фибрин-специфичными фибринолитиками (алтеплаза и ее производные ретеплаза и тенектеплаза). В пользу последнего подхода помимо представлений о патогенезе заболевания свидетельствуют результаты ангиографических исследований, показавшие, что применение НФГ в сочетании с алтеплазой, по-видимому, не влияет на лизис тромба, но обеспечивает поддержание проходимости КА в последующем [3,4].

Целесообразность 24-48-часовой в/в инфузии НФГ в случаях, когда вводится стрептокиназа, менее очевидна. Доступные факты противоречивы. При мета-анализе 26 рандомизированных исследований, включавшем в совокупности 68 тыс. больных, 93% из которых получало фибринолитик (в основном стрептокиназу), добавление НФГ к ацетилсалициловой кислоте (АСК) за время госпитализации на каждую 1 тыс. леченных позволяло предотвратить в среднем 5 смертей ( $p=0,03$ ), 3 повторных ИМ ( $p=0,04$ ) и 1 тромбоэмболию легочной артерии ( $p=0,01$ ) [7]. Такой положительный эффект сопровождался высоко достоверным увеличением числа серьезных кровотечений и инсульта – в среднем 3 и 1 на каждую 1 тыс. леченных, соответственно. С другой стороны, мета-анализ 4 рандомизированных исследований добавления в/в инфузии НФГ к стрептокиназе или похожим на нее по эффективности режимам ТЛТ (анизолированный активаторный комплекс стрептокиназы и плазмоногена – АПСАК, 3-часовая инфузия ТАП) с участием в совокупности 1239 больных не выявил преимуществ подобного подхода по влиянию на летальность и частоту рецидивов ИМ во время госпитализации [8]. При этом риск крупных и внутричерепных кровотечений достоверно не увеличился, но в 1,5 раза возросла частота незначительных кровотечений. Однако из-за недостаточного числа больных небольшое положительное влияние вмешательства в этом мета-анализе могло остаться незамеченным. В целом представляется, что краткосрочное введение НФГ при использовании стрептокиназы, как минимум сравнительно безопасно, если не используются слишком большие дозы препарата, и, возможно, способно положительно сказаться на исходах заболевания. В настоящее время 48-часовая инфузия НФГ при ТЛТ стрептокиназой рекомендуется наиболее авторитетными медицинскими сообществами в случаях, когда нельзя использовать другие, более эффективные режимы антикоагуляции [1-5].

НФГ обладает рядом свойств, затрудняющих его практическое применение и способных ограничить его эффективность [9]. Препарат следует вводить в виде постоянной в/в инфузии, что создает

заметные трудности при необходимости длительного лечения. Доза НФГ должна подбираться индивидуально с учетом АЧТВ, которое необходимо определять достаточно часто: первый раз через 3 ч от начала введения препарата, затем каждые 6 ч до окончания подбора дозы. При этом известно, что добиться поддержания целевых значений показателя бывает достаточно сложно, особенно в начале лечения, а передозировка препарата способствует увеличению частоты внутричерепных кровотечений [4,10]. Существует неясность, какие значения АЧТВ являются оптимальными, поскольку результат определения этого показателя зависит от чувствительности реактива. Наконец, после прекращения краткосрочной инфузии НФГ не исключена возможность реактивации процессов тромбообразования с возобновлением ишемии миокарда и реокклюзией КА, кровоснабжающей зону ИМ, что может свести на нет положительный эффект лечения, наметившийся в ранние сроки [7]. Однако из-за опасений возникновения иммунной тромбоцитопении, вызванной гепарином, продление введения лечебной дозы НФГ > 48 ч после ТЛТ не рекомендуется [2].

Многих недостатков, присущих НФГ, лишены низкомолекулярные гепарины (НМГ) [9]. Поскольку их эффект у конкретного больного более предсказуем, по современным представлениям в большинстве случаев индивидуального контроля антикоагулянтного действия препарата не требуется (доза подбирается с учетом веса). Это обстоятельство, наряду с отсутствием необходимости в/в инфузии (НМГ вводятся п/к) заметно упрощает длительное лечение, которое может осуществляться, в т.ч., амбулаторно. Наконец, при длительном введении НМГ реже возникает иммунная тромбоцитопения. Поэтому именно с появлением НМГ стало возможным проверить гипотезу о пользе более длительного парентерального назначения антикоагулянтов при неинвазивном лечении ОКС.

История изучения эффективности и безопасности НМГ в сочетании с ТЛТ при ОКС↑ST на ЭКГ насчитывает > 10 лет (таблица 1) [11-25]. При этом абсолютное большинство рандомизированных, клинических испытаний были выполнены с использованием эноксапарина. В представленных в статье исследованиях использовался эноксапарин (Клексан®/Ловенокс®, САНОФИ-АВЕНТИС, Франция). Результаты небольших, клинических исследований показали, что 4-8-дневное лечение НМГ, в основном эноксапарином, по сравнению с 2-3-дневной инфузией НФГ способствует снижению частоты рецидивов ИМ примерно наполовину без существенного увеличения риска крупных кровотечений, включая внутричерепные, и это преимущество сохраняется, по крайней мере, на протяжении ближайшего месяца [8,26]. Однако размер большинства из них был небольшим, и поэтому

Таблица 1

| Исследования НМГ при ТЛТ у больных ИМ |               |  |                     |
|---------------------------------------|---------------|--|---------------------|
| Исследование                          | Число больных | Фибринолитик   | НМГ/сравнение       |
| FATIMA [11]                           | 30            | Алтеплаза  | Надропарин/-        |
| Curylo AM, et al [12]                 | 86            | Стрептокиназа  | Надропарин/НФГ      |
| BIOMACS II [13]                       | 101           | Стрептокиназа  | Далтепарин/плацебо  |
| FRAMI [14]                            | 776           | В основном стрептокиназа                                   | Далтепарин/плацебо  |
| ASSENT-PLUS [15]                      | 439           | Алтеплаза  | Далтепарин/НФГ      |
| Glick A, et al [16]                   | 103           | Стрептокиназа  | Эноксапарин/плацебо |
| AMI-CK [17]                           | 496           | Стрептокиназа  | Эноксапарин/плацебо |
| ASENOX [18]                           | 312           | Стрептокиназа  | Эноксапарин/НФГ     |
| Baird S, et al [19]                   | 300           | Стрептокиназа  | Эноксапарин/НФГ     |
| ENTIRE-TIMI 23 [20]                   | 456           | Стрептокиназа/алтеплаза                                    | Эноксапарин/НФГ     |
| HART II [21]                          | 400           | Алтеплаза  | Эноксапарин/НФГ     |
| ASSENT-3 [22]                         | 4078          | Тенектеплаза   | Эноксапарин/НФГ     |
| ASSENT-3 PLUS [23]                    | 1639          | Тенектеплаза   | Эноксапарин/НФГ     |
| ExTRACT-TIMI 25 [24]                  | 20506         | Стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза          | Эноксапарин/НФГ     |
| CREATE [25]                           | 15570         | В основном стрептокиназа и урокиназа/ без тромболитика 27% | Ревипарин/плацебо   |

Примечание: FATIMA – Fraxiparin Anticoagulant Therapy in Myocardial Infarction Study Amsterdam; BIOMACS II – Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes; FRAMI – The Fragmin in Acute Myocardial Infarction; ASENOX – Accelerated Streptokinase and Enoxaparin.

полученные результаты не могли служить основанием для практических рекомендаций.

Наиболее крупные клинические испытания, окончательно сформировавшие представления о роли НМГ при ТЛТ у больных ИМ, были проведены только в последние годы. Это исследование ASSENT-3 (Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic – 3) и последовавшее за ним исследование ExTRACT-TIMI 25 (Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute myocardial infarction Treatment – Thrombolysis In Myocardial Infarction 25), выполненные с использованием эноксапарина, а также исследование CREATE (Clinical trial of Reviparin and metabolic modulation in Acute myocardial infarction Treatment Evaluation) с использованием ревиварина [22,24,25]. Поскольку ревиварин в Российской Федерации не зарегистрирован, в данном сообщении будут рассматриваться только факты, касающиеся особенностей практического использования эноксапарина.

В исследовании ASSENT-3 сравнивали три подхода к ТЛТ при ОКСТ на ЭКГ: сочетание стандартной дозы тенектеплазы и 48-часовой в/в инфузии НФГ, стандартной дозы тенектеплазы и п/к инъекций эноксапарина, а также сочетание половинной дозы тенектеплазы с блокатором гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов абциксимабом и в/в инфузией НФГ [22]. В это многоцентровое (575 лечебных учреждений) международное (26 стран), открытое, рандомизированное, клиническое испытание были включены 6095 больных в пределах 6 ч после возникновения заболевания. Не включали больных с абсолютными и относительными противопоказаниями к ТЛТ, выраженной почечной недостаточностью (креатинин в крови >221 мкмоль/л

у мужчин и >177 мкмоль/л у женщин), а также недавно получивших лечебную дозу гепарина.

Длительность назначения НФГ составляла как минимум 48 ч: в/в болюс 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД) с последующей инфузией с начальной скоростью 12 ЕД/кг/час (максимально 1000 ЕД/ч). В дальнейшем доза НФГ подбиралась таким образом, чтобы поддерживать значения АЧТВ в интервале 50-70 с; первый раз показатель определяли через 3 ч от начала лечения. Первая доза эноксапарина 30 мг вводилась в/в болюсом, после чего немедленно начинались п/к инъекции в дозе 1 мг/кг каждые 12 ч; при этом первые 2 дозы не должны были превышать 100 мг. Эноксапарин применяли до выписки или процедур реваскуляризации миокарда, но не более 7 сут.

Средний возраст больных составил 61 год, 12% были > 75 лет. Практически все получили АСК, у большинства применялись β-адреноблокаторы (β-АБ) – 84% случаев, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) – 65%. В период госпитализации достаточно часто применяли производные тиенопиридина (30%) и статины (50%), реваскуляризация миокарда была выполнена у ~ 30% больных.

Первичными конечными точками являлись сумма случаев смерти за 30 сут., рецидива ИМ и возобновления стенокардии в стационаре, а также их сочетание с внутричерепными кровотечениями или крупными кровотечениями другой локализации. Оценка наличия указанных событий осуществлялась исследователями по заранее сформулированным критериям. Специального комитета экспертов, не осведомленного о проводимом лечении, не было.

В сравнении с группой стандартного применения тенектеплазы (полная доза препарата в сочетании с НФГ) сумма случаев смерти за 30 сут., рецидива ИМ и возобновления стенокардии в стационаре при использовании эноксапарина была достоверно меньше – 15,4% vs 11,4%, соответственно ( $p=0,0002$ ). Аналогичный результат был получен при одновременном учете крупных кровотечений – 17,0% vs 13,8%, соответственно ( $p=0,0037$ ). При этом различие между группами стало заметным уже через 48 ч, когда прекращали введение НФГ. В основном оно было обусловлено достоверно меньшей частотой рецидива ИМ и рефрактерной ишемии в стационаре при отсутствии существенного различия в смертности. Частота внутричерепных кровотечений в стационаре при сочетании тенектеплазы с НФГ и эноксапарином оказалась сопоставимой – 0,93% и 0,88% соответственно. Существенно не различалась частота крупных не внутричерепных кровотечений – 2,2% vs 3,0%. Увеличения числа случаев тромбоцитопении не отмечено.

Таким образом, результаты исследования ASSENT-3 указали на возможность применения тенектеплазы в сочетании с достаточно длительными (вплоть до 1 недели) п/к инъекциями эноксапарина у больных без выраженного нарушения функции почек и чрезмерно высокого риска кровотечений.

**Исследование ASSENT-3 PLUS** планировалось как расширение исследования ASSENT-3 [23]. В этом многоцентровом (88 лечебных учреждений), международном (12 стран), рандомизированном, открытом, клиническом испытании с участием 1639 больных сопоставлялась эффективность и безопасность догоспитального введения полной дозы тенектеплазы в сочетании с НФГ или НМГ.

При учете суммы случаев смерти за 30 сут., рецидива ИМ и возобновления стенокардии в стационаре достоверных различий при сочетании тенектеплазы с НФГ или эноксапарином выявлено не было – 17,4 vs 14,2% соответственно ( $p=0,08$ ). При одновременном учете крупных кровотечений результат оказался аналогичным – 20,3 vs 18,3% соответственно ( $p=0,29$ ). Вместе с тем в группе эноксапарина в стационаре существенно чаще возникали внутричерепные кровотечения – 0,97 vs 2,2% ( $p=0,047$ ), которые преимущественно имели место в первые 2 сут. от начала лечения. Это неблагоприятное воздействие вмешательства касалось только больных > 75 лет: частота внутричерепных кровотечений при применении НФГ и эноксапарина у них увеличивалась с 0,8% до 6,7% ( $p=0,01$ ), в то время как в более младшей возрастной группе такая закономерность отсутствовала – 1,0% и 1,2% соответственно.

Таким образом, полученный результат свидетельствовал о неприемлемо высокой частоте внутричерепных кровотечений у больных > 75 лет при

догоспитальном начале лечения с использованием сочетания тенектеплазы и эноксапарина. Причина могла заключаться в более высоком артериальном давлении у этих больных, которое при очень раннем начале лечения еще не успевало стабилизироваться. Более высокая частота внутричерепных кровотечений в первые сутки после рандомизации могла быть связана с особенностями применения антикоагулянтов. С одной стороны, лечебную дозу эноксапарина (в/в болюс и п/к инъекция) вводили догоспитально, с другой – начало в/в инфузии НФГ в 39% случаев было отсрочено до поступления в стационар.

Однако как бы то ни было, результатов исследований ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS было недостаточно, чтобы рекомендовать сочетание фибринолитика и эноксапарина к широкому клиническому применению. Их результаты указывали на целесообразность при дальнейшем изучении уменьшить дозу эноксапарина у пожилых больных.

**Исследование ExTRACT-TIMI 25** – наиболее крупное из проведенных клинических испытаний, которое позволило сформировать окончательное суждение о соотношении эффективности и безопасности продленного введения эноксапарина и стандартного использования НФГ при ТЛТ у больных ИМ [24,27]. Его результаты посчитали основанием для расширения показаний к применению эноксапарина, который в этой клинической ситуации стал препаратом первого ряда [1-4].

В этом рандомизированном, многоцентровом (674 лечебных учреждения), международном (48 стран), двойном слепом, плацебо-контролируемом, клиническом исследовании с использованием метода двойной маскировки участвовали 20506 больных  $\geq 18$  лет. Необходимым было наличие ишемических симптомов в покое длительностью, как минимум, 20 мин в предшествующие 6 ч в сочетании с наличием на ЭКГ подъемов сегмента ST  $\geq 0,1$  мВ, как минимум, в двух смежных отведениях от конечностей,  $\geq 0,2$  мВ, как минимум, в двух смежных грудных отведениях или блокады левой ножки пучка Гиса. С самого начала должна была планироваться ТЛТ стрептокиназой, алтеплазой, тенектеплазой или ретеплазой. Выбор препарата оставлялся на усмотрение врача, но при рандомизации учитывали тип фибринолитика, чтобы обеспечить максимальную сопоставимость больных внутри каждой из подгрупп. Не включали больных с кардиогенным шоком, с абсолютными и относительными противопоказаниями к ТЛТ, получившие НМГ в предшествующие 8 ч, а также с уровнем креатинина в крови  $>220$  мкмоль/л у мужчин и  $>177$  мкмоль/л у женщин.

Медиана возраста изученных больных составляла 59 лет, 12,4% были в возрасте  $\geq 75$  лет. Медиана времени от появления симптомов до начала ТЛТ – 3,2 часа. Основная масса больных получила фиб-

рин-специфичные препараты: алтеплазу 54%, тенектеплазу 19%, ретеплазу 5%; стрептокиназа использовалась в 20% случаев. За время госпитализации почти все больные принимали АСК;  $\beta$ -АБ – в 85% случаев, ИАПФ или БРА у 80%, клопидогрел у 28%, статины у 69% больных. В первые 30 сут. ЧКВ было выполнено 23% больных (в связи с безуспешным тромболитисом у 2,8%, неотложно или в плановом порядке у 20%), операция коронарного шунтирования – у 2,8%.

Исследуемые препараты (один из гепаринов и плацебо) следовало ввести в промежуток времени от 15 мин до и 30 мин после начала ТЛТ.

Больным, рандомизированным в группу НФГ, первоначально вводили в/в болюс 60 ЕД/кг (максимально 4000 ЕД). В ближайшие 15 мин начиналась постоянная в/в инфузия с исходной скоростью 12 ЕД/кг·ч (максимально 1000 ЕД/ч). В последующем доза (скорость введения) подбиралась таким образом, чтобы обеспечить увеличение АЧТВ в 1,5-2 раза выше нормального (контрольного) для данной лаборатории. Минимальная длительность введения НФГ или плацебо должна была составлять 48 ч.

Дозу эноксапарина корректировали с учетом возраста и функции почек. У больных < 75 лет первоначально вводили болюс 30 мг. Через 15 мин начинали п/к введения 1 мг/кг каждые 12 ч (2 раза/сут.), причем первые две дозы не должны были превышать 100 мг. У больных  $\geq 75$  лет болюс не применялся, и доза препарата для п/к введения была уменьшена до 0,75 мг/кг каждые 12 ч (2 раза/сут.), причем величина первых двух доз не должны была превышать 75 мг. В случаях, когда значение клиренса креатинина составляло <30 мл/мин, доза препарата уменьшалась до 1 мг/кг 1 раз/сут. Если до включения в исследование больной в ближайшие 3 ч уже получил  $\geq 4000$  ЕД НФГ, болюс эноксапарина не вводили. Длительность использования эноксапарина или плацебо должна была составлять 8 сут. или до выписки, если она наступала ранее.

В итоге первую дозу исследуемых препаратов в основном вводили в пределах 30 мин после начала ТЛТ. Медиана длительности применения эноксапарина составила 7 сут. (> 7,5 сут. у 10% больных), НФГ 2 сут. (в 10% случаев > 3,2 сут.).

Первичной конечной точкой являлась сумма случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ в ближайшие 30 сут. Классификация неблагоприятных исходов и клинически значимых кровотечений осуществлялась независимым комитетом экспертов без нарушения принципа маскировки проводимого лечения. Для оценки тяжести кровотечений использовались критерии TIMI.

Результаты исследования представлены в таблице 2. Сумма случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ за 30 сут. была ниже в группе эноксапарина – 9,9% vs 12,0% у получавших НФГ, что соответствует снижению риска на 17% ( $p < 0,001$ ).

Оно было достигнуто в основном за счет более редкого развития не смертельного рецидива ИМ – снижение риска на 33% ( $p < 0,001$ ), начиная с первых 48 ч после начала исследования. В абсолютном выражении преимущество эноксапарина по влиянию на сумму указанных неблагоприятных исходов, наметившееся через 48 ч: предотвращено 5 случаев смерти или не смертельного рецидива ИМ на каждую 1 тыс. леченных, ( $p = 0,08$ ) заметно увеличилось к 8-м сут.: предотвращен 21 исход на каждую 1 тыс. леченных ( $p < 0,001$ ) и сохранялось неизменным вплоть до 30-х сут. Очевидно, этот результат свидетельствует о целесообразности достаточно продолжительного введения эноксапарина.

В группе эноксапарина достоверно реже возникала потребность в неотложной реваскуляризации миокарда из-за возобновившейся ишемии. К 30-м сут. риск этого события уменьшился на 36%, причем тенденция к преимуществу эноксапарина отмечалась уже в первые 48 ч после начала лечения. Достоверное уменьшение риска суммы случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда отмечалось через 48 ч и сохранялось вплоть до 30-х сут.

Частота крупных кровотечений (включая внутричерепные) оказалась выше у лечившихся эноксапарином уже с первых 48 ч от начала лечения: 4 дополнительных случая на каждую 1 тыс. леченных ( $p = 0,004$ ), причем, несмотря на большую длительность введения эноксапарина по сравнению с НФГ это различие к 30-м сут. серьезно не увеличилось: 7 дополнительных случаев на каждую 1 тыс. леченных ( $p < 0,001$ ). При этом по частоте внутричерепных кровотечений группы достоверно не различались.

При одновременном учете событий, отражающих эффективность и безопасность сравниваемых подходов: сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного инвадизирующего инсульта; сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного крупного кровотечения; сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного внутричерепного кровотечения, преимущество эноксапарина перед НФГ не утратилось. Отмечено высоко достоверное снижение риска в группе эноксапарина на 14-18% за 30 сут., что соответствовало предотвращению 18-22 неблагоприятных исходов на каждую 1 тыс. леченных.

Вместе с тем с практической точки зрения важны не только результаты исследования в целом, но и оценка ожидаемых эффектов вмешательства у отдельных категорий больных, а также при различных подходах к лечению ОКС $\uparrow$ ST на ЭКГ. Такую информацию традиционно получают при анализе подгрупп [28]. Однако при этом следует учитывать известные ограничения, связанные с подобным типом анализа, даже если он был запланирован

Результаты исследования ExTRACT-TIMI 25

| Исход  | Группа эноксапарина<br>(n=10256) | Группа НФГ (n=10223) | ОР (95% ДИ)      | p      |
|--|----------------------------------|----------------------|------------------|--------|
| <i>Исходы в первые 48 ч, %</i>   |                                  |                      |                  |        |
| Смерть + не смертельный рецидив ИМ   | 4,7                              | 5,2                  | 0,90 (0,80–1,01) | нд     |
| Смерть + не смертельный рецидив ИМ + неотложная реваскуляризация миокарда* | 5,3                              | 6,1                  | 0,88 (0,79–0,98) | 0,02   |
| Смерть   | 3,7                              | 3,8                  | 0,98 (0,85–1,12) | нд     |
| Не смертельный рецидив ИМ  | 0,9                              | 1,4                  | 0,67 (0,52–0,87) | 0,002  |
| Неотложная реваскуляризация миокарда*                                      | 0,7                              | 0,9                  | 0,77 (0,57–1,04) | нд     |
| Крупные кровотечения (включая внутричерепные)                              | 1,4                              | 1,0                  | 1,44 (1,12–1,86) | 0,004  |
| Внутричерепные кровотечения  | 0,7                              | 0,6                  | 1,21 (0,85–1,72) | нд     |
| Мелкие кровотечения  | 1,6                              | 1,2                  | 1,30 (1,03–1,64) | 0,028  |
| <i>Исходы в первые 8 сут., %</i>   |                                  |                      |                  |        |
| Смерть + не смертельный рецидив ИМ   | 7,2                              | 9,3                  | 0,77 (0,71–0,85) | <0,001 |
| Смерть + не смертельный рецидив ИМ + неотложная реваскуляризация миокарда* | 8,5                              | 11,6                 | 0,74 (0,68–0,80) | <0,001 |
| Смерть   | 5,5                              | 5,9                  | 0,92 (0,82–1,03) | нд     |
| Не смертельный рецидив ИМ  | 1,8                              | 3,4                  | 0,52 (0,43–0,62) | <0,001 |
| Неотложная реваскуляризация миокарда*                                      | 1,4                              | 2,4                  | 0,59 (0,48–0,72) | <0,001 |
| Крупные кровотечения (включая внутричерепные)                              | 1,8                              | 1,2                  | 1,49 (1,19–1,87) | <0,001 |
| Внутричерепные кровотечения  | 0,8                              | 0,6                  | 1,30 (0,94–1,81) | нд     |
| Мелкие кровотечения  | 2,3                              | 1,6                  | 1,45 (1,19–1,77) | <0,001 |
| <i>Исходы за 30 сут., %</i>  |                                  |                      |                  |        |
| Смерть + не смертельный рецидив ИМ   | 9,9                              | 12,0                 | 0,83 (0,77–0,90) | <0,001 |
| Смерть + не смертельный рецидив ИМ + неотложная реваскуляризация миокарда* | 11,7                             | 14,5                 | 0,81 (0,75–0,87) | <0,001 |
| Смерть   | 6,9                              | 7,5                  | 0,92 (0,84–1,02) | нд     |
| Не смертельный рецидив ИМ  | 3,0                              | 4,5                  | 0,67 (0,58–0,77) | <0,001 |
| Неотложная реваскуляризация миокарда*                                      | 2,1                              | 2,8                  | 0,74 (0,62–0,88) | <0,001 |
| Крупные кровотечения (включая внутричерепные)                              | 2,1                              | 1,4                  | 1,53 (1,23–1,89) | <0,001 |
| Внутричерепные кровотечения  | 0,8                              | 0,7                  | 1,27 (0,92–1,75) | нд     |
| Мелкие кровотечения  | 2,6                              | 1,8                  | 1,41 (1,17–1,70) | <0,001 |

Примечание: \* из-за возобновившейся ишемии миокарда; нд – недостаточно; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

заранее и осуществлялся в крупном, клиническом испытании. Основная задача здесь заключается не столько в том, чтобы продемонстрировать статистическую значимость эффекта вмешательства в той или иной из выделенных подгрупп, сколько оценить однонаправленность (схожесть) с результатом, полученным в исследовании в целом.

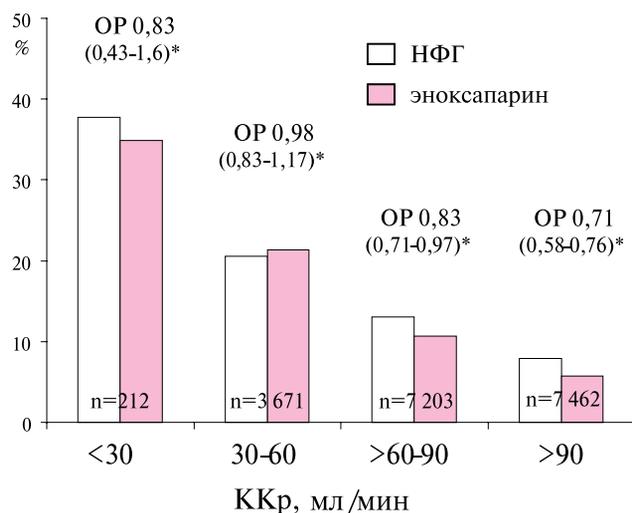
**Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у мужчин и женщин.** Эноксапарин оказывал одинаковое влияние на риск неблагоприятных исходов и крупных кровотечений у мужчин и женщин [29]. Однако из-за более высокой смертности женщин преимущество эноксапарина перед НФГ в абсолютном выражении было более выраженным у них. Частота суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ в ближайшие 30 сут. достоверно уменьшилась у мужчин на 1,9%, у женщин на 2,9%, а частота суммы случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного

крупного кровотечения – на 1,6 и 2,6% соответственно. В целом при использовании эноксапарина по сравнению с НФГ на каждую 1 тыс. леченных мужчин и женщин было предотвращено: 3 и 16, соответственно, случаев смерти; 15 и 13, соответственно, случаев не смертельного рецидива ИМ; 8 и 5, соответственно, случаев неотложной реваскуляризации миокарда; также спровоцировано 3 и 5, соответственно, не смертельных крупных кровотечений.

**Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у больных разного возраста.** Результаты предшествующих исследований показали, что возраст является важнейшим ФР внутричерепного кровотечения в ответ на введение фибринолитика. Опасность этого серьезного осложнения возрастает при добавлении к фибринолитику других антитромботических препаратов и назначении слишком высоких доз антикоагулянтов. С возрастом наруша-

ется функция почек, что может стать причиной чрезмерного накопления в крови лекарственных средств, в частности НМГ, которые выводятся почками. Эти обстоятельства, а также результаты исследований ASSENT-3 и ASSENT-3 PLUS, стали основанием для уменьшения дозы эноксапарина у больных  $\geq 75$  лет [27]. При сопоставлении эффективности лечения у больных разного возраста в исследовании ExTRACT-TIMI 25 оказалось, что уменьшение риска суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ у лиц  $< 75$  лет составляет 20%, в то время как в более пожилом возрасте всего 6% [30]. Однако из-за более высокой частоты неблагоприятных исходов у пожилых в абсолютном выражении преимущество эноксапарина перед НФГ в этих возрастных группах было сопоставимо – 2,0% и 1,5% соответственно. Аналогичная закономерность отмечалась при учете суммы случаев смерти, не смертельного ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда. Статистические тесты, призванные оценить достоверность различий эффекта лечения в различных подгруппах больных, свидетельствовали о сопоставимой эффективности эноксапарина у лиц  $\leq 75$  лет.

Частота крупных кровотечений на эноксапарине у более молодых пациентов повышалась в большей степени – с 1,1% до 1,9%, что соответствует увеличению риска на 67% ( $p < 0,001$ ), чем в возрасте  $\geq 75$  лет – с 2,9% до 3,3%, что соответствует увеличению риска на 15% ( $p = 0,53$ ). Достоверные различия по частоте внутричерепных кровотечений между больными, получавшими эноксапарин и НФГ, в указанных возрастных группах отсутствовали. По-видимому, менее выраженный прирост частоты кровотечений на эноксапарине у больных  $\geq 75$  лет был во многом связан с применением у них уменьшенной дозы препарата. Результаты фармакокинетического исследования, выполненного в подгруппе 73 больных, показали, что накопление анти-Ха



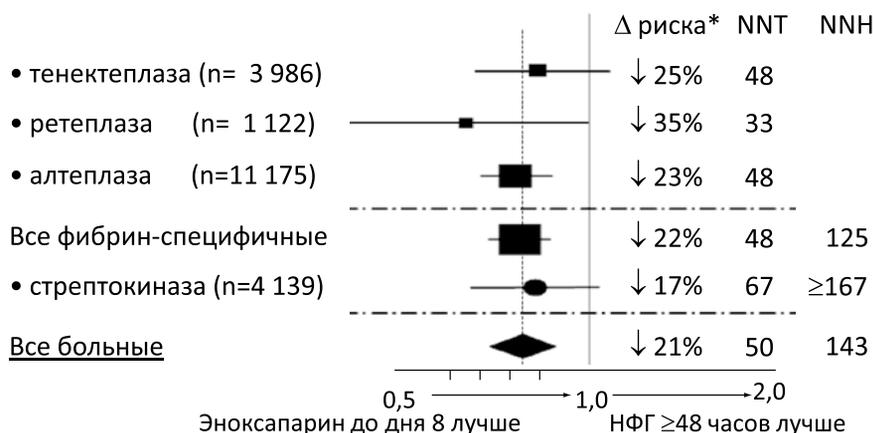
Примечание: \* с учетом других различий по риску неблагоприятного исхода

Рис. 1 Сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного кровотечения за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных с различным ККр в исследовании ExTRACT-TIMI 25.

активности у пожилых происходило в меньшей степени, чем у больных моложе и старше 75 лет.

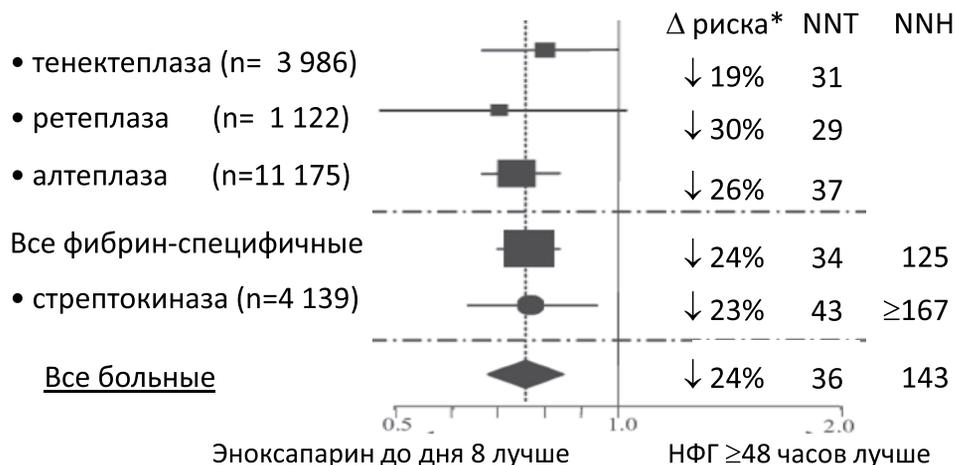
Таким образом, можно полагать, что снижение дозы эноксапарина у пожилых в исследовании ExTRACT-TIMI 25 способствовало повышению безопасности лечения – уменьшению частоты серьезных кровотечений, но не привело к потере его эффективности. Очевидно также, что преимущество эноксапарина перед стандартным подходом к использованию НФГ распространялось как на лиц преклонного возраста, так и больных, принадлежащих к более молодой возрастной группе.

**Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у больных, принимающих и не принимающих клопидогрел.** В настоящее время применение клопидогрела в дополнение к АСК стало стандартом



Примечание: NNT – число больных, которых необходимо лечить эноксапарином вместо НФГ, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход; NNH – число больных, которым надо вводить эноксапарин вместо НФГ, чтобы спровоцировать одно крупное кровотечение; \* – с учетом других различий по риску неблагоприятного исхода.

Рис. 2 ОР суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных, получавших различные фибринолитические препараты в исследовании ExTRACT-TIMI 25.



Примечание: NNT – число больных, которых необходимо лечить эноксапарином вместо НФГ, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход; NNH – число больных, которым надо вводить эноксапарин вместо НФГ, чтобы спровоцировать одно крупное кровотечение; \* – с учетом других различий по риску неблагоприятного исхода.

Рис. 3 ОР суммы случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и неотложной реваскуляризации миокарда за 30 сут. при использовании эноксапарина и НФГ у больных, получавших различные фибринолитические препараты в исследовании ExTRACT-TIMI 25.

лечения ОКС↑ST на ЭКГ вне зависимости от того, выполняется ЧКВ или нет [1-5]. Однако в период проведения исследования ExTRACT-TIMI 25 польза подобного подхода еще не была очевидной. При этом решение о применении клопидогрела с самого начала лечения принималось в индивидуальном порядке лечащим врачом. В итоге среди больных, которым не выполняли ЧКВ, 2173 получали клопидогрел, в то время как 12918 из больных, участвующих в исследовании, нет [31]. При учете исходных различий между этими подгруппами, существенной разницы во влиянии эноксапарина у больных, лечившихся и не лечившихся клопидогрелом, не установлено. Таким образом, есть основания предполагать, что сочетание фибринолитика, АСК и клопидогрела с эноксапарином имеет преимущество перед их сочетанием с НФГ.

#### Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ у больных с различной функцией почек.

При учете исходных различий между больными с различным исходным клиренсом креатинина (ККр), преимущество эноксапарина перед НФГ по влиянию на сумму случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ отмечалось только при значениях ККр > 60 мл/мин [32]. Аналогичная закономерность прослеживалась при учете совокупного клинического эффекта вмешательства (сумма случаев смерти, не смертельного рецидива ИМ и не смертельного крупного кровотечения), а также только не смертельного рецидива ИМ (рисунок 1). При этом тенденция к преимуществу эноксапарина наметилась у больных с ККр <30 мл/мин, однако их число в этом исследовании оказалось слишком мало (всего 212 пациентов) для того, чтобы продемонстрировать статистическую значимость имевшихся различий.

Частота крупных кровотечений при нормальной функции почек (ККр >90 мл/мин) у больных,

получавших эноксапарин и НФГ, была практически одинаковой. Однако по мере снижения ККр частота геморрагических осложнений на эноксапарине оказалась более выраженной. Эти факты позволяют предполагать, что уменьшение дозы эноксапарина может быть оправданным не только у больных ≥75 лет или при ККр <30 мл/мин, но и при менее выраженном нарушении функции почек.

**Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ при использовании различных фибринолитических агентов.** Преимущество эноксапарина перед НФГ по влиянию на сумму случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ за 30 сут., отмеченное в исследовании в целом, прослеживалось при применении всех изученных фибринолитиков [33]. Однако, поскольку в большинстве случаев использовались фибрин-специфичные препараты (в основном алтеплаза), результат оказался достоверным именно у подгруппы больных, получавших алтеплазу (рисунок 2). С учетом результатов исследования ASSENT-3 очевидно, что полученные доказательства в полной мере касаются и теноктеплазы. Наименее изученным фибринолитиком в данной ситуации оказалась ретеплаза, которую получали всего 1122 больных. Польза замены НФГ на эноксапарин при назначении стрептокиназы была чуть меньшей, чем для фибрин-специфичных фибринолитиков, однако сравнительно небольшое число больных (стрептокиназа вводилась в 4139 случаях) не позволяет для этой подгруппы сделать определенные статистические выводы. Вместе с тем, если помимо смерти и не смертельного рецидива ИМ учитывать необходимость в неотложной реваскуляризации миокарда, эффективность лечения больных, получавших стрептокиназу, не отличается от отмеченной при использовании фибрин-специфичных фибринолитиков (рисунок 3).

Применение эноксапарина у больных, лечившихся фибрин-специфичными фибринолитиками, сопровождалось достоверным увеличением риска крупных внечерепных и внутричерепных кровотечений, в то время как при введении стрептокиназы достоверно увеличивался только риск крупных внечерепных кровотечений. При этом польза от замены НФГ на эноксапарин в обоих случаях заметно превосходила опасность геморрагических осложнений (рисунки 2 и 3).

Статистические тесты, призванные оценить достоверность различий эффекта лечения в различных подгруппах больных, свидетельствовали о сопоставимой эффективности и безопасности эноксапарина при использовании фибрин-специфичных препаратов и стрептокиназы.

**Результаты сопоставления эффектов эноксапарина и НФГ при ЧКВ.** ТЛТ не исключает пользу от выполнения в ближайшие дни коронарной ангиографии (КАГ) с последующим ЧКВ, если будут найдены соответствующие анатомические показания [1-5]. В исследовании ExTRACT-TIMI 25 ЧКВ рекомендовалось отсрочить, как минимум, до 48 ч после рандомизации, если не было urgentных показаний к реваскуляризации миокарда: безуспешная ТЛТ, возобновление ишемии миокарда, рецидив ИМ. Причем в первые 8 сут. лечения вмешательство рекомендовали проводить на том антикоагулянте, который больной уже получал в рамках исследования (была предусмотрена процедура, позволяющая не нарушать принцип маскировки), а в более поздние сроки должны были использоваться стандартные дозы НФГ [24,27]. При этом в группе эноксапарина в случаях, когда после последней п/к инъекции препарата прошло не более 8 ч, дополнительное введение антикоагулянтов не практиковалось. Если после последней п/к инъекции препарата прошло от 8 до 12 ч, следовало ввести в/в дополнительную дозу эноксапарина 0,3 мг/кг. После успешного ЧКВ антикоагулянты можно было отменить.

В данном клиническом испытании ЧКВ до 30-х сут. было выполнено у 4676 больных, в т.ч. в период введения исследуемых препаратов при соблюдении принципов двойного слепого исследования у 2178 [34]. В этих подгруппах при использовании эноксапарина по сравнению с НФГ отмечалось достоверное уменьшение риска суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ, аналогичное исследованию в целом, притом, что частота крупных кровотечений не увеличилась. Это различие возникло до проведения ЧКВ и сохранялось вплоть до 30-х сут. Оно было связано с меньшей частотой не смертельных рецидивов ИМ у лечившихся эноксапарином, в то время как различий по смертности между больными, получавшими эноксапарин и НФГ, не было. При этом уменьшение частоты неблагоприятных исходов имело место как в случаях, когда эноксапарин или НФГ продолжали

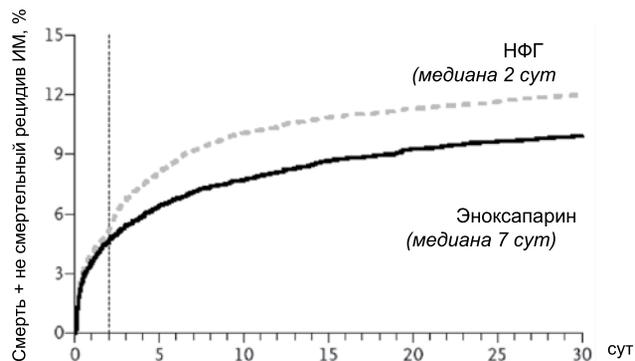


Рис. 4 Сумма случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ в исследовании ExTRACT-TIMI 25.

использовать непосредственно до ЧКВ, так и в случаях, когда двойная слепая терапия ко времени вмешательства уже прекратилась, и была возобновлена для проведения ЧКВ.

Таким образом, результаты исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют в пользу преимуществ эноксапарина не только при медикаментозном лечении ОКС↑ST на ЭКГ, но и в случаях, когда на фоне лечения антикоагулянтами возникает необходимость в ЧКВ. При этом процедуру безопасно выполнять на эноксапарине, не прибегая к введению других антикоагулянтов.

**Возможные причины клинического превосходства эноксапарина над НФГ.** Клиническое преимущество эноксапарина перед стандартным использованием НФГ могло быть достигнуто как за счет особенностей биологического действия эноксапарина, так и большей длительности применения антикоагулянта. Можно предполагать, что значение имели оба этих фактора. С одной стороны, есть указание, что эноксапарин сам по себе эффективнее НФГ, поскольку его преимущество отмечено уже в первые 48 ч после начала исследования, когда 75% больных еще продолжали получать НФГ. С другой, продленное введение эноксапарина, судя по всему, предотвращало феномен отмены, который отмечали при применении НФГ: увеличение частоты ишемических осложнений вскоре после отмены препарата (рисунок 4). При этом, судя по плавному ходу кривых накопления неблагоприятных исходов, заметного феномена отмены вслед за последней инъекцией эноксапарина не возникало.

Дополнительную информацию о возможных причинах клинического превосходства эноксапарина над НФГ дают результаты анализа ЭКГ через 180 мин после начала ТЛТ, который был проведен в подгруппе из 3208 больных, включенных в исследование ExTRACT-TIMI 25 [35]. По доле больных с различной степенью уменьшения подъемов сегмента ST существенных различий между лечившимися эноксапарином и НФГ не было, что свидетельствует в пользу равного влияния этих препаратов на реперфузию миокарда или равном отсутствии такового. Однако при этом только у лиц со значи-

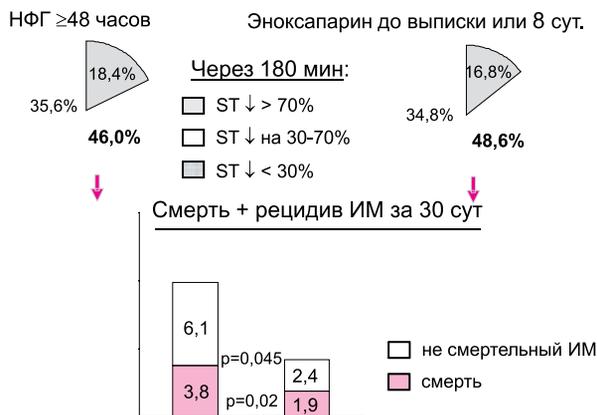


Рис. 5 Динамика подъемов сегмента ST через 180 мин после начала ТЛТ и результат сопоставления эноксапарина и НФГ в подгруппе больных со значительным уменьшением выраженности подъемов сегмента ST (70% от исходного) в субисследовании с ЭКГ клинического испытания ExTRACT-TIMI 25 (n=3208).

тельным уменьшением выраженности подъемов сегмента ST (> 70% от исходного) эноксапарин обеспечивал снижение риска суммы случаев смерти и не смертельного рецидива ИМ на 8 сут и 30 сут. Причем это влияние оказалось намного более выраженным, чем в исследовании в целом; частота указанных неблагоприятных исходов за 30 сут. составила 9,8% на НФГ и 4,4% на эноксапарине, что соответствует достоверному снижению риска, рассчитанного с учетом исходных различий между группами, на 61%. При назначении эноксапарина у больных с неинвазивным свидетельством реперфузии миокарда, достоверно более низким оказался также риск смерти (рисунок 5).

Поэтому можно предположить, что основным механизмом, ответственным за более высокую клиническую эффективность недельного введения эноксапарина по сравнению с 48-часовой инфузией НФГ является предотвращение реокклюзии КА, реканализованной после ТЛТ.

Таким образом, в исследовании ExTRACT-TIMI 25 сопоставляли не только два препарата, но и два подхода к применению антикоагулянтов при ОКС↑ST на ЭКГ: краткосрочная в/в инфузия НФГ под контролем АЧТВ и более длительные п/к инъекции НМГ эноксапарина. Так же, как и в ряде других, менее крупных клинических испытаниях, было показано, что в условиях современного медикаментозного лечения заболевания последний подход способствует более редкому возникновению рецидивов ИМ и позволяет предотвратить возобновление ишемии миокарда, по крайней мере, достаточно тяжелой, чтобы стать поводом к неотложной реваскуляризации миокарда [8,22,26]. Замена НФГ на эноксапарин не оказала заметного влияния на смертность, однако данное исследова-

ние не планировалось, чтобы оценить этот аспект эффективности лечения.

Цена за повышение эффективности лечения заключалась в увеличении частоты крупных и мелких кровотечений. При этом важно, что увеличения частоты внутричерепных кровотечений не произошло, а в целом частота крупных кровотечений оказалась достаточно низкой (< 1% за 30 сут.). Не исключено, что безопасность применения эноксапарина возросла благодаря принятым мерам предосторожности: уменьшения дозы препарата у лиц ≥75 лет и при ККР <30 мл/мин, низкой (15,9% случаев) частоты применения НФГ до начала исследования (и, соответственно, смены препарата после рандомизации), исключения возможности чрезмерной антикоагуляции в начале лечения во время ЧКВ. В абсолютном выражении, число событий на каждую 1 тыс. леченных, преимущество в эффективности длительного введения эноксапарина заметно превосходило опасность крупных кровотечений: 21 случай смерти или не смертельного рецидива ИМ vs 6 крупных кровотечений в первые 8 сут. и 21 vs 7 за 30 сут.).

Исследование ExTRACT-TIMI 25 продемонстрировало, что у больных без существенного увеличения уровня Кр в крови и чрезмерно высокого риска кровотечений длительное введение эноксапарина после ТЛТ эффективнее предотвращает не смертельные рецидивы ИМ и возобновление тяжелой ишемии миокарда, чем краткосрочная, рекомендуемая современными руководствами, инфузия НФГ. И хотя при этом увеличивается частота возникновения геморагических осложнений, ожидаемая польза вмешательства заметно превосходит связанный с ним риск.

В 2007г был выполнен новый мета-анализ 6 наиболее крупных сравнительных исследований эноксапарина и НФГ при ТЛТ у больных ИМ: (ENTIRE-TIMI 23 (Enoxaparin and TNK-tPA with or without GP IIb/IIIa Inhibitor as Reperfusion strategy – Thrombolysis in Myocardial Infarction 23), HART II (Heparin-Aspirin Reperfusion Trial), Baird A, et al., ASSENT-3, ASSENT-3 PLUS и ExTRACT-TIMI 25 с участием в совокупности 27131 больного [36]. Продемонстрировано, что подход, предусматривающий 4-8-дневные п/к инъекции эноксапарина, по сравнению с 2-3-дневной в/в инфузией НФГ обеспечивает уменьшение частоты наиболее важных неблагоприятных исходов, объединяющих как эффективность, так и безопасность лечения (сумма случаев смерти, рецидива ИМ и крупных кровотечений) с 12,9% до 11,1% в ближайшие 30 сут., что соответствует достоверному уменьшению риска на 16% (p=0,018). При этом смертность у лечившихся НФГ и эноксапарином составляла 7,1% и 6,6% (p=0,097), частота рецидивов ИМ 5,1% и 3,4%, снижение риска на 46%; (p=0,001), сумма этих событий – 11,7% и 9,6%, снижение риска

на 22%; ( $p=0,002$ ), соответственно. И хотя частота крупных кровотечений оказалась выше в группах эноксапарина – 1,8% и 2,5% соответственно, увеличение риска на 45%; ( $p=0,001$ ), это не отрицало положительного воздействия вмешательства, которое в основном связано с предотвращением рецидива ИМ.

#### **Официальные рекомендации по применению эноксапарина при ТЛТ у больных ИМ**

В 2007г на основании результатов исследования ExTRACT-TIMI 25 эноксапарин был одобрен FDA (Американской администрацией по пищевым продуктам и лекарствам) для лечения острого ИМ с подъемами сегмента ST (ИМ $\uparrow$ ST) на ЭКГ в случаях, когда проводится медикаментозное лечение заболевания или в последующем выполняется ЧКВ.

В обновленной версии рекомендаций ACC и АНА (Американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца) по лечению больных ИМ $\uparrow$ ST на ЭКГ, п/к введение эноксапарина вплоть до 8-х сут. или более ранней выписки в дозах, изученных в исследовании ExTRACT-TIMI 25, рассматривается как предпочтительный режим использования антикоагулянтов при ТЛТ (класс I, уровень доказанности A) [2]. Аналогичное предписание содержится в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества (класс I с уровнем доказанности A для алтеплазы, ретеплазы и тенектеплазы; класс IIa с уровнем доказанности B для стрептокиназы) [3]. Подобный подход рассматривается как предпочтительный по отношению к использованию НФГ у больных без выраженного

повышения уровня Кр в крови ( $>220$  мкмоль/л у мужчин и  $>177$  мкмоль/л у женщин) и в клинических практических рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (класс 2A) [4]. Применение эноксапарина при ТЛТ с использованием стрептокиназы, алтеплазы и тенектеплазы рекомендуется Всероссийским научным обществом кардиологов как режим, более эффективный, чем в/в инфузия НФГ [5].

#### **Заключение**

На большом клиническом материале доказано, что при ТЛТ у больных с развивающимся ИМ, не имеющих выраженного нарушения функции почек и чрезмерно высокого риска кровотечений, замена 48-часовой инфузии НФГ на недельное п/к введение эноксапарина позволяет не только упростить лечение, но и существенно уменьшить частоту неблагоприятных исходов, в основном за счет предотвращения рецидива болезни. И хотя при этом ожидается некоторое увеличение частоты крупных внечерепных кровотечений, польза подобного подхода к лечению заметно превышает риск геморрагических осложнений. Поэтому недельное применение эноксапарина при надлежащем внимании к отбору больных и выбору дозы препарата в настоящее время одобрено регулирующими инстанциями и рассматривается наиболее авторитетными группами экспертов как предпочтительный способ сопутствующего использования гепарина в случаях, когда для восстановления кровотока по окклюзированной КА используется ТЛТ.

#### **Литература**

1. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). Полная версия доступна на сайте [www.acc.org](http://www.acc.org).
2. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2008; 51: 210-47.
3. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2008; 29: 2909-45.
4. Goodman SG, Menon V, Cannon CP, et al. Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 708S-75.
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST ЭКГ. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск тер профил 2007; 6(8), приложение 1.
6. The GUSTO Investigators. An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
7. Collins R. Drug Therapy: Aspirin, heparin and Fibrinolytic Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 1997; 336: 847-60.
8. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparin as Adjuncts to Thrombolysis in Aspirin-Treated Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. A Meta-Analysis of the Randomized Trials. Circulation 2005; 112: 3855-67.
9. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 141S-59.
10. Granger CB, Hirsh J, Califf RM, et al., for the GUSTO-I Investigators. Activated Partial Thromboplastin Time and Outcome After Thrombolytic Therapy for Acute Myocardial Infarction. Results From the GUSTO-I Trial. Circulation 1996; 93: 870-8.
11. Chamuleau SAJ, de Winter RJ, Levi M, et al., on behalf of the Fraxiparin Anticoagulant Therapy in Myocardial Infarction Study Amsterdam (FATIMA) Study Group Low molecular weight heparin as an adjunct to thrombolysis for acute myocardial infarction: the FATIMA study. Heart 1998; 80: 35-9.
12. Curylo AM, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al. Nadroparin calcium in the treatment of acute myocardial infarction. Med Sci Monit 1997; 3: 700-3.
13. Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, et al. Low Molecular Weight Heparin (Dalteparin) as Adjuvant Treatment to Thrombolysis in Acute Myocardial Infarction – A Pilot Study: Biochemical Markers of Acute Coronary Syndromes (BIOMACS II). JACC 1999; 33: 627-33.

14. Kontny F, Dale J, Abildgaard U, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (dalteparin) in prevention of left ventricular thrombus formation and arterial embolism after acute anterior myocardial infarction: the Fragmin in Acute Myocardial Infarction (FRAMI) Study. *JACC* 1997; 39: 962-9.
15. Wallentin L, Dellborg D, Nilsson B, et al. The Low-Molecular-Weight Heparin Dalteparin as Adjuvant Therapy in Acute Myocardial Infarction: the ASSENT PLUS study. *Clin Cardiol* 2001; 24 (Suppl. I): 112-4.
16. Glick A, Kornowski R, Michowich Y, et al. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1145-8.
17. Simoons M, Krzeminska-Pakula M, Alonso A, et al., for the AMI-SK Investigators. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjuvant to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction: The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23: 1282-90.
18. Tatu-Chitoiu G, Teodorescu C, Flueraşu A, et al. Accelerated SK + enoxaparin – a new thrombolytic regimen in acute MI. The ASENEX study. *Rom J Intern Med* 1998; 36: 183-96.
19. Baird S, Menown I, McBride S, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin following fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2002; 23: 627-32.
20. Antman E, Louwrenburg H, Baars H, et al. Enoxaparin as Adjunctive Antithrombin Therapy for ST-Elevation Myocardial Infarction. Results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation* 2002; 105: 1642-9.
21. Ross A, Molhoek P, Lundergan C, et al. Randomized Comparison of Enoxaparin, a Low-Molecular-Weight Heparin, With Unfractionated Heparin Adjunctive to Recombinant Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis and Aspirin Second Trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104: 648-52.
22. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358: 605-13.
23. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Efficacy and Safety of Tenecteplase in Combination With the Low-Molecular-Weight Heparin Enoxaparin or Unfractionated Heparin in the Prehospital Setting. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS Randomized Trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003; 108: 135-42.
24. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1477-88.
25. The CREATE Trial Group Investigators. Effects of reviparin, a low-molecular-weight heparin, on mortality, reinfarction, and strokes in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. *JAMA* 2005; 293: 427-36.
26. Theroux P, Welsh RC. Meta-analysis of randomized trials comparing enoxaparin versus unfractionated heparin as adjunctive therapy to fibrinolysis in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 860-4.
27. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction: Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217-26.
28. Carter NJ, McCormack PL, Plosker GL. Enoxaparin. A Review of its Use in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Drugs* 2008; 68: 691-710.
29. Mega JL, Morrow DA, Ostor E, et al. Outcomes and Optimal Antithrombotic Therapy in Women Undergoing Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2007; 115: 2822-8.
30. White HD, Braunwald E, Murphy SA, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007; 28: 1066-71.
31. Sabatine MS, Morrow DA, Dalby A, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Efficacy and Safety of Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Also Treated With Clopidogrel. *JACC* 2007; 49: 2256-63.
32. Fox KAA, Antman EM, Montalescot G, et al. The Impact of Renal Dysfunction on Outcomes in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2249–55.
33. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R., et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 1566-73.
34. Gibson CM, Murphy SA, Montalescot G, et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Percutaneous Coronary Intervention in Patients Receiving Enoxaparin or Unfractionated Heparin After Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in the ExTRACT-TIMI 25 Trial. *JACC* 2007; 49: 2238-46.
35. Scirica BM, Morrow DA, Sadowski Z, et al. A strategy of using enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy reduces death and recurrent myocardial infarction in patients who achieve early ST-segment resolution after fibrinolytic therapy: the ExTRACT-TIMI 25 ECG study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2070-6.
36. Murphy SA, Gibson CM, Morrow DA, et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2007; 28: 2077-86.

Поступила 09/07-2009