

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

ISSN 1819-6446

4

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2007

**АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ  
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

**ЭНАЛАПРИЛ И ДИЛТИАЗЕМ  
У ЖЕНЩИН С АГ В МЕНОПАУЗЕ**

**АЛГОРИТМ ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ГИПОКАЛИЕМИИ**

**ЦЕРЕБРАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

**РАМИПРИЛ ПРИ  
ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

**ТЕРАПИЯ ПАРОКСИЗМОВ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА,  
ПРЕДИАБЕТА И ССЗ**

РФК

# МИЛДРОНАТ®

Цитопротективное средство  
уникального действия

Цитопротективное средство  
уникального действия



Оптимальная доза  
1г в сутки

- защищает клетки от ишемических повреждений при стенокардии, хронической сердечной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения;
- повышает толерантность к физической нагрузке при ишемии и у здоровых людей.

Grindex

# Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр  
профилактической медицины Росздрав



При поддержке  
Всероссийского научного  
общества кардиологов



Столичная Издательская Компания

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов • Выходит с 2005 г.

## РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КАРДИОЛОГИИ 2007; т.3, №4

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Главный редактор

Оганов Р.Г.

#### Заместители главного редактора

Марцевич С.Ю.

Шальнова С.А.

#### Ответственный секретарь

Кутишенко Н.П.

#### Научный редактор

Аничков Д.А.

Александров Ан. А. (Москва)

Ахмеджанов Н.М. (Москва)

Бойцов С.А. (Москва)

Васюк Ю.А. (Москва)

Гиляревский С.Р. (Москва)

Деев А.Д. (Москва)

Довгалецкий П.Я. (Саратов)

Задионченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Кательницкая Л.И. (Ростов на Дону)

Конради А.О. (Санкт-Петербург)

Кухарчук В.В. (Москва)

Лопатин Ю.М. (Волгоград)

Латфуллин И.А. (Казань)

Мартынов А.И. (Москва)

Матюшин Г. В. (Красноярск)

Небиеридзе Д.В. (Москва)

Никитин Ю.П. (Новосибирск)

Перова Н.В. (Москва)

Поздняков Ю.М. (Жуковский)

Савенков М.П. (Москва)

Сулимов В.А. (Москва)

Фишман Б.Б. (Великий Новгород)

Чазова И.Е. (Москва)

Шалаев С.В. (Тюмень)

Якусевич В.В. (Ярославль)

### Адрес редакции:

101990 Москва, Петроверигский пер., 10. Тел. (495) 925-37-49

E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru

### Издатель:

ООО "Столичная издательская Компания"

107076, Москва, Стромьнка, 19-2

Тел: (495) 585-44-15 (размещение рекламы)

E-mail: rpc@sticom.ru, prepress@sticom.ru

URL: www.rpcardio.ru

### Отпечатано:

Типография ООО «ТалерПринт»

109202, Москва, 1-я Фрезерная, дом 2/1, строение 1.

© РФК, 2005-2007

© ООО "Столичная Издательская Компания", 2007

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" допускается только с письменного разрешения Издателя ООО "Столичная Издательская Компания".

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации (<http://vak.ed.gov.ru>) от 30.11.2006 утвержден новый (вступивший в действие с 1 января 2007, редакция от июля 2007). Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук. Журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» включен в указанный Перечень.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия 30.12.2004 (ПН № ФС 77-19339)

Тираж: 5000. Периодичность: 5 раз в год.

Подписной индекс Роспечати: 20168 - для индивидуальных подписчиков,  
20169 - для предприятий и учреждений



**ЭНАМ<sup>®</sup>**   
Эналаприла Малеат

2.5 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг

# В гармонии с Вашим сердцем

**Осуществляет эффективный контроль АД в течение суток**

**Защита органов-мишеней: сердца, сосудов, почек**

**Оказывает благоприятный эффект при метаболических нарушениях**

**Снижает риск сердечно-сосудистых осложнений**



|                                                                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>ОТ РЕДАКТОРА</b>                                                                                                                                                                         | 5   |
| <b>ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ</b>                                                                                                                                        |     |
| Распространенность артериальной гипертензии и частота ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней в республике Башкортостан                                           |     |
| Т.В. Лукманова, И.М. Карамова, Н.Х. Шарафутдинова                                                                                                                                           | 6   |
| <b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>                                                                                                                                                            |     |
| Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и частота развития тромботических событий у больных стабильной стенокардией                                                                      |     |
| Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалецкий                                                                                                                                                | 11  |
| Сравнительная оценка эффективности нитроглицерина и дилтиазема у женщин с артериальной гипертензией в период менопаузы                                                                      |     |
| В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, М.М. Быстрова                                                                                                                                     | 15  |
| Влияние β-адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью |     |
| А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.М. Карамова, Н.Х. Хафизов, О.В. Рассказова                                                                                                                  | 19  |
| Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения                                                       |     |
| И.В. Сергиенко, М.Е. Бугрий, Т.В. Балахонова, Г.А. Ткачев, В.Б. Сергиенко                                                                                                                   | 25  |
| Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертензией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом                                                                    |     |
| А.Л. Хохлов, М.И. Шуникова, А.Ю. Соснин, И.Н. Каграманян, Л.А. Лисенкова                                                                                                                    | 33  |
| <b>СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ</b>                                                                                                                                                         |     |
| Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть II                                                                                                                      |     |
| Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев                                                                                                                                                                    | 39  |
| Алгоритмическая модель оптимизации лабораторной диагностики                                                                                                                                 |     |
| Г.И. Назаренко, О.В. Андропова                                                                                                                                                              | 46  |
| Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких                                                                                |     |
| Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко                                                                                                                                                 | 51  |
| Особенности церебральной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени                                                                                                |     |
| В.Е. Куликов, Б.Б. Фишман, А.В. Волков, Г.С. Малютин, Г.И. Шварцман                                                                                                                         | 55  |
| <b>ТОЧКА ЗРЕНИЯ</b>                                                                                                                                                                         |     |
| Рамиприл в терапии пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда                                                                                                                            |     |
| И.В. Жиров, Е.В. Маличенко                                                                                                                                                                  | 58  |
| <b>АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ</b>                                                                                                                                          |     |
| Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии                                                                                                                      |     |
| Б.А. Татарский                                                                                                                                                                              | 63  |
| <b>РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ</b>                                                                                                                                                              |     |
| Рекомендации по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний                                                                                                    |     |
| Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета                                                 | 71  |
| Комментарии к Рекомендациям по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний                                                                                     |     |
| Ан.А. Александров                                                                                                                                                                           | 100 |
| <b>ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА</b>                                                                                                                                                               |     |
| Результаты и комментарии к исследованию ADVANCE                                                                                                                                             | 104 |
| <b>НОВОСТИ КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ, Вена, 1-5 сентября 2007</b>                                                                                                         |     |
|                                                                                                                                                                                             | 110 |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ ВНОК</b>                                                                                                                                                                      |     |
| Образовательный мастер-курс по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску. Москва, 12-13 сентября 2007 г.                                                                        | 112 |
| <b>ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ</b>                                                                                                                                                                  |     |
| Практические секреты успешной профессиональной презентации в кардиологии                                                                                                                    |     |
| И.В. Поморцева                                                                                                                                                                              | 115 |
| <b>ПОЗДРАВЛЕНИЯ</b>                                                                                                                                                                         |     |
| К юбилею академика А.И. Мартынова                                                                                                                                                           | 117 |
| К юбилею академика Р.С. Карпова                                                                                                                                                             | 118 |
| К юбилею академика В.С. Моисеева                                                                                                                                                            | 119 |
| К юбилею профессора П.Я. Довгалецкого                                                                                                                                                       | 120 |
| К юбилею профессора С.Ю. Марцевича                                                                                                                                                          | 121 |
| <b>ИНФОРМАЦИЯ</b>                                                                                                                                                                           |     |
| Вниманию авторов                                                                                                                                                                            | 122 |
| Подписка на журнал                                                                                                                                                                          | 123 |

# Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; v.3, № 4

## CONTENTS

|                 |   |
|-----------------|---|
| EDITORIAL ..... | 5 |
|-----------------|---|

## EPIDEMIOLOGY OF CARDIOVASCULAR DISEASES

|                                                                                                                                                                        |   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Prevalence of arterial hypertension, associated diseases and end-organ damages in Republic of Bashkortostan<br>T.V. Lukmanova, I.M. Karamova, N.H. Sharafutdinova..... | 6 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## ORIGINAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resistance to acetylsalicylic acid and prevalence of thrombosis in patients with stable angina<br>N.F. Putchinyan, N.V. Furman, P.Ya. Dovgalevskiy .....                                                                                                                       | 11 |
| Comparative evaluation of enalapril and diltiazem efficacy in menopausal women with arterial hypertension<br>V.M. Gorbunov, A.D. Deev, E.V. Platonova, M.M. Bystrova.....                                                                                                      | 15 |
| Effects of $\beta$ -adrenoblockers on myocardial remodeling, immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure<br>A.N. Zakirova, N.E. Zakirova, I.M. Karamova, N.Kh. Khafizov, O.V. Rasskazova ..... | 19 |
| The possibility of usage of metabolic correction therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure<br>I.V. Sergienko, M.E. Bugriy, T.V. Balahonova, G.A. Tkachev, V.B. Sergienko .....                                                                         | 25 |
| Effects of amlodipine, fosinopril and metoprolol on hemodynamics in hypertensive patients<br>A.L. Hohlov, M.I. Shunikova, A.Yu. Sosnin, I.N. Kagramanyan, L.A. Lisenkova.....                                                                                                  | 33 |

## ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

|                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins. Part II<br>Y.A. Vasyuk, A.V. Lebedev .....                                                 | 39 |
| The algorithmic model of laboratory diagnostics optimization<br>G.I. Nazarenko, O.V. Andropova .....                                                              | 46 |
| Effect of bronchodilators on heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease<br>H.H. Shugushev, M.V. Gurizeva, V.M. Vasilenko ..... | 51 |
| The peculiarities of cerebral blood flow in patients with chronic hepatitis<br>V.E. Kulikov, B.B. Fishman, A.V. Volkov, G.S. Malyutin, G.I. Shvartsman.....       | 55 |

## POINT OF VIEW

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ramipril in therapy of patients after myocardial infarction<br>V. Szirov, E. V. Malichenko ..... | 58 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Paroxysmal atrial fibrillation: choice of cardioversion therapy<br>B.A. Tatarskii ..... | 63 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|

## THERAPY GUIDELINES

|                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology and of the European Association for the Study of Diabetes ..... | 71  |
| Comments on Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases<br>An.A. Alexandrov.....                                                                                                                          | 100 |

## EVIDENCE BASED MEDICINE

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| Results and comments on ADVANCE study ..... | 104 |
|---------------------------------------------|-----|

|                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| NEWS OF CONGRESS OF EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, Vienna, September 1-5, 2007 ..... | 110 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## NEWS OF ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF CARDIOLOGISTS

|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Educational master-class on arterial hypertension and cardiovascular risk. Moscow, September 12-13, 2007 ..... | 112 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## PRACTICAL SKILLS

|                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Practical secrets of successful professional presentation in cardiology<br>I.V. Pomortseva..... | 115 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

## CONGRATULATIONS

|                                                         |     |
|---------------------------------------------------------|-----|
| On the anniversary of academician A.I. Martynov .....   | 117 |
| On the anniversary of academician R.S. Karpov .....     | 118 |
| On the anniversary of academician V.S. Moiseev .....    | 119 |
| On the anniversary of professor P.Y. Dovgalevskiy ..... | 120 |
| On the anniversary of professor S.Y. Martsevich .....   | 121 |

## INFORMATION

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| To author's attention.....       | 122 |
| Subscription to the journal..... | 123 |



## ОТ РЕДАКТОРА

### Уважаемые коллеги !

Перед Вами четвертый в 2007 году номер научно-практического рецензируемого журнала для кардиологов и терапевтов «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии».

Открывает номер статья Т.В. Лукмановой и соавт., посвященная распространенности артериальной гипертензии (АГ) среди населения республики Башкортостан. Авторы обследовали 1648 человек, стандартизованная по возрасту распространенность АГ составила 41,4%.

Н.Ф. Пучиньян и соавт. изучили частоту атеротромботических осложнений в зависимости от чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте у больных стабильной стенокардией. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте выявлена у 24% больных. Атеротромботические осложнения при наличии резистентности к аспирину зарегистрированы у 66% больных, а при ее отсутствии – у 27%.

Эффективность эналаприла и дилтиазема у женщин с АГ в период менопаузы сравнили В.М. Горбунов и коллеги. Авторы провели перекрестное рандомизированное исследование и применили три метода измерения артериального давления (АД). В результате выявлены некоторые преимущества терапии эналаприлом.

Две статьи посвящены лечению больных хронической сердечной недостаточностью, развившейся в результате ишемической болезни сердца. А.Н. Закирова и соавт. изучили влияние бета-адреноблокаторов карведилола и метопролола тартрата на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия. Показано, что карведилол оказывает более существенное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелийпротективное действие, чем метопролола тартрат. И.В. Сергиенко и соавторы оценили возможности терапии корректором метаболизма милдронатом больных хронической сердечной недостаточностью. Терапия милдронатом оказала положительное влияние на параметры центральной гемодинамики.

Влияние терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом на гемодинамические параметры у больных АГ было предметом исследования А.Л. Хохлова и соавт. Препараты оказали различное влияние на показатели суточного ритма АД и некоторые гемодинамические показатели.

В рубрике «Смежные проблемы кардиологии» Ю.А. Васюк и А.В. Лебедев завершают дискуссию о коморбидности инфаркта миокарда и тревожно-депрессивных расстройств. Заключительная часть посвящена тревожным расстройствам при инфаркте миокарда, влиянию тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни больных инфарктом. Также рассмотрены современные представления о терапии тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ишемической болезнью сердца. Г.И. Назаренко и О.В. Андропова представляют алгоритмическую модель лабораторной диагностики на примере дифференциальной диагностики актуального для кардиолога и терапевта состояния – гипокалиемии. Х.Х. Шугушев и коллеги рассматривают не менее актуальный вопрос – влияние бронходилататоров на показатели вариабельности сердечного ритма и частоту аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких. В.В. Куликов и соавт. исследовали показатели центральной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени.

В рубрике «Точка зрения» представлена статья И.В. Жирова и Е.В. Маличенко, в которой проанализированы результаты большого числа исследований последних лет, посвященных роли ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента рамиприла после перенесенного инфаркта миокарда.

Б.А. Татарский в рубрике «Актуальные вопросы клинической фармакологии» подробно рассматривает тактику купирования пароксизмов фибрилляции предсердий.

В этом номере журнала публикуются Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Комментарии к Рекомендациям написал эксперт в этой области, профессор Ан.А. Александров. Тесно перекликается с тематикой Рекомендаций материал по результатам исследования ADVANCE, подготовленный С.Р. Гиляревским.

С.Ю. Марцевич представляет Новости Европейского конгресса кардиологов, прошедшего в 1-5 сентября 2007 г. в Вене.

В заключение хотел бы обратить внимание читателей на новую рубрику, посвященную практическим навыкам, в которой мы планируем в доступной форме освещать вопросы профессиональных навыков кардиологов. Как написать статью, сделать перевод, подготовить выступление. Надеемся, что эта рубрика будет интересна читателям. Первая публикация в ней посвящена правилам публичного выступления и подготовлена И.В. Поморцевой.

С уважением,

Главный редактор  
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ЧАСТОТА АССОЦИИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ И ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

Т.В. Лукманова, И.М. Карамова, Н.Х. Шарафутдинова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава,  
Республиканский кардиологический диспансер, Уфа

**Распространенность артериальной гипертонии и частота ассоциированных клинических состояний и поражения органов-мишеней в республике Башкортостан**

Т.В. Лукманова, И.М. Карамова, Н.Х. Шарафутдинова

Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Республиканский кардиологический диспансер, Уфа

**Цель.** Оценить распространенность артериальной гипертонии (АГ) среди населения Республики Башкортостан (РБ), а также распространенность поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний среди больных АГ.

**Материал и методы.** Обследовано 1648 человек из 10 районов РБ. Использовались стандартные анкеты, состоящие из нескольких блоков - социально-демографические характеристики, состояние здоровья, кардиологический опросник ВОЗ, здоровье женщин.

**Результаты.** Определена распространенность АГ как в целом по региону, так и по районам, в городской и сельской местности, у мужчин и женщин, а также распространенность сопутствующих заболеваний. Полученные данные свидетельствуют о высокой частоте инфаркта миокарда и мозговых инсультов в анамнезе больных АГ. Наблюдаются различия по полу в распространенности поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

**Заключение.** Полученные данные способствуют совершенствованию первичной и вторичной профилактики АГ с учетом основных факторов риска.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, эпидемиология, Республика Башкортостан.

**РФК 2007;4:6-10**

**Prevalence of arterial hypertension, associated diseases and end-organ damages in Republic of Bashkortostan**

T.V. Lukmanova, I.M. Karamova, N.H. Sharafutdinova

Bashkortostan State Medical University of Roszdrav. Republic Cardiological Out-patient Clinic, Ufa

**Aim.** To estimate arterial hypertension (AH) prevalence among population of Republic of Bashkortostan (RB), prevalence of end-organ damages and the associated clinical conditions in hypertensive patients.

**Material and methods.** 1648 people from 10 regions of RB were examined. Standard questionnaires were used - socially-demographic, health condition, WHO cardiologic questionnaire, women's health.

**Results.** The urban and rural AH prevalence, AH prevalence in men and women, as well as AH comorbidities prevalence is studied. There is a high frequency of myocardial infarction and cerebral strokes in AH patients. Prevalence of end-organ damage and the associated clinical conditions is various in men and in women.

**Conclusion.** Available data will help to develop primary and secondary AH prevention taking into account risk factors.

**Keywords:** arterial hypertension, epidemiology, Republic of Bashkortostan

**Rational Pharmacother. Cardiol. 2007;4:6-10**

Артериальная гипертония (АГ) является предметом пристального внимания, так как ее роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них не вызывает сомнений [5, 8]. В 2004 г. распространенность АГ среди населения России составила у мужчин 39,3%, у женщин – 41,1%. Наиболее часто АГ регистрируется на Урале, в Сибири и на Дальнем Востоке [4, 6]. До последнего времени отсутствовали данные об эпидемиологии АГ по Республике Башкортостан.

Целью настоящего исследования, проведенного в рамках региональной целевой программы "Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Республике Башкортостан на 2003-2008 гг.", было изучение распространенности АГ среди населения республики, а также изучение распространенности поражения орга-

нов-мишеней и ассоциированных клинических состояний среди больных АГ.

### Материал и методы

Обследовали репрезентативную выборку населения в 10 районах Республики Башкортостан (городах и сельских районах). Всего обследовано 1000 домохозяйств, общее число отобранных для обследования лиц – около 2000 человек. Отклик составил 82,4%, или 1648 человек, в том числе в городах Салават – 138, Белорецк – 158, Уфа (2 участка) – 384, Стерлитамак – 180 человека, в районах Баймакском – 106, Шаранском – 170, Нуримановском – 185, Дюртюлинском – 148, Белебеевском – 179 человек. Средний возраст обследованных лиц составил 45,7 ± 13,4 года.

Опрос проводили по стандартным анкетам, состоящим из нескольких блоков - социально-демографические характеристики, состояние здоровья, кардиологический опросник ВОЗ, здоровье женщин [3]. Исследование проводили медицинские работники путем опроса по кардиологической карте.

Полученные в работе результаты сравнивали с данными мониторинга в Российской Федерации 2004 г [4]. Оценку проводили на всей представительной выборке, стандартизированной по возрасту к европейскому населению (Европейский стандарт). Статистический анализ данных осуществляли по общепринятой методике. Вычисляли для параметрических переменных средние значения ( $M$ ), стандартные ошибки ( $m$ ). Достоверность оценивалась по  $t$  – критерию Стьюдента для независимых выборок.

## Результаты и обсуждение

Проанализированы результаты обследования населения старше 19 лет: мужчин 36,7%, женщин – 63,3%. В выборке участвовали 52,2% городских и 47,8% сельских жителей. В результате анализа социально-демографических показателей была получена исходная характеристика обследованных. На момент обследования 51,7% работали или имели другое занятие, приносящее доход, 13,7% были пенсионерами, 1,5% обучались в вузах и других учебных заведениях. Из числа работающих занятые преимущественно умственным трудом составили 44,2%, занятые преимущественно физическим трудом – 41,3%, прочие – 14,5%. Высшее образование имели 17,4 % опрошенных лиц, из них мужчин - 16,9%, женщин – 17,7%; среднее образование имели 63% (мужчин – 63,6%, женщин – 62,7%); образование ниже среднего – 6,5% (мужчин – 6,4%, жен-

щин – 6,5%); незаконченное высшее – 11,2%. Инвалидность имели 9,1% (150 человек) опрошенных лиц, из которых 30% имели инвалидность по поводу АГ, 26% по поводу ИБС, 13,3% – по церебро-васкулярным (ЦВЗ) и 30,7% по другим заболеваниям.

Стандартизованный показатель распространенности АГ в среднем по Республике Башкортостан составил  $41,4 \pm 1,2\%$ . Наиболее высокий показатель распространенности АГ отмечен в г. Уфа, где почти половина населения (45,9%) имеет повышенный уровень артериального давления: среди мужчин распространенность АГ составила 48,6%, среди женщин - 44,0%. Низкая распространенность АГ (22,7%) отмечалась в Баймакском районе: среди мужчин – 28,9%, среди женщин – 16,2% (рис. 1).

Среди мужского населения республики частота АГ несколько ниже, чем у женщин ( $39,3 \pm 2,0$  и  $42,0 \pm 1,5\%$ , соответственно), что совпадает с данными по России [6]. Мы отмечали отчетливое увеличение распространенности АГ среди лиц обоего пола в возрасте (от 9,1% до 100%) (табл. 1).

Проведенный анализ показал, что в эпидемиологии АГ среди городского и сельского населения имеются некоторые особенности. В сельской местности распространенность АГ несколько ниже, чем в городе ( $36,6 \pm 1,7\%$  и  $41,4 \pm 1,7\%$ , соответственно). Это совпадает с данными исследований, проведенных в некоторых регионах нашей страны [4,6]. Следует отметить, что в настоящее время распространенность АГ среди мужчин, проживающих в городе, выше, чем среди живущих на селе ( $42,9 \pm 2,9$  и  $30,2 \pm 2,6\%$ , соответственно). Среди женщин, проживающих в городской местности, распространенность АГ была такой же, как в сельской ( $40,3 \pm 2,0$  и  $41,1 \pm 2,3\%$ , соответственно).

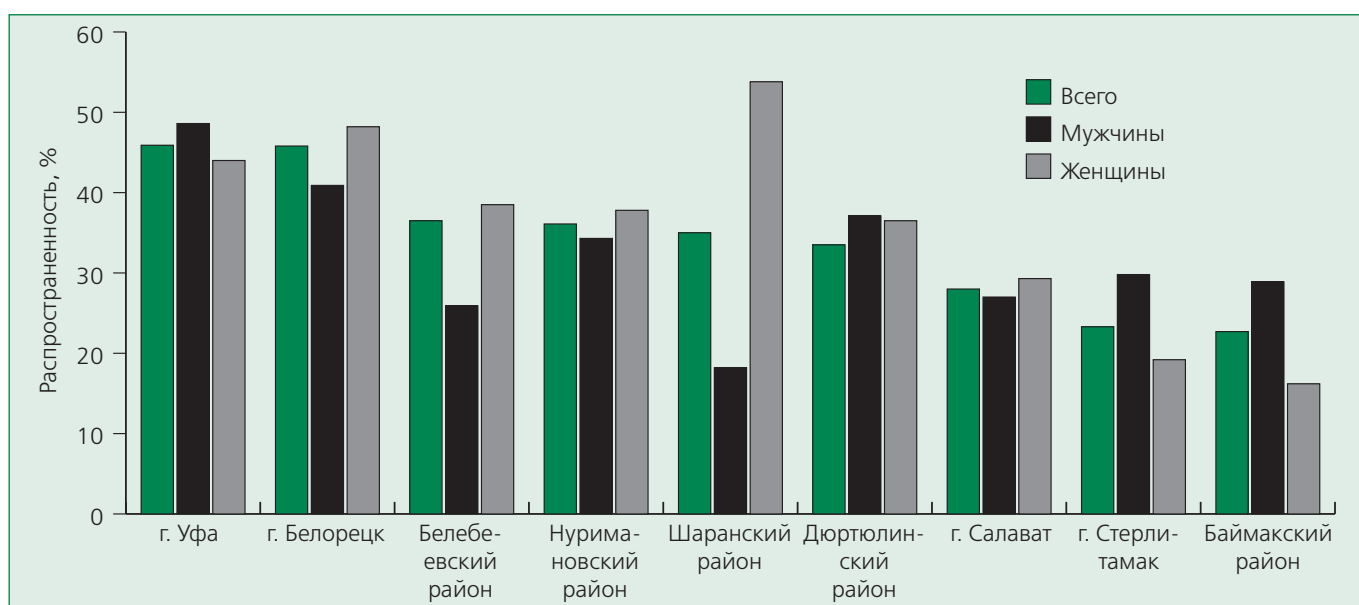


Рис. 1. Стандартизированная по возрасту распространенность артериальной гипертензии среди населения в Республике Башкортостан по городам (районам)

Таблица 1. Распространенность артериальной гипертензии в зависимости от пола и возраста

| Группа           | Показатель | Возрастные границы (лет) |               |                |                |                |               |          |
|------------------|------------|--------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|---------------|----------|
|                  |            | 15-24                    | 25-34         | 35-44          | 45-54          | 55-64          | 65-74         | > 75     |
| Мужчины (n=605)  | n (%)      | 5 (10,4±4,4)             | 11 (11,5±3,3) | 40 (29,6±3,9)  | 81 (45,8±3,7)  | 77 (64,2±4,4)  | 17 (85,0±8,0) | 9 (100)  |
| Женщины (n=1043) | n (%)      | 6 (8,2±3,2)              | 19 (12,3±2,7) | 68 (32,4±3,2)  | 161 (50,2±2,8) | 140 (66,4±3,3) | 41 (100)      | 33 (100) |
| Всего (n=1648)   | n (%)      | 11 (9,1±2,6)             | 30 (12,0±2,1) | 108 (31,3±2,5) | 242 (48,6±2,2) | 217 (65,6±2,6) | 58 (95,1±2,8) | 42 (100) |

n – число больных АГ, % - доля больных АГ (M±m)

Прогноз относительно жизни больного АГ зависит, в первую очередь, от вовлеченности в патологический процесс органов-мишеней и выраженности их морфофункциональных изменений [1, 7, 8]. На рис. 2 представлены распространенность поражения органов-мишеней, влияющих на прогноз больных АГ и учитывающихся при оценке общего сердечно-сосудистого риска.



Рис. 2. Распространенность поражения органов-мишеней среди больных артериальной гипертензией.

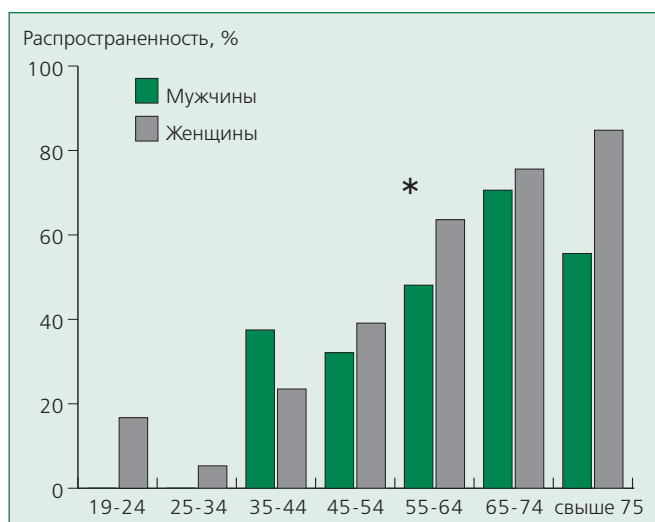


Рис. 3. Распространенность гипертрофии левого желудочка среди больных артериальной гипертензией. \* - p<0,05

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – наиболее характерный признак гипертензивного поражения сердца. Распространенность ГЛЖ среди больных АГ составила 33,9±3,0%, что ниже, чем в общей популяции РФ (41,0%). Среди женщин распространенность ГЛЖ на 6,8% выше, чем у мужчин (35,3±3,1 и 28,5±2,9%, соответственно). В возрастной группе от 19 до 24 лет ГЛЖ имеют только женщины (16,7%). С возрастом частота развития ГЛЖ увеличивалась как у мужчин, так и у женщин, оставаясь выше среди женщин, и к возрасту 65-74 года составляет 70,6% у мужчин и 75,6% у женщин. Увеличение числа больных с ГЛЖ в старших возрастных группах значительно повышает вероятность тяжелых осложнений и позволяет отнести этих больных к группе высокого риска (рис. 3).

Распространенность гипертонической ретинопатии среди больных АГ составила 22,5±2,7% (19,7±2,6% у мужчин и 24,1±2,8% у женщин). Значительные различия этого показателя среди мужчин и женщин наблюдались в следующих возрастных группах: от 15 до 24 лет (0% и 16,7%), от 35 до 44 (27,5% и 11,8%, p<0,05) и старше 75 лет (33,3% и 60,6%, соответственно) (рис. 4). Сочетание ГЛЖ и гипертонической ретинопатии наблюдалось в 26,7% случаев.

В таблицах 2 и 3 представлены данные о распростра-



Рис. 4. Распространенность ретинопатии среди больных артериальной гипертензией. \* - p<0,05

Таблица 2. Распространенность ассоциированных клинических состояний среди больных АГ

|                                                                |     | Ассоциированные клинические состояния |       |     |         |               |       |     |      |                 |      |                                    |       |
|----------------------------------------------------------------|-----|---------------------------------------|-------|-----|---------|---------------|-------|-----|------|-----------------|------|------------------------------------|-------|
|                                                                |     | ЦВЗ                                   |       | ИБС |         | Болезни почек |       | ХПН |      | Сахарный диабет |      | Заболевания периферических артерий |       |
| Возраст (годы)                                                 | n   | n                                     | %     | n   | %       | n             | %     | n   | %    | n               | %    | n                                  | %     |
| Мужчины                                                        |     |                                       |       |     |         |               |       |     |      |                 |      |                                    |       |
| 15-24                                                          | 5   | 0                                     | 0,0   | 0   | 0,0     | 0             | 0,0   | 0   | 0,0  | 0               | 0,0  | 0                                  | 0,0   |
| 25-34                                                          | 11  | 0                                     | 0,0   | 1   | 9,1     | 0             | 0,0*  | 0   | 0,0  | 0               | 0,0  | 0                                  | 0,0   |
| 35-44                                                          | 40  | 1                                     | 2,5   | 5   | 12,5    | 2             | 5,0   | 0   | 0,0  | 0               | 0,0  | 1                                  | 2,5   |
| 45-54                                                          | 81  | 7                                     | 8,6   | 10  | 12,3    | 7             | 8,6   | 1   | 1,2  | 5               | 6,2  | 4                                  | 4,9** |
| 55-64                                                          | 77  | 14                                    | 18,2  | 36  | 46,8**  | 6             | 7,8   | 0   | 0,0* | 4               | 5,2* | 10                                 | 13,0  |
| 65-74                                                          | 17  | 4                                     | 23,5* | 10  | 58,8    | 1             | 5,9** | 0   | 0,0  | 1               | 5,9* | 3                                  | 17,6  |
| > 75                                                           | 9   | 4                                     | 44,4  | 9   | 100,0** | 1             | 11,1  | 0   | 0,0  | 2               | 22,2 | 0                                  | 0,0** |
| Женщины                                                        |     |                                       |       |     |         |               |       |     |      |                 |      |                                    |       |
| 15-24                                                          | 6   | 0                                     | 0,0   | 0   | 0,0     | 0             | 0,0   | 0   | 0,0  | 0               | 0,0  | 0                                  | 0,0   |
| 25-34                                                          | 19  | 0                                     | 0,0   | 0   | 0,0     | 4             | 21,1  | 0   | 0,0  | 0               | 0,0  | 1                                  | 5,3   |
| 35-44                                                          | 68  | 4                                     | 5,9   | 2   | 2,9     | 9             | 13,2  | 0   | 0,0  | 1               | 1,5  | 4                                  | 5,9   |
| 45-54                                                          | 161 | 18                                    | 11,2  | 16  | 9,9     | 17            | 10,6  | 2   | 1,2  | 8               | 5,0  | 25                                 | 15,5  |
| 55-64                                                          | 140 | 27                                    | 19,3  | 39  | 27,9    | 16            | 11,4  | 4   | 2,9  | 18              | 12,9 | 17                                 | 12,1  |
| 65-74                                                          | 41  | 22                                    | 53,7  | 24  | 58,5    | 13            | 31,7  | 3   | 7,3  | 11              | 26,8 | 10                                 | 24,4  |
| > 75                                                           | 33  | 13                                    | 39,4  | 27  | 81,8    | 7             | 21,2  | 1   | 3,0  | 1               | 3,0  | 7                                  | 21,2  |
| * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 – между мужчинами и женщинами |     |                                       |       |     |         |               |       |     |      |                 |      |                                    |       |

\* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – между мужчинами и женщинами

ненности среди больных АГ ассоциированных клинических состояний (АКС), влияющих на прогноз и учитывающихся при оценке общего сердечно-сосудистого риска. Распространенность ЦВЗ среди больных АГ составила  $11,4 \pm 2,1\%$ . Следует отметить, что у женщин распространенность ЦВЗ была на 3,6 % выше, чем у мужчин ( $12,6 \pm 2,1\%$  и  $9,0 \pm 1,8\%$ , соответственно). Наши данные отличаются от общероссийских, согласно которым распространенность ЦВЗ среди мужчин и женщин практически одинакова (14,6% и 14,3%, соответственно). До 35 лет среди больных АГ ЦВЗ не наблюдались. С возрастом их частота увеличивалась в каждом последующем десятилетии жизни у лиц обоего пола, оставаясь во всех возрастных группах выше у женщин.

Распространенность ИБС среди больных АГ в целом по выборке составила  $18,2 \pm 2,5\%$ . Частота ИБС выше среди мужчин (23,1% против 15,7% у женщин,  $p<0,001$ ), что соответствует данным по РФ в целом (22,3% и 17,6%, соответственно). И среди мужчин, и среди женщин, страдающих АГ, отмечается отчетливое увеличение распространенности ИБС с возрастом. Обращает на себя внимание высокая распространенность ИБС среди мужчин по сравнению с женщинами: 12,5% и 2,9% – в возрасте 35-44 года, 12,3% и 9,9%

– в возрасте 45-54 года, 46,8 и 27,9% – в возрасте 55-64 года ( $p<0,01$ ). Исключение составляет возрастная группа 65-74 года, где распространенность ИБС среди мужчин и женщин практически одинакова и составляет 58,8 и 58,5% (см. табл. 2).

Распространенность болезней почек у больных АГ составила  $10,6 \pm 2,0\%$ . Болезни почек в три раза чаще встречались у женщин ( $13,6 \pm 2,2\%$ ), чем у мужчин ( $4,6 \pm 1,4\%$ ;  $p<0,001$ ). У мужчин в возрасте до 35 лет болезни почек не выявлялись. Среди лиц в возрасте от 65 до 74 лет болезни почек встречаются на 25,8% чаще у женщин (31,7%), чем у мужчин (5,9%;  $p<0,01$ ) (табл. 2 и 3).

Распространенность сахарного диабета (СД) у больных АГ составила  $4,8 \pm 1,4\%$ . Среди мужчин частота СД оказалась в 2,5 раза выше, чем среди женщин ( $3,5 \pm 1,4\%$  и  $1,4 \pm 1,3\%$ , соответственно). Следует отметить, что распространенность заболеваний периферических сосудов составила  $8,2 \pm 1,8\%$ , (у мужчин –  $4,8 \pm 1,4\%$ , у женщин –  $9,8 \pm 1,9\%$ ,  $p<0,05$ ). Данный показатель у мужчин Республики Башкортостан оказался ниже, чем по всей Российской Федерации, где распространенность среди мужчин и женщин составила 10,7 и 9,7%, соответственно. При этом рост заболеваний периферических сосудов четко связан с возрастом

Таблица 3. Стандартизованная по возрасту распространенность ассоциированных клинических состояний среди больных АГ

| Группа          | Ассоциированные клинические состояния |          |     |           |               |           |     |         |                 |         |                                    |          |
|-----------------|---------------------------------------|----------|-----|-----------|---------------|-----------|-----|---------|-----------------|---------|------------------------------------|----------|
|                 | ЦВЗ                                   |          | ИБС |           | Болезни почек |           | ХПН |         | Сахарный диабет |         | Заболевания периферических артерий |          |
|                 | n                                     | %        | n   | %         | n             | %         | n   | %       | n               | %       | n                                  | %        |
| Мужчины (n=240) | 30                                    | 9,0±1,8  | 71  | 23,1±2,7* | 17            | 4,6±1,4** | 1   | 0,2±0,3 | 12              | 3,5±1,4 | 18                                 | 4,8±1,4* |
| Женщины (n=468) | 84                                    | 12,6±2,1 | 108 | 15,7±2,3  | 66            | 13,6±2,2  | 9   | 5,5±0,8 | 39              | 1,4±1,3 | 64                                 | 9,8±1,9  |
| Всего (n=708)   | 114                                   | 11,4±2,1 | 179 | 18,2±2,5  | 83            | 10,6±2,0  | 10  | 1,1±0,7 | 51              | 4,8±1,4 | 82                                 | 4,8±1,4  |

\* p<0,05; \*\* p<0,001 – между мужчинами и женщинами

(от 2,5 до 17 % у мужчин и от 5,3 до 21,2% у женщин). Начиная с 55-летнего возраста частота этого заболевания достигает наибольшей величины как среди мужчин (13,0-17,6%), так и среди женщин (12,1-24,4%), страдающих АГ.

## Заключение

Приведены результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации, связанной с АГ в Республике Башкортостан. Полученные данные позволяют получить представление о распространенности АГ как в целом по региону, так и по районам, в городской и сельской местности, у мужчин и женщин, а также распространенности сопутствующих заболеваний. Выявлена высокая частота инфаркта миокарда и мозговых инсультов в анамнезе больных с АГ. По распространенности поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний наблюдаются половые различия. Среди женщин, страдающих АГ, распространенность таких состояний, как ГЛЖ, ретинопатия, болезни почек, ЦВЗ, хроническая почечная недостаточность и заболевания сосудов выше, чем у мужчин. Среди мужчин чаще, чем у женщин, встречаются ИБС и сахарный диабет. Поставляемые мониторингом материа-

лы позволяют осуществлять анализ ситуации по АГ в Республике Башкортостан, разработать мероприятия по совершенствованию первичной и вторичной профилактики АГ с учетом основных факторов риска.

## Литература

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Гипертоническая болезнь. М., 2000.
2. Демографические процессы в Республике Башкортостан: Статистический сборник. Уфа, 2006.
3. Приказ Минздрава России от 16.09.03 г. № 440 «О разработке системы мониторинга за эпидемиологической ситуацией, связанной с артериальной гипертонией, среди населения 19-64 лет».
4. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертонии в Российской Федерации (2003-2004 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. Москва: Медицина для вас; 2005.
5. Чазов Е.И., Чазова И.Е., редакторы. Руководство по артериальной гипертонии. М.: Медиа Медика, 2005.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., и др. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 2001;(2):3-7.
7. Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I., Nagai K., Ito S., Satoh H. et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion. The Ohasama Study. Hypertension 1998;32:255-9.
8. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. Arch Intern Med 1993;153:598-615.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЕ И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

**Резистентность к ацетилсалициловой кислоте и частота развития тромботических событий у больных стабильной стенокардией**

Н.Ф. Пучиньян, Н.В. Фурман, П.Я. Довгалецкий

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Росздрава

**Цель.** Оценить частоту атеротромботических осложнений в зависимости от чувствительности тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте (АСК) у больных стабильной стенокардией.

**Методы исследования.** 96 больных стенокардией напряжения II-III функционального класса получали в составе комплексной терапии АСК в дозе 125 мг/сут с целью профилактики атеротромботических осложнений. Способность тромбоцитов к агрегации оценивали с помощью лазерного агрегометра. Резистентность к АСК констатировали, если на фоне приема АСК суммирующий индекс агрегации тромбоцитов (при стимуляции 5 мкмоль/л АДФ) сохранялся на уровне 50-70%. Атеротромботические осложнения (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, инсульт) регистрировали в течение 24-36 мес.

**Результаты.** Резистентность к АСК выявлена у 24% больных. Атеротромботические осложнения при резистентности к АСК зарегистрированы у 66% больных (у 14 из 21 больного отмечен инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия), а при чувствительности к АСК у 27% (у 19 из 70 больных отмечен инфаркт или нестабильная стенокардия). Резистентность к АСК была также связана с большей частотой тромбоза установленных стентов или аорто-коронарных шунтов.

**Заключение.** Недостаточное ингибирование АСК агрегации тромбоцитов у больных стабильной стенокардией ассоциируется с увеличением в 2,45 раза риска атеротромботических осложнений и более высокой частотой тромбоза аорто-коронарных шунтов или стентов.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, ацетилсалициловая кислота, антиагрегантная терапия, резистентность, функциональная активность тромбоцитов.

**РФК 2007;4:11-14**

**Resistance to acetylsalicylic acid and prevalence of thrombosis in patients with stable angina**

N.F. Putchinyan, N.V. Furman, P.Ya. Dovgalevskyi

Saratov research institute of cardiology of Roszdrav

**Aim.** To estimate the prevalence of atherothrombotic complications depending on platelet sensitivity to acetylsalicylic acids (ASA) in patients with stable angina.

**Material and methods.** 96 patients with stable angina of II-III functional classes received basic therapy included ASA (125 mg daily) to prevent atherothrombotic complications. Platelet ability to aggregation was assessed with laser aggregometer. Resistance to ASA was determined, if cumulative index of platelet aggregation (after stimulation with ADF, 5  $\mu$ mol/l) remain on the level of 50-70% in spite of ASA. Atherothrombotic complications (cardiovascular death, myocardial infarction, unstable angina, cerebral stroke) were registered during 24-36 months.

**Results.** Resistance to ASA was detected in 24% of patients. Atherothrombotic complications were registered in 66% of patients with ASA resistance (myocardial infarction or unstable angina were observed in 14 patients of 21 ones) and in 27% of patients with sensitivity to ASA (myocardial infarction or unstable angina were observed in 19 of 70 ones). Besides, resistance to ASA was associated with high rate of thrombosis of installed stents or coronary artery bypasses.

**Conclusion.** In patients with unstable angina insufficient inhibition of platelet aggregation with ASA is associated with 2, 45 times increase in risk of atherothrombotic complications and higher rate of thrombosis of installed stents or coronary artery bypasses.

**Key words:** ischemic heart disease, acetylsalicylic acid, antiplatelet therapy, resistance, platelet functional activity.

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:11-14**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – главная причина смертности в современном мире. Смертность больных ИБС составляет около 2% в год, еще у 2-3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда [1]. В основе возникновения наиболее значимых и серьезных осложнений ИБС (коронарная смерть, инфаркт миокарда, эпизоды нестабильной стенокардии) лежит процесс атеротромбоза, характеризующийся внезапным повреждением атеросклеротической бляшки, ведущим к активации тромбоцитов и образованию внутрисосудистого тромба [2].

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – один из наиболее широко используемых антиагрегантных препаратов, предупреждающих развитие повторного инфарк-

та миокарда (ИМ), инсульта, внезапной коронарной смерти у больных ИБС [3]. Однако у ряда пациентов терапия АСК оказывается неэффективной. Развитие повторных тромботических осложнений на фоне терапии АСК – резистентность к АСК – независимый предиктор высокого коронарного риска. Имеются разноречивые сведения о распространении резистентности к АСК, которая, по некоторым данным, составляет от 5 до 48% [4-7].

В литературе обсуждается ряд возможных причин этого явления: низкая приверженность лечению, особенности функционального состояния тромбоцитов, генетически обусловленная изменчивость рецепторов тромбоцитов и др. [8-17]. Для определения вероятно-

сти повторных тромботических осложнений, обусловленных резистентностью к АСК, предложено использовать различные методики, основанные на определении функциональной активности тромбоцитов [4-6, 8].

Несмотря на полученные результаты, признается необходимость продолжения исследований, включающих достаточное количество обследуемых, для оценки распространенности резистентности к АСК в популяции и решения вопроса о прогностической значимости этого явления, выявления механизмов, лежащих в основе его развития [7].

Цель исследования: оценить частоту выявляемой на основе лабораторной диагностики резистентности к АСК и повторных тромботических событий у больных стабильной стенокардией.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 96 пациентов – 18 женщин (19%) и 78 мужчин (81%) с документально подтвержденной ИБС, стенокардией напряжения II-III функционального класса по Канадской классификации; у 46 больных (48%) в анамнезе был ИМ. Средний возраст обследованных составил  $51 \pm 9$  лет.

Критерии включения в исследование: стенокардия напряжения II-III ФК; положительные результаты пробы с физической нагрузкой (тредмил-тест), значимое поражение коронарных артерий (стеноз  $\geq 50\%$  ствола левой коронарной артерии и/или стеноз  $\geq 70\%$  другой локализации), выявленное при коронароангиографии, перенесенный ИМ или ранее проведенная реваскуляризация миокарда и прием АСК в дозе от 75 до 125 мг/сут в течение не менее 7 сут.

Критерии исключения: прием тииенопиридинов (клопидогреля, тиклопидина) или нестероидных противовоспалительных препаратов, антикоагулянтная терапия нефракционированными или низкомолекулярными гепаринами в последние 24 ч, большие и малые хирургические вмешательства в течение предшествовавшей 1 нед, злокачественные парапротеинемии, семейные или индивидуальные случаи нарушения свертываемости крови, содержание тромбоцитов  $\leq 150 \cdot 10^3$ /мкл или  $\geq 450 \cdot 10^3$ /мкл, миелопролиферативные заболевания или случаи гепарининдуцированной тромбоцитопении. Период наблюдения составил 24-36 мес (в среднем  $28 \pm 5$  мес).

В качестве анализируемых конечных точек были выбраны случаи повторных тромботических событий: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, эпизоды нестабильной стенокардии (НС), мозговой инсульт (МИ).

Приверженность лечению (compliance) определяли путем расспроса пациентов о режиме приема рекомендованных препаратов (в том числе и АСК). Из исследования исключались больные, не придерживавшиеся назначенной терапии, прекращавшие прием АСК бо-

лее чем на 1 мес в году, перешедшие на прием других антитромбоцитарных препаратов (всего исключено из анализа 5 человек).

У всех пациентов, включенных в исследование, брали образцы крови для изучения функциональной активности тромбоцитов. Последний прием АСК был в интервале 24-1 ч перед взятием крови. Образцы крови при комнатной температуре обрабатывали в течение 1 ч после забора. Определение степени агрегационной активности тромбоцитов производилось на лазерном агрегометре «Биола» (Россия). Агрегация тромбоцитов определялась оптическим способом (по изменению пропускающей способности при добавлении агонистов агрегации). В качестве агониста использовалась АДФ динатриевая соль ( $MM = 471,2$ )  $5,0$  мкмоль/л.

Наличие резистентности к АСК констатировали в случае сохранения на фоне приема АСК суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (при стимуляции АДФ в концентрации  $5$  мкмоль/л) на уровне 50-70%.

Кроме агрегационных свойств тромбоцитов, определялись протромбиновый индекс, активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), уровень фибриногена и активность антитромбина III, проводился общий анализ крови.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета Microsoft Excel. Для оценки различий частот в двух независимых группах обследуемых использовали точный критерий Фишера (двусторонний тест). Результаты представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ). Уровень значимости  $p$  принимался не более 5%.

## Результаты

Частота резистентности к АСК в данной выборке пациентов составила 24% (73 человека были чувствительны к АСК, у 24 выявлена резистентность).

Таким образом, все пациенты были разделены на 2 группы в соответствии с показателями индуцированной агрегации тромбоцитов: 1-я группа (23 человека – 19 мужчин и 4 женщины) с резистентностью к АСК (суммарный индекс агрегации  $\geq 50\%$ ), 2-я группа (73 человека – 59 мужчин и 14 женщин) – с сохраненной чувствительностью к АСК (суммарный индекс агрегации  $< 50\%$ ). Из-за низкой приверженности лечению из конечного анализа были исключены 2 пациента (мужчина и женщина) из 1-й группы и 3 (мужчина и две женщины) из 2-й группы. Общая характеристика больных, включенных в анализ, представлена в табл. 1.

По клинической картине заболевания, наличию факторов риска, тяжести поражения коронарных артерий, показателей биохимического и общего анализа крови, содержанию фибриногена и активности антитромбина III, проводимой терапии (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ста-

Таблица 1. Общая характеристика больных, включенных в анализ (n=91)

| Показатель                         |           |
|------------------------------------|-----------|
| Возраст, лет (М±σ)                 | 50,5±9    |
| Число мужчин/женщин, n             | 76/15     |
| Курение, n (%)                     | 32 (35,2) |
| Ожирение, n (%)                    | 10 (11)   |
| Сахарный диабет, n (%)             | 7 (7,7)   |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) | 46 (51)   |

тины) группы были сопоставимы (табл. 2).

Средняя величина индекса индуцированной агрегации тромбоцитов в 1-й группе составила 60%, во 2-й – 27% (p<0,05) (табл. 3).

При анализе агрегатограмм удалось установить, что у пациентов с резистентностью к АСК сохраняется способность к полной необратимой агрегации тромбоцитов в присутствии агонистов агрегации. В то же время

Таблица 2. Клиническая характеристика обследуемых пациентов по группам (n=91)

| Показатель                                          | 1-я группа (n=21) | 2-я группа (n=70) |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Возраст, лет                                        | 52,3±9            | 50±10             |
| Число мужчин/женщин, n                              | 18/3              | 58/12             |
| Курение, n                                          | 6                 | 26                |
| Сахарный диабет, n                                  | 1                 | 6                 |
| ИМ, мозговой инсульт в анамнезе, n                  | 6                 | 38                |
| Поражение коронарных артерий                        | 14                | 42                |
| – 1 сосуда                                          | 3                 | 17                |
| – 2 сосудов                                         | 5                 | 7                 |
| – 3 сосудов                                         | 6                 | 18                |
| – гемодинамически значимое                          | 10                | 25                |
| <b>Лабораторные показатели</b>                      |                   |                   |
| Тромбоциты, тыс/мкл                                 | 276±94            | 257±77            |
| Глюкоза крови, ммоль/л                              | 4,9±0,74          | 4,7±0,64          |
| Общий холестерин, мг%                               | 179±33            | 196±34            |
| Триглицериды, мг%                                   | 102±17            | 100±22            |
| Креатинин, мг%                                      | 0,78±0,06         | 0,76±0,05         |
| Протромбиновый индекс, %                            | 98,5±12,1         | 97,9±7,9          |
| Активированное частичное тромбопластиновое время, с | 28,4±5,3          | 30±7,3            |
| Фибриноген, г/л                                     | 3,13±0,82         | 3,47±0,77         |
| Активность антитромбина III, %                      | 100±6,4           | 100±4,2           |
| <b>Проводимая терапия</b>                           |                   |                   |
| Статины                                             | 9 (42,85%)        | 30 (42,85%)       |
| β-блокаторы                                         | 20 (95,2%)        | 64 (91,4%)        |
| Ингибиторы АПФ                                      | 10 (47,6%)        | 34 (48,6%)        |

при эффективности АСК наблюдалась неполная или даже обратимая агрегация тромбоцитов (см. табл. 3).

Частота тромботических событий (ИМ или НС) за период наблюдения составила в 1-й группе 66,7% (из 21 человека у 14; у 6 ИМ, у 8 НС) (табл. 4). Из 10 пациентов данной группы, подвергшихся оперативному лечению (аорто-коронарному шунтированию, коронарному стентированию) по поводу гемодинамически значимого поражения коронарных сосудов, 2 пациента в течение 12 мес обратились в клинику по поводу ухудшения качества жизни; при проведении повторной коронароангиографии был выявлен тромбоз шунтов и установленных стентов.

Во 2-й группе 11 больных перенесли ИМ и у 8 были отмечены эпизоды НС (частота тромботических событий – 27%, или 19 из 70 человек). Ретромбоз в течение 12 мес после оперативного лечения был выявлен у 2 из 25 пациентов (см. табл. 4).

## Обсуждение

Наличие резистентности к АСК, определенной по данным лабораторных тестов (в нашем случае – уровню агрегации тромбоцитов в присутствии агониста АДФ) у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, по-видимому, является независимым предиктором развития повторных тромботических событий, что согласуется с данными литературы [4-8].

Использование нами в качестве агониста динамической соли АДФ в конечной концентрации 5,0 мкмоль/л было основано на рекомендациях Британской рабочей группы по гемостазу и тромбозам [18]. В ранее проведенных исследованиях предлагается использование различных индукторов агрегации (АДФ,

Таблица 3. Показатели функциональной активности тромбоцитов в исследуемых группах

| Показатель                                                 | 1-я группа | 2-я группа | p     |
|------------------------------------------------------------|------------|------------|-------|
| Спонтанная агрегация, %                                    | 0,4±0,3    | 0,7±0,8    | n/d   |
| Агрегация, индуцированная АДФ в концентрации 5 мкмоль/л, % | 60±11      | 27±12      | <0,05 |
| Тип агрегации                                              |            |            |       |
| обратимая                                                  | –          | +          |       |
| необратимая                                                | +          | –          |       |

Таблица 4. Частота тромботических событий за период наблюдения среди обследованных больных

| Событие                              | 1-я группа | 2-я группа | p     |
|--------------------------------------|------------|------------|-------|
| Повторный инфаркт миокарда           | 6 (29%)    | 11 (16%)   | 0,156 |
| Нестабильная стенокардия             | 8 (38%)    | 8 (11%)    | 0,009 |
| Тромбоз установленных стентов/шунтов | 2 (20%)    | 2 (8%)     | 0,226 |

адреналин, коллаген, арахидоновая кислота и т.д.) в разных концентрациях [7]. В частности, довольно аргументированно указывается [19], что показатели АДФ-индуцированной агрегации могут быть более специфичными для контроля антиагрегантного эффекта препаратов группы тиенопиридинов (клопидогрель). Как известно, клопидогрель проявляет антиагрегантный эффект, блокируя тромбоцитарные рецепторы к АДФ. В этом случае сохранение высоких цифр АДФ-индуцированной агрегации свидетельствует о неэффективности терапии препаратами данной группы.

Данные работы В.И. Волкова и соавт. [19] основываются на применении высоких доз агрегирующих агентов (порядка 10 мкмоль/л). При использовании высоких доз агонистов показатели индуцированной агрегации характеризуются максимальными цифрами и отражают максимально возможную степень агрегации. Полученные показатели, к сожалению, не позволяют судить о чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации *in vivo* и в большей степени коррелируют с концентрациями агонистов *in vitro*. В то же время само понятие резистентности к АСК подразумевает более высокую чувствительность тромбоцитов к агонистам агрегации, выделяющимся при дестабилизации атеросклеротической бляшки и повреждении сосудистой стенки.

При использовании низких концентраций агонистов определяется то их минимальное пороговое значение,

на которое реагируют исследуемые тромбоциты. Чем этот порог ниже, тем меньше антиагрегационный потенциал системы гемостаза [20]. При использовании низких концентраций становится возможной раздельная регистрация первой и второй волн агрегации. Первая волна отражает чувствительность тромбоцитов к внешним индукторам агрегации, вторая же оценивает реакцию высвобождения эндогенных стимуляторов процесса – компонентов плотных  $\alpha$ -гранул тромбоцитов, образование тромбосана  $A_2$ . Использование низких концентраций предъявляет повышенные требования к чувствительности используемых анализаторов агрегации и квалификации их операторов.

## Выводы

1. Недостаточное ингибирование АСК агрегации тромбоцитов у больных стабильной стенокардией, по данным анализа агрегации в присутствии АДФ в концентрации 5 мкмоль/л, сопровождается повышением риска ИМ и эпизодов НС (относительный риск 2,45; 95% ДИ 1,98-2,96).

2. Частота резистентности к АСК, определенной как сохраняющаяся способность тромбоцитов к агрегации в присутствии АДФ в концентрации 5 мкмоль/л, среди пациентов со стабильной стенокардией составляет 24%.

## Литература

1. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации. Кардиоваск тер профилактик 2004;(прил.):2-27.
2. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999.
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.
4. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001;88:230-5.
5. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, et al. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-5.
6. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, et al. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation 2002;105:1650-5.
7. Michelson AD, Cattaneo M, Eikelboom JW, et al., on behalf of the Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Aspirin Resistance: position paper of the Working Group on Aspirin Resistance. J Thromb Haemost 2005;3:1309-11.
8. Chen W-H, Lee P-Y, Ng W, et al. Aspirin resistance is associated with a high incidence of myonecrosis after non-urgent percutaneous coronary intervention despite clopidogrel pretreatment. J Am Coll Cardiol 2004;43:1122-6.
9. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. Chest 2004;126:2345-2645.
10. Cotter G, Shemesh E, et al. Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? Am Heart J 2004;147:293-300.
11. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. N Engl J Med 2001;345:1809-17.
12. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Circulation 2003;108:1191-5.
13. Kawasaki T, Ozeki Y, Igawa T, et al. Increased platelet sensitivity to collagen in individuals resistant to low-dose aspirin. Stroke 2000;31:591-5.
14. Erlinge D, Borna C, Lazarowski E, et al. Resistance to aspirin is increased by ST-elevation myocardial infarction and correlates with adenosine diphosphate levels. Thromb J 2005;3:10.
15. Syrbe G, Redlich H, Weidlich B, et al. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation. Clin Appl Thromb Hemost 2001;7:209-13.
16. Valles J, Santos MT, Aznar J, et al. Erythrocyte promotion of platelet reactivity decreases the effectiveness of aspirin as an antithrombotic therapeutic modality: the effect of low-dose aspirin is less than optimal in patients with vascular disease due to prothrombotic effects of erythrocytes on platelet reactivity. Circulation 1998;97:350-5.
17. Freedman JE. CD40-CD40L and platelet function: beyond hemostasis. Circ Res 2003;92:944-6.
18. Guidelines on platelet function testing. The British Society for Haematology BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force. J Clin Pathol 1988;41:1322-1330.
19. Волков В.И., Рябуха В.В., Запровальная О.Е., Ладный А.И. Диагностика резистентности к аспирину у больных с ишемической болезнью сердца. Український кардіологічний журнал 2006;(3): [http://www.rql.kiev.ua/cardio\\_j/2006/3/volkov.htm](http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2006/3/volkov.htm)
20. Баркаган З.С., Момот А.П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 1999.

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНАЛАПРИЛА И ДИЛТИАЗЕМА У ЖЕНЩИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ

В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, М.М. Быстрова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

## Сравнительная оценка эффективности эналаприла и дилтиазема у женщин с артериальной гипертонией в период менопаузы

В.М. Горбунов, А.Д. Деев, Е.В. Платонова, М.М. Быстрова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

**Цель.** Изучить эффективность эналаприла (Э) в сравнении с дилтиаземом (Д) у женщин с артериальной гипертонией (АГ) в менопаузе с использованием 3-х методов измерения артериального давления (АД).

**Материал и методы.** Проведено перекрестное рандомизированное исследование Э и Д у 22-х женщин с АГ в период менопаузы. Суточная доза Э составляла 5-20 мг, Д – 180-360 мг. Суточное мониторирование АД (СМАД) выполняли исходно, в конце каждого курса лечения и в промежутке между курсами; самоконтроль АД (СКАД) – на протяжении всего исследования. Для оценки равномерности антигипертензивного эффекта на основании результатов СМАД вычисляли индекс сглаживания и коэффициент конечный эффект/пиковый эффект.

**Результаты.** Антигипертензивный эффект Э в течение 24 ч составил в среднем 15,2/9,6 мм рт.ст.; эффект Д – 10,9/6,0 мм рт.ст. По данным СКАД, Э оказывал значимо более выраженный эффект в вечернее время. Индекс сглаживания на фоне приема Э был несколько выше, чем на фоне приема Д ( $0,86 \pm 0,15 / 0,64 \pm 0,13$  против  $0,67 \pm 0,17 / 0,62 \pm 0,15$ ). Коэффициент конечный эффект/пиковый эффект характеризовался значительной собственной ошибкой.

**Заключение.** Выявлены некоторые преимущества антигипертензивной терапии Э по сравнению с Д в лекарственной форме замедленного высвобождения при однократном приеме у женщин в менопаузе. Равномерный антигипертензивный эффект без негативного влияния на суточный профиль позволяет считать Э одним из перспективных средств лечения АГ у данной категории больных.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, домашнее артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, эналаприл, дилтиазем.

**РФК 2007;4:15-18**

## Comparative evaluation of enalapril and diltiazem efficacy in menopausal women with arterial hypertension

V.M. Gorbunov, A.D. Deev, E.V. Platonova, M.M. Bystrova

State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

**Aim.** To compare enalapril (E) and diltiazem (D) efficacy in menopausal women with arterial hypertension (AH) using three methods of blood pressure (BP) measurement.

**Material and methods.** There was a cross-over randomised study with E and D included 22 menopausal women with AH. E was given at a daily dose of 5-20 mg and D – at a daily dose of 180-360 mg. At baseline and at the end of each treatment period ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was carried out. Self blood pressure measurement (SBPM) was performed during all study period. To assess a steadiness of antihypertensive effect we calculated smoothness index and trough-to-peak ratio based on ABPM data.

**Results.** Ambulatory 24-h systolic BP and diastolic BP were decreased in the E group ( $-15.2/-9.6$  mm Hg) and in the D group ( $-10.9/-6.0$  mm Hg). E demonstrated a greater antihypertensive effect on SBPM results in the evening. Values of smoothness index on E treatment were slightly higher than on D treatment ( $0.86 \pm 0.15 / 0.64 \pm 0.13$  vs  $0.67 \pm 0.17 / 0.62 \pm 0.15$ ). Trough-to-peak ratio was inconclusive in this study.

**Conclusions.** Results of the study have shown some advantages of antihypertensive therapy with E compared with these of D in slow release formulation (both drugs at a single daily dose) in menopausal women. A sustained antihypertensive effect without negative influence on circadian BP profile allows to consider E as one of perspective agents for the AH treatment in this type of patients.

**Key words:** arterial hypertension, home blood pressure, ambulatory blood pressure monitoring, enalapril, diltiazem.

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:15-18**

Лечение артериальной гипертонии (АГ) у женщин в менопаузе – одна из важных задач профилактической кардиологии ввиду высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой многочисленной категории больных.

С наступлением менопаузы возрастает частота случаев АГ [1] и метаболических расстройств: избыточной массы тела, снижения чувствительности тканей к инсулину, атерогенных изменений липидного спектра крови [2]. Утрату женским организмом защитных свойств в отношении сердечно-сосудистых заболеваний чаще всего связывают с дефицитом эстрогенов, однако попытки использования заместительной гормонотерапии оказались малоэффективными [3-5]. Таким образом, данная категория больных нуждается прежде всего в эффективной антигипертензивной терапии. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

представляют в этом плане особый интерес, поскольку кардиопротективные свойства эстрогенов частично объясняют подавлением активности ренин-ангиотензин-адrenalовой системы (РААС) [6]. Сведения о применении иАПФ у женщин с АГ в менопаузе ограничены лишь несколькими препаратами (моэксиприл, каптоприл) [7,8]. При использовании эналаприла исследовались, в основном, биохимические, метаболические и другие аспекты его действия [9]. Собственно антигипертензивный эффект эналаприла при длительном лечении у данной категории больных исследован мало.

Автоматическая регистрация артериального давления (АД) с помощью суточного мониторирования (СМАД) дает возможность получить информацию об истинном уровне АД без влияния тревожных реакций, весьма выраженных у этих больных, и объективно оценивать проводимое лечение [10]. Некоторым ограни-

чением СМАД является «одномоментный» характер информации [11], которая может оказаться недостаточной у женщин с выраженными колебаниями АД в разные дни. Поэтому особенно перспективным в данном случае представляется самоконтроль АД (СКАД). Дополнительными аргументами в пользу применения СКАД являются высокая приверженность лечению в этой группе больных, доступность и простота выполнения самой методики.

Цель исследования – изучить эффективность эналаприла (Э) в сравнении с дилтиаземом (Д) у женщин с АГ в менопаузе с использованием 3 методов измерения АД.

## Материал и методы

В исследование были включены 22 амбулаторные пациентки в возрасте 45-59 лет с АГ 1-2 ст., у которых до начала исследования, по данным СМАД, регистрировалась стабильная АГ (средняя величина в дневной период для систолического АД (САД) – более 135 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) – более 85 мм рт.ст.). Больные, включенные в исследование, находились в периоде менопаузы и дали информированное согласие на участие в программе. В перечисленных ниже случаях пациентки из исследования исключались:

- 1) противопоказания к приему изучаемых препаратов;
- 2) симптоматическая АГ, высокий уровень амбулаторного АД, обуславливающий низкую вероятность эффективности монотерапии (САД > 180 мм рт.ст. и/или ДАД > 110 мм рт.ст.);
- 3) серьезные сопутствующие заболевания, требующие регулярного медикаментозного лечения;
- 4) тревожная реакция на измерение АД, склонность к самостоятельному изменению лечения [11], недостаточно аккуратное выполнение измерений АД (<75% от намеченного количества); регистрация САД  $\geq$  200 мм рт.ст. или ДАД  $\geq$  115 мм рт.ст. любым из методов измерения;
- 5) отказ от участия в исследовании.

Проведено открытое сравнительное рандомизированное (методом случайных чисел) перекрестное исследование. Перед его началом в течение двухнедельного периода всем пациенткам была отменена ранее проводившаяся терапия. Исследование состояло из двух 7-дневных контрольных периодов (перед назначением препаратов) и двух 4-недельных периодов активной терапии (для каждого препарата). По завершении первого контрольного периода каждая больная в случайном порядке получала Д в капсулах замедленного высвобождения по 180 мг один раз утром или Э в дозе 5-10 мг один раз утром. После одной недели лечения при уровне АД по данным традиционного измерения (ТАД) > 140/90 мм рт.ст. дозу препаратов увеличивали в 2 раза. По окончании первого курса терапии проводили

постепенную отмену препарата. Второй курс лечения выполняли по аналогичной схеме.

В специально выделенные дни проводили СМАД и ТАД. ТАД проводилось врачом в среднем через 2-2,5 ч после приема препарата в дни выполнения СМАД и после одной недели лечения каждым из препаратов. СМАД осуществляли с помощью портативной системы регистрации АД (модели 90207 и 90217, Spacelabs Medical, США), запрограммированной на измерение уровня АД, в дневное время (7.00-23.00) каждые 15 мин, в ночное время (23.00-7.00) каждые 30 мин. У всех пациенток были выполнены 4 СМАД (в конце каждого контрольного периода и курса активного лечения Э и Д).

На протяжении всего исследования пациентки по заранее оговоренным правилам и в определенном режиме выполняли СКАД с помощью соответствующего международным стандартам точности автоматического электронного тонометра (AND UA – 767PC, Япония), снабженного функцией памяти, АД всегда измерялось в положении сидя на одном и том же плече рабочей руки после 5-минутного отдыха с 1-2-минутным интервалом между измерениями. Больные проводили по три измерения АД утром, после пробуждения (до завтрака и приема препарата), и вечером, перед сном. Результаты СКАД передавались врачу с помощью программного обеспечения на персональный компьютер.

Анализ был выполнен с помощью системы SAS 6.12. Использовались стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних (М) стандартных ошибок (m); достоверность различий определялась с помощью парного t-критерия Стьюдента. Для вычисления характеристик суточного профиля АД были дополнительно использованы специальные статистические пакеты ABPM-FIT и CV-SORT [12]. На основании результатов СМАД рассчитывали характеристики равномерности антигипертензивного эффекта. Индекс сглаживания (ИС) вычисляли как величину, обратную коэффициенту вариации 24 почасовых эффектов (чем выше значения этого индекса, тем более равномерен эффект). Для определения коэффициента конечный эффект/пиковый эффект (КЭ/ПЭ) величину снижения АД относительно исходных данных СМАД в точке, соответствующей КЭ препарата (в момент приема следующей дозы), делили на аналогично рассчитываемую величину снижения АД на пике действия. Для определения КЭ и ПЭ использовали результаты последних 3 ч перед приемом следующей дозы препарата и данные первых 4 ч после приема изучаемой дозы препарата соответственно. Согласно рекомендациям FDA (США), значения данного коэффициента должны быть не ниже 50 %. Референсные значения этих показателей определяли путем сопоставления результатов двух исходных СМАД.

## Результаты

Статистически значимых различий между группами исходно выявлено не было (табл. 1).

Закончили исследование 20 больных. Причинами выбывания из исследования были: 1) отказ, 2) отеки лодыжек на фоне хронической венозной недостаточности при приеме дилтиазема.

Перед началом лечения исходный уровень амбулаторного АД достоверно не различался (табл. 2). Через 1 нед в 70% случаев в группе приема Д потребовалось удвоение дозы препарата до 360 мг/сут, в то время как в группе Э необходимость увеличения дозы до 20 мг/сут была лишь в 50% случаев. Средняя доза Э составила  $15,0 \pm 5,7$  мг/сут, Д –  $308,6 \pm 84,4$  мг/сут. Изучаемые препараты характеризовались хорошей переносимостью. На фоне приема Э были отмечены 2 случая кашля, не потребовавшие отмены препарата либо коррекции дозы. Более серьезным был единственный побочный эффект Д (отек лодыжек).

По данным СМАД, Э оказывал более выраженный антигипертензивный эффект, чем Д, однако различия в эффекте 2 препаратов, по основным усредненным переменным, не достигли статистической значимости (см. табл. 2).

ИС, рассчитанный для САД и ДАД, во всех случаях превышал 0,5 и был выше в группе приема Э (табл. 3). Другая характеристика равномерности эффекта – КЭ/ПЭ – также была более 50% в обеих группах. Однако обращали на себя внимание большая ошибка и достаточно высокие «ложноположительные» значения этого показателя до начала лечения (табл. 3).

Терапия Э и Д не оказала негативного влияния на суточный профиль АД: показатели вариабельности и степень ночного снижения АД достоверно не изменились.

**Таблица 1. Исходные клиничко-социальные характеристики больных ( $M \pm m$ )**

| Признак                              | Группа Э<br>(n=11) | Группа Д<br>(n=11) | p    |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| Возраст, лет                         | $56,7 \pm 1,1$     | $54,7 \pm 1,1$     | 0,12 |
| Длительность АГ, лет                 | $11,8 \pm 2,3$     | $14,6 \pm 2,3$     | 0,44 |
| Длительность менопаузы, лет          | $5,1 \pm 1,2$      | $4,7 \pm 1,2$      | 0,83 |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> | $32,4 \pm 1,5$     | $29,0 \pm 1,5$     | 0,13 |
| Инфаркт миокарда в анамнезе, n       | 0                  | 1                  | 0,30 |
| Сахарный диабет, n                   | 2                  | 0                  | 0,13 |
| Курение, n                           | 1                  | 2                  | 0,53 |
| Не работают, n                       | 3                  | 1                  | 0,26 |
| Замужем, n                           | 10                 | 9                  | 0,53 |
| Высшее образование, n                | 9                  | 10                 | 0,53 |
| ТАД (средние величины)               |                    |                    |      |
| САД, мм рт.ст.                       | $151,7 \pm 4$      | $94,5 \pm 2,3$     | 0,18 |
| ДАД, мм рт.ст.                       | $159,5 \pm 4$      | $95,4 \pm 2,3$     | 0,8  |
| ЧСС, уд/мин                          | $74,2 \pm 1,8$     | $77,4 \pm 1,8$     | 0,21 |

Согласно результатам СКАД, антигипертензивный эффект Э в вечернее время статистически значимо превосходил эффект Д (см. табл. 2).

## Обсуждение

Эналаприл относят к одному из хорошо изученных препаратов [13], «пик» исследований которого приходится на конец 80-х годов XX века [14–18]. Одним из ограничений этих работ является недостаточное использование амбулаторных методов измерения АД. Необходимо отметить, что в Рекомендациях ESH и ESC по измерению АД (2003 г.) впервые сделан акцент на амбулаторные методы измерения АД в оценке эффективности терапии [19]. Это связано с современными требованиями к антигипертензивным препаратам, которые должны оказывать не только значительное, но и равномерное влияние в течение суток [20].

В нашем исследовании Э, по данным СМАД, оказывал достаточно выраженный антигипертензивный эффект, который был достигнут при монотерапии у весьма тяжелого контингента пациенток со стабильно повышенным амбулаторным АД. Весьма важны также характеристики равномерности антигипертензивного эффекта, наиболее надежной из которых является ИС. Принцип расчета этого показателя позволяет наилучшим образом описать динамику эффекта препарата в течение суток. ИС обладает прогностическими свойствами в отношении динамики толщины комплекса интима–медиа сонных артерии и регрессии гипертрофии миокарда левого желудочка [21,22]. Преимуществами ИС являются также однозначность метода расчета, малая подверженность артефактным значениям и меньшая статистическая погрешность определения. Значения ИС на фоне приема Э, полученные в нашем исследовании, указывают на более равномерное антигипертензивное его действие по сравнению с Д.

При рассмотрении результатов СКАД можно обратить внимание на то, что эффект изучавшихся препаратов был не столь значителен (в среднем около 5 мм рт.ст.). Однако при проведении СКАД, согласно стандартным рекомендациям [11], регистрируется информация об эффективности препаратов в точках, соответствующих КЭ препарата, тогда как результаты ТАД обычно фиксируют величину ПЭ. Таким образом, СКАД является более «жестким» методом контроля, который в нашей работе позволил выявить достоверные различия в эффективности препаратов: эффект Э был более выраженным.

## Заключение

Результаты исследования продемонстрировали некоторые преимущества антигипертензивной терапии эналаприлом по сравнению с дилтиаземом замедленного высвобождения при однократном приеме у жен-

Таблица 2. Антигипертензивная эффективность изучавшихся препаратов по данным 3-х методов измерения АД (М±m)

| Метод             | Показатель | САД, мм рт.ст. |            | ДАД, мм рт.ст. |          | ЧСС, уд/мин |          |
|-------------------|------------|----------------|------------|----------------|----------|-------------|----------|
|                   |            | Д              | Э          | Д              | Э        | Д           | Э        |
| ТАД               | исходно    | 154,2±1,4*     | 147,5±1,4* | 96,7±0,9       | 93,8±0,9 | 75,7±0,8    | 75,4±0,8 |
|                   | 4 нед      | 137,1±2,6*     | 129,0±3,0* | 83,6±1,7       | 83,6±2,0 | 68,3±1,4    | 71,1±1,6 |
| СМАД <sub>С</sub> | исходно    | 140,3±1,6      | 140,2±1,6  | 84,5±0,9       | 85,3±0,9 | 71,8±0,7    | 71,3±0,7 |
|                   | 4 нед      | 129,4±2,2      | 125,0±2,5  | 78,5±1,3       | 75,7±1,5 | 69,6±1,0    | 71,0±1,2 |
| СМАД <sub>Д</sub> | исходно    | 150,9±1,6      | 152,6±1,6  | 94,7±1,0       | 95,8±1,0 | 71,8±0,7    | 71,3±0,7 |
|                   | 4 нед      | 137,9±2,2      | 135,1±2,6  | 87,4±1,2       | 88,0±1,0 | 69,6±1,0    | 71,0±1,2 |
| СМАД <sub>Н</sub> | исходно    | 135,0±1,8      | 134,0±1,8  | 79,4±1,1       | 80,0±1,1 | 66,7±0,9    | 66,4±0,9 |
|                   | 4 нед      | 125,1±2,5      | 119,9±2,9  | 74,5±1,5       | 70,4±1,7 | 65,9±1,2    | 66,4±1,4 |
| СКАД <sub>У</sub> | исходно    | 152,4±0,8      | 152,2±0,9  | 96,4±0,4       | 96,2±0,5 | 72,4±0,5    | 71,7±0,5 |
|                   | 4 нед      | 149,2±0,4      | 147,9±0,4  | 94,8±0,2       | 95,0±0,2 | 72,9±0,2    | 71,1±0,2 |
| СКАД <sub>В</sub> | исходно    | 154,0±0,8      | 149,8±0,9  | 94,7±0,5       | 93,4±0,6 | 75,3±0,6    | 74,9±0,6 |
|                   | 4 нед      | 149,0±0,4*     | 141,8±0,4* | 91,2±0,2       | 88,7±0,2 | 72,0±0,2    | 73,7±0,2 |

\* p<0,05(различия между группами); С – сутки, Д – день, Н – ночь, У – утро, В – вечер.

Таблица 3. Сравнительный анализ равномерности эффекта Э и Д(М±m)

| Препарат | Показатель | Э           |             | Д           |             |
|----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|          |            | САД         | ДАД         | САД         | ДАД         |
| ИС       | исходно    | 0,04±0,13   | 0,04±0,11   | 0,04±0,13   | 0,04±0,11   |
|          | 4 нед      | 0,86±0,15*  | 0,64±0,13*  | 0,67±0,17*  | 0,62±0,15*  |
| КЭ/ПЭ    | исходно    | 18,24±14,85 | 45,67±23,32 | 18,24±14,85 | 45,67±23,32 |
|          | 4 нед      | 64,70±16,95 | 62,38±17,49 | 90,64±29,08 | 70,19±16,21 |

\* p<0,005 (отличие от исходного показателя)

щин в менопаузе. Равномерный антигипертензивный эффект эналаприла без негативного влияния на суточный профиль АД, метаболическая «нейтральность», широкие возможности сочетания с другими препаратами,

а также доказанная эффективность в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений делают эналаприл одним из перспективных средств для лечения АГ у данной категории больных.

## Литература

- Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В., Органов Р.Г. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профил заболев и укреп здор 2001;(2):3-7.
- Matthews K., Meilahn E., Kuller L., et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med 1989;321:641-6.
- Hulley S., Grady D., Bush T., et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280(7):605-13.
- Herrington D.M., Reboussin D.M., Broshihan K.B., et al. Effect of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. N Engl J Med 2000;343(8):522-9.
- Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288(3):321-33.
- Jochmann N., Stangl K., Garbe E., Baumann G., Stangl V. Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases. Eur Heart J 2005;26(16):1585-95.
- Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Pirelli A.E. Efficacy and tolerability of moexipril and nifedipine in postmenopausal women with hypertension. MADAM study group. Moexipril as Antihypertensive Drug After Menopause. Eur J Clin Pharmacol 1999;55(3):185-9.
- Massana E., Barbanj M.J., Moros C., et al. No sex-related pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of captopril. Pharmacol Res 1997;36:41-7.
- Прохорович Е.А., Ткачева О.Н., Адаменко А.Н. Особенности клинического течения и лечения артериальной гипертензии у женщин. Трудный пациент 2006;(8):13-6.
- Staessen J.A., Byttebier G., Buntinx F., et al. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurement. JAMA 1997;278(13):1065-72.
- 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.
- Zuther P., Witte K., Lemmer B. ABPM-FIT and CV-SORT: an easy-to-use software package for detailed analysis of data from ambulatory blood pressure monitoring. Blood Press Monit 1996;1:347-54.
- Opie L.H. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: the advance continues. New York: Author's Publishing House, 1999.
- Shionoiri H., Gotoh E., Miyazaki N., et al. Serum concentration and effects of a single dose of enalapril maleate in patients with essential hypertension. Jpn Circ J 1985;49:46-51.
- Abrams W.B., Davies R.O., Gomez H.J. Clinical pharmacology of enalapril. J Hypertens 1984; (Suppl 2):31-6.
- Gavras H., Boillaz J., Waeber B., et al. Antihypertensive effect of the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK-421. Lancet 1981;2:543-7.
- Bergstrand R., Herlitz H., Johansson S., et al. Effective dose range of enalapril in mild to moderate essential hypertension. Br J Clin Pharmacol 1985;19:605-11.
- Salvetti A., Arzilli F. Chronic dose-response curve of enalapril in essential hypertensives. An Italian multicenter study. Am J Hypertens 1989;2:352-4.
- 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003;21:1011-53.
- Parati G. Blood pressure variability, target organ damage and antihypertensive treatment. J Hypertens 2003;21:1827-30.
- Rizzoni D., Muiesan M.L., Salvetti M., Castellano M., Bettoni G., Monteduro C., et al. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. J Hypertens 2001;19:703-11.
- Mancia G., Parati G. Importance of smooth and sustained blood pressure control in preventing cardiovascular morbidity and mortality. Blood Press Suppl 2001;(3):26-32.

# ВЛИЯНИЕ $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА, ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ И ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.М. Карамова, Н.Х. Хафизов, О.В. Рассказова  
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

**Влияние  $\beta$ -адреноблокаторов на ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью**

А.Н. Закирова, Н.Э. Закирова, И.М. Карамова, Н.Х. Хафизов, О.В. Рассказова  
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

**Цель.** Установить влияние  $\beta$ -адреноблокаторов (БАБ) на ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование включены 84 больных ХСН II–IV функционального класса ишемического генеза, рандомизированных в 2 группы. В первую группу включены 43 больных, которые в течение 24-х нед применяли карведилол на фоне базисной терапии, во вторую – 41 больной, получавший метопролола тартрат. В работе использованы клинко-инструментальные (эхокардиография, тест с 6-минутной ходьбой), биохимические (первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов [ПОЛ]), иммуноферментные (цитокины, эндотелин-1 [ЭТ-1], молекула межклеточной адгезии [VCAM-1]) методы исследования.

**Результаты.** Применение обоих БАБ улучшало клиническое состояние и физическую работоспособность пациентов с ХСН. Карведилол более значимо, чем метопролола тартрат, предупреждал ремоделирование миокарда, ингибировал экспрессию провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа [ФНО- $\alpha$ ], интерлейкины [ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6]) и подавлял интенсивность ПОЛ. Под воздействием карведилола повысилась эндотелийзависимая вазодилатация сосудов, снизился уровень ЭТ-1, VCAM-1.

**Заключение.** Карведилол при длительной терапии ХСН оказывает существенное противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелийпротективное действие и улучшает гемодинамику.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, карведилол, ремоделирование миокарда, иммунновоспалительные реакции, дисфункция эндотелия  
**РФК 2007;4:19–24**

**Effects of  $\beta$ -adrenoblockers on myocardial remodeling, immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure**

A.N. Zakirova, N.E. Zakirova, I.M. Karamova, N.Kh. Khafizov, O.V. Rasskazova  
Bashkortostan State Medical University of Roszdrav, Ufa

**Aim.** To assess the effect of  $\beta$ -adrenoblockers (BAB) on myocardial remodeling, immuno-inflammatory reactions and endothelial dysfunction in patients with ischemic heart disease and chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** 84 patients with ischemic CHF of II–IV functional class were involved in the study. They were randomized in two groups. The first group was presented with 43 patients receiving carvedilol in addition to standard therapy for 24 weeks; the second group was presented with 41 patients receiving metoprolol. Echocardiography, 6-minute walk test were applied. Blood levels of primary and secondary lipid peroxidation (LP) products, cytokines, endothelin-1 (ET-1), intercellular adhesive molecule (VCAM-1) were determined.

**Results.** Both of BAB improved the clinical condition and physical working ability of patients with CHF. Carvedilol in comparison with metoprolol was more effective in myocardial remodeling prevention, inhibition of pro-inflammatory cytokines [tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukins (IL-1 $\beta$  IL-6)] and LP. Besides carvedilol increased in endothelium-dependent vasodilatation and reduced in ET-1 and VCAM-1 levels.

**Conclusion.** Long-term carvedilol treatment has anti-inflammatory, antioxidant and endothelium-protective effects as well as improves haemodynamics.

**Key words:** chronic heart failure, carvedilol, immuno-inflammatory reactions, endothelial dysfunction

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:19–24**

## Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается самым тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнением заболеваний сердечно-сосудистой системы и прежде всего ишемической болезни сердца (ИБС) [1–3]. В развитии ХСН важная роль принадлежит гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и симпатико-адреналовой систем (САС) [4]. Адренергическая стимуляция вместе с хронической активацией РААС вызывает тахикардию и перифериче-

скую вазоконстрикцию, ведет к прогрессирующему ремоделированию миокарда, способствует апоптозу [5–6], активирует иммунновоспалительные процессы и экспрессию цитокинов [7]. Оксидативный стресс является одним из звеньев патогенеза ХСН, усиливает патологические влияния и повышает активность РААС [8,9], вызывает экспрессию провоспалительных цитокинов и клеток воспаления [10,11], способствует повреждению эндотелия [12]. В последние годы в дополнение к гемодинамической и нейрогуморальной концепциям раз-

вития ХСН широкое развитие получили теории цитокиновой активации и иммунного воспаления [13, 14], эндотелиальной дисфункции [15], характеризующейся дисбалансом вазодилатирующих, вазоконстрикторных и адгезивных субстанций. Важными аспектами проблемы ХСН являются поиск и разработка новых подходов к лечению с использованием средств, влияющих на процессы ремоделирования миокарда, иммуновоспалительные реакции и функциональное состояние эндотелия. Многочисленные эффекты β-адреноблокаторов (БАБ) стали основанием для их широкого использования при ИБС и ХСН. В проспективных рандомизированных исследованиях (COPERNICUS, CAPRICORN) доказана способность карведилола, осуществляющего α-, β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адреноблокаду, уменьшать смертность у больных с тяжелой ХСН [16, 17]. Эти данные согласуются с результатами исследования MERIT-HF, продемонстрировавшего снижение риска смерти у больных ХСН на фоне терапии метопрололом CR/XL [18]. Европейское исследование карведилола и метопролола тартрата (COMET) выявило превосходство всесторонней β-блокады с использованием карведилола над изолированной β<sub>1</sub>-блокадой у больных ХСН [19]. Результаты многоцентровых исследований свидетельствуют о благотворном влиянии БАБ карведилола и метопролола на течение и прогноз ХСН, однако механизмы их позитивного действия раскрыты недостаточно, не определены их противовоспалительные, антиоксидантные, эндотелий-протективные и гемодинамические эффекты. Целью исследования явилась оценка влияния карведилола и метопролола тартрата на ремоделирование миокарда, иммуновоспалительные реакции и дисфункцию эндотелия у больных ИБС с ХСН.

## Материал и методы

В исследование включены 84 мужчины 38-65 (56,3±2,4) лет с ИБС и стабильным течением ХСН II-IV функционального класса (ФК); длительность заболевания - 4,95±0,93 лет. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 45%; стабильное состояние больного в течение ≥2 нед на фоне базисной терапии ХСН; письменное информированное согласие. Критериями исключения являлись первичные поражения клапанов сердца; инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или коронарная реваскуляризация менее чем за 3 мес до исследования; мозговой инсульт; неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелые заболевания легких, печени, почек; стандартные противопоказания к назначению БАБ. Больные ХСН были рандомизированы конвертным методом на 2 группы. Первую группу составили 43 пациента, получавшие карведилол (Акридиллол, ОАО «Акрихин»), вторую - 41 больной, принимавший метопролола тартрат (Эгилок, «Эгис», Венгрия). Группы были сопо-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

| Показатель                    | Карведилол  | Метопролол  |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Количество больных            | 43          | 41          |
| Возраст, годы                 | 55,7±2,17   | 56,9±3,21   |
| ФК ХСН                        | 2,92±0,35   | 2,88±0,52   |
| Длительность ХСН, годы        | 5,1±1,2     | 4,8±0,9     |
| Q-инфаркт миокарда в анамнезе | 43 (100%)   | 41 (100%)   |
| ФК стенокардии                | 2,5±0,28    | 2,3±0,33    |
| ТШХ                           | 248,4±20,15 | 255,2±16,73 |
| ФВ ЛЖ %                       | 36,3±3,33   | 37,8±4,12   |
| Терапия ХСН                   |             |             |
| Ингибиторы АПФ                | 43 (100%)   | 41 (100%)   |
| Диуретики                     | 40 (93%)    | 38 (92,7%)  |
| Верошпирон                    | 41 (95,3%)  | 40 (97,6%)  |
| Дигоксин                      | 15 (34,9%)  | 14 (34,15%) |

ставимы по возрасту, этиологии, продолжительности и ФК ХСН, ФВ ЛЖ и базисной терапии (табл. 1). Базисная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), верошпирон, диуретики, дигоксин.

Протокол исследования предусматривал 3 этапа наблюдения: периоды скрининга и рандомизации, титрования дозы и поддерживающей терапии. Длительность 2 последних периодов составила 24 нед. Карведилол назначали в начальной дозе 3,125 мг 2 раза в сутки. После оценки эффекта первой дозы проводилось ступенчатое титрование дозы: 12,5; 25 и 50 мг/сут каждые 2 нед при условии хорошей переносимости предыдущей дозы. Суточная доза карведилола у 11,6% пациентов составила 12,5 мг, у 46,5% - 25 мг и у 41,9% - 50 мг, средняя доза препарата - 34 мг. Метопролол применяли в начальной дозе 6,25 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы 25; 50 и 100 мг/сут. Доза метопролола у 7,3% пациентов составила 25 мг/сут; у 48,8% - 50 мг/сут и у 43,9% - 100 мг/сут; средняя доза препарата - 70,1 мг/сут. В динамике лечения учитывали баллы по шкале оценки клинического состояния больных (ШОКС), ФК ХСН, тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ), оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и уровень систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД).

Исследование внутрисердечной гемодинамики проведено методом эхокардиографии на аппарате HDI 5000 SONOST (ATL, USA) с оценкой линейных и объемных показателей, индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ, согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографистов. Анализировали структурно-геометрические параметры ремоделирования ЛЖ: индекс сферичности (ИС) в систолу и диастолу; относительную толщину стенки (ОТС); миокардиальный стресс (МС) в систолу [20].

Для оценки иммуновоспалительных реакций иссле-

довали содержание в эритроцитах первичных [21] и вторичных [22] продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), анализировали уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1β (ИЛ-1β), ИЛ-6, ФНО-α методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). Вазорегулирующую функцию эндотелия оценивали с помощью ультразвука высокого разрешения по эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией. О вазоконстрикторной и адгезивной функциях эндотелия судили по уровням эндотелина-1 (ЭТ-1) и молекулы межклеточной адгезии VCAM-1, которые определяли высокочувствительными методами иммуноферментного анализа. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе материала рассчитывали средние величины (М), их стандартные ошибки (m) и стандартные отклонения с доверительной вероятностью 95%. Достоверность различий средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Результаты считали достоверными при  $p > 0,05$ .

## Результаты

Длительное применение БАБ (в течение 24 нед) способствовало улучшению клинического состояния и физической работоспособности пациентов с ХСН. Согласно ШОКС, количество баллов в группе больных, получавших карведилол, снизилось в 2,5 раза, а на фоне метопролола - в 1,5 раза по сравнению с исходными данными (табл. 2). Дистанция 6-минутной ходьбы при длительном приеме карведилола увеличи-

лась на 44,2%, а при использовании метопролола – на 23,5% ( $p < 0,05$ ). На фоне длительного приема БАБ отмечено значимое снижение САД и ЧСС и тенденция к уменьшению ДАД.

Позитивное влияние БАБ на клиническое течение ХСН сопровождалось снижением ФК и улучшением функционального состояния ЛЖ. Наиболее существенные гемодинамические эффекты достигнуты при длительном применении карведилола: значимо уменьшились параметры конечного диастолического (КДОИ) и систолического объемов (КСОИ), индексированных к площади поверхности тела, и ИММ ЛЖ (14,4; 17,5; 13,4%;  $p < 0,05$ ). Одновременно у пациентов, получавших карведилол, отмечено повышение ФВ и снижение МС ЛЖ (19,5; 17,9%;  $p < 0,05$ ) и тенденция к сохранению более выгодной, эллипсоидной формы ЛЖ. У пациентов, получавших метопролол, зарегистрирована лишь тенденция к изменению показателей внутрисердечной гемодинамики.

Карведилол при длительном приеме не только вызывал благоприятные клинико-гемодинамические сдвиги, но и способствовал ингибированию исходной гиперэкспрессии цитокинов (табл. 3). Уровень ИЛ-1β снизился на 18,9%, ИЛ-6 – на 19,8%, а ФНО-α - на 22,2%, однако их значения не достигли контрольных величин. Через 24 нед приема карведилола отмечено выраженное подавление интенсивности ПОЛ со значимым уменьшением в эритроцитах больных первичных и вторичных продуктов липопероксидации (25,6; 17,5%;  $p < 0,05$ ). У пациентов, получавших метопролол, отмечена тенденция к снижению уровня маркеров воспаления и показателей ПОЛ ( $p > 0,05$ )

При оценке воздействия БАБ на дисфункцию эндо-

Таблица 2. Влияние БАБ на клиническое состояние больных и показатели ремоделирования миокарда у больных ИБС с ХСН (М±m)

| Показатель              | Карведилол (n=43) |              | Метопролол (n=41) |              |
|-------------------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                         | исходно           | через 24 нед | исходно           | через 24 нед |
| ШОКС                    | 8,3±0,84          | 3,3±0,68*    | 8,1±0,72          | 5,5±0,64*    |
| Результат ТШХ, м        | 248,4±20,15       | 358,2±16,17* | 255,2±16,73       | 315,2±21,13* |
| САД, мм рт.ст.          | 137,6±8,41        | 110,3±10,12* | 135,4±11,02       | 109,3±7,60*  |
| ДАД, мм рт.ст.          | 84,9±7,72         | 75,1±6,33    | 83,9±8,24         | 76,2±7,38    |
| ЧСС, уд/мин             | 92,8±6,42         | 73,6±5,80*   | 94,3±7,12         | 74,2±6,41*   |
| КДОИ, мл/м <sup>2</sup> | 90,1±4,46         | 77,2±3,35*   | 89,0±5,31         | 81,4±4,02    |
| КСОИ, мл/м <sup>2</sup> | 56,2±4,01         | 46,4±2,72*   | 55,7±4,62         | 49,6±3,84    |
| ИММ, г/м <sup>2</sup>   | 172,4±8,23        | 149,4±7,08*  | 170,9±9,18        | 160,1±8,36   |
| ФВ %                    | 36,3±3,33         | 43,4±2,66*   | 37,8±4,12         | 41,3±3,71    |
| ОТС                     | 0,35±0,02         | 0,38±0,03    | 0,35±0,02         | 0,36±0,03    |
| ИС                      | 0,72±0,02         | 0,70±0,02    | 0,71±0,02         | 0,70±0,02    |
| МС, дин/см <sup>2</sup> | 174,3±10,25       | 143,1±9,04*  | 173,6±10,46       | 162,2±8,02   |

\* Достоверность различий с исходными данными при  $p < 0,05$ .

Таблица 3. Влияние БАБ на уровень провоспалительных цитокинов и продуктов ПОЛ у больных ИБС с ХСН (М±m)

| Показатель                                   | Карведилол (n=43) |              | Метопролол (n=41) |              |
|----------------------------------------------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|
|                                              | исходно           | через 24 нед | исходно           | через 24 нед |
| ИЛ-1β, пг/ил                                 | 84,0±5,81         | 68,1±3,95*   | 79,0±4,51         | 71,0±3,85    |
| ИЛ-6, пг/мл                                  | 76,9±5,90         | 61,7±4,32*   | 80,1±6,01         | 73,4±5,24    |
| ФНО-α, пг/мл                                 | 62,7±3,99         | 48,8±2,2*    | 60,5±4,27         | 55,6±3,43    |
| Первичные продукты ПОЛ, D <sub>232</sub> /мл | 4,3±0,28          | 3,2±0,32*    | 4,2±0,33          | 3,8±0,29     |
| Вторичные продукты ПОЛ, отн.ед.флуор./мл     | 12,0±0,68         | 9,9±0,38*    | 11,9±0,55         | 10,8±0,49    |

\* Достоверность различий с исходными данными при p<0,05.

теля, исходно выявленную у больных ХСН, установлено, что карведилол более значимо, чем метопролол, влиял на функциональное состояние эндотелия больных ИБС, способствуя повышению ЭЗВД сосудов (30,9%; p<0,01) и снижению уровня ЭТ-1 (21,5%; p<0,05) (см. рисунок).

Карведилол оказывал существенное воздействие и на адгезивную функцию эндотелия, что характеризовалось уменьшением у больных экспрессии молекулы межклеточной адгезии VCAM на 24% (p<0,05).

Побочные эффекты БАБ [брадикардия (ЧСС < 50 в мин), гипотония (САД < 90 мм рт.ст.), усугубление признаков сердечной недостаточности, слабость и сонливость] отмечены у 4,6% пациентов, получавших карведилол, и 9,7% больных, получавших метопролол. В начале лечения у 2 больных, получавших метопролол, наблюдалось кратковременное усугубление ХСН, купированное дополнительным применением диуретиков и снижением дозы препарата. При брадикардии и гипотонии снижали темпы титрования и дозы БАБ до стабилизации состояния. Ощущения слабости и сонли-

вости были преходящими и не требовали изменения дозы БАБ. Ни в одном случае не потребовалось отмены БАБ.

## Обсуждение

Деадаптивное ремоделирование миокарда с увеличением объемов и ИММ ЛЖ, развивающееся на фоне нарушений сократительной функции, дилатации и сферификации ЛЖ, играет важную роль в формировании клинического течения и исхода ХСН, а длительное применение БАБ в сочетании с ИАПФ может замедлить процесс ремоделирования ЛЖ и способствовать его регрессу, улучшая прогноз и предотвращая прогрессирование заболевания [16-19]. В исследовании CAR-MEN установлено, что у пациентов с ХСН, получавших карведилол в комбинации с эналаприлом или в виде монотерапии, происходило обратное развитие ремоделирования ЛЖ [23].

В нашей работе длительное применение карведилола на фоне базисной терапии ХСН более существенно, чем метопролол тартрат, влияло на процессы

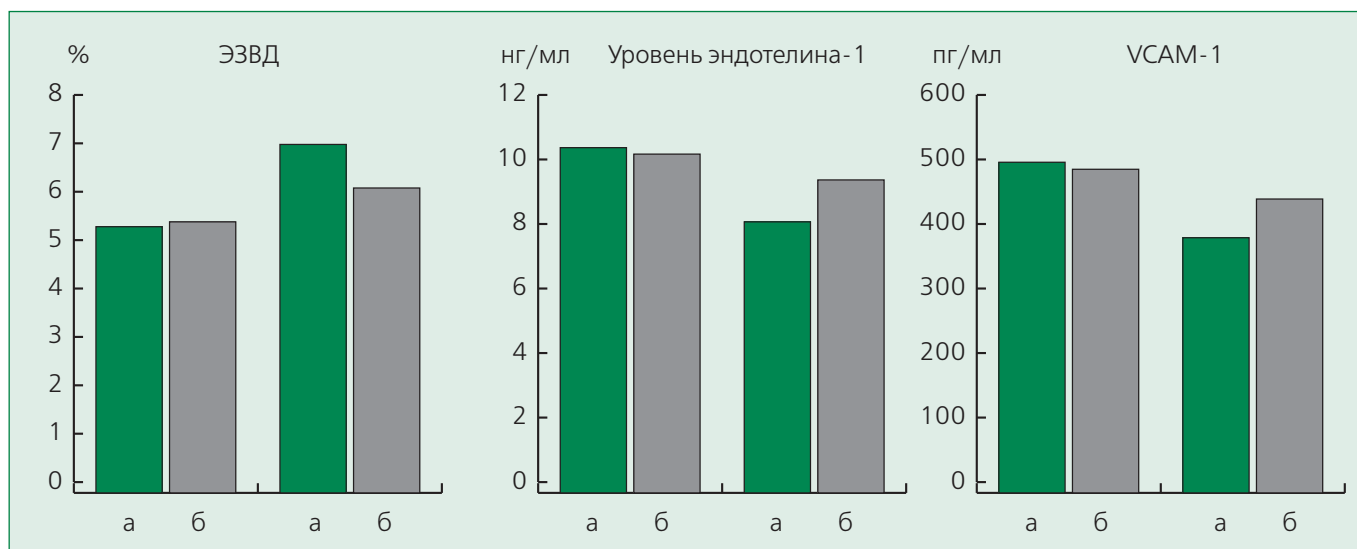


Рисунок. Влияние БАБ на функциональное состояние эндотелия у больных ИБС с ХСН (а – карведилол, б – метопролол).

дезадаптивного ремоделирования миокарда, способствуя значимому снижению КДОИ и КСОИ, ИММ ЛЖ, повышению ФВ и снижению МС ЛЖ. Полученные результаты соответствуют данным ряда клинических работ, в которых показано более значимое влияние карведилола на ФВ ЛЖ по сравнению с метопрололом [24], а также согласуются с данными экспериментальных исследований, в которых установлено, что карведилол превосходил метопролол в способности ограничивать постинфарктное ремоделирование ЛЖ за счет кардиопротективного действия на ишемизированный, но жизнеспособный миокард [25]. Следует полагать, что более выраженные кардиопротективные эффекты карведилола смогли обеспечить его преимущество в снижении смертности у больных ХСН по сравнению с метопрололом тартратом в исследовании COMET [19].

В литературе имеются сведения, что прогрессирование ХСН ассоциируется с активацией провоспалительных цитокинов и экспрессией молекул межклеточной адгезии, с повышенной генерацией свободных радикалов и инициацией оксидативного стресса, оказывающих кардиодепрессивное действие и индуцирующих процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда [8-14]. Ранее нами показано, что активация провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-6, сопровождающаяся ремоделированием ЛЖ, характерна для крупноочагового инфаркта миокарда, осложненного сердечной недостаточностью [26]. В данной работе установлено, что карведилол при длительном приеме, наряду с клинико-гемодинамическими эффектами, оказывал существенное влияние на экспрессию провоспалительных цитокинов ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6. Полученные результаты согласуются с данными литературы, указывающими на модулирующее воздействие карведилола на активацию цитокинов и течение ХСН [27].

При длительном использовании карведилола у больных ХСН отмечено выраженное ингибирование процессов ПОЛ со значимым уменьшением в эритроцитах его первичных и вторичных продуктов, а метопролол тартрат не влиял на интенсивность ПОЛ. Ранее [28] показано, что карведилол и его метаболиты являются эффективными антиоксидантами, способными выводить свободные радикалы из клеток, подавлять интенсивность ПОЛ, предупреждая активацию генов и факторов транскрипции, которые развиваются на фоне процессов ремоделирования миокарда. Способность препарата не только элиминировать свободные радикалы, но и подавлять высвобождение перекисей липидов связывают с наличием в его молекуле карбозольной группы [29]. Нами установлено, что карведилол при длительной терапии существенно влиял и на фун-

кциональное состояние эндотелия у больных ХСН, способствуя устранению дисбаланса между вазодилатирующими, вазоконстрикторными и адгезивными факторами эндотелия. Под воздействием карведилола у больных ХСН значимо повысилась ЭЗВД сосудов, снизился уровень мощного вазоконстриктора - ЭТ-1, а метопролол тартрат не изменял эти параметры. Полученные результаты согласуются с данными ряда работ, в одной из которых показано позитивное воздействие карведилола на ЭЗВД и диаметр плечевой артерии [30], а в другой, напротив, установлено отсутствие значимого влияния метопролола CR/XL на показатели ЭЗВД и маркеры повреждения эндотелия [31]. Нами впервые отмечено, что при длительной терапии карведилолом значимо снижается уровень молекулы межклеточной адгезии VCAM-1, синтезируемой сосудистым эндотелием, гиперэкспрессия которой зарегистрирована у больных ХСН исходно. Результаты исследования свидетельствуют о наличии у карведилола эндотелийпротективных свойств, которые могут быть реализованы при ХСН.

Таким образом, использование карведилола на фоне базисной терапии улучшает клиническое состояние больных ИБС с ХСН, повышает толерантность к физической нагрузке и замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования, ингибирует иммунораспалительные реакции и благоприятно влияет на функциональное состояние эндотелия. Полученные результаты, по-видимому, связаны с уникальными свойствами карведилола, осуществляющего всестороннюю блокаду α-, β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-адренорецепторов. Его преимущество объясняется и тем, что карведилол обладает дополнительными свойствами - антиоксидантной, антипролиферативной, антиапоптотической, противовоспалительной и эндотелийпротективной активностью [16,17, 27-29].

## **Заключение**

Длительное применение БАБ улучшает клиническое состояние и повышает физическую работоспособность пациентов с ХСН. Карведилол более значимо, чем метопролол тартрат, влияет на процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда, ингибирует экспрессию провоспалительных цитокинов и подавляет интенсивность ПОЛ. Под его воздействием повысилась ЭЗВД сосудов, снизился уровень ЭТ-1, VCAM-1. Карведилол при длительной терапии ХСН оказывает существенное гемодинамическое, противовоспалительное, антиоксидантное и эндотелийпротективное действие, которое более значимо, чем действие метопролола тартрата.

## Литература

1. Беленков Ю.Н. ИБС как основная причина сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2004;5(2):77-8.
2. Adams K.F.Jr, Dunlap S.H., Sueta C.A. et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. J Am Coll Cardiol 1996;28(7):1781-8.
3. Cleland J.G., Khand A., Clark A. The heart failure epidemic: exactly how big is it? Eur Heart J. 2001;22(8):623-6.
4. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Visioli O. The neuroendocrine and sympathetic nervous system in congestive heart failure. Eur Heart J. 1998;19 Suppl F:F45-51.
5. Patten RD, Udelson JE, Konstam MA. Ventricular remodeling and its prevention in the treatment of heart failure. Curr Opin Cardiol 1998;13(3):162-7.
6. Communal C., Singh K., Pimentel D.R., Colucci W.S. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathways. Circulation 1988;98(13):1329-34.
7. Mann D.L., Young J.B. Basic mechanisms in congestive heart failure. Recognizing the role of proinflammatory cytokines. Chest 1999;105(3):897-904.
8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000;40(7):48-61.
9. Oskarsson H.J., Heistad D.D. Oxidation stress produced by angiotensin too. Implications for hypertension and vascular injury. Circulation 1997;95(3):557-9.
10. Torre-Amione G., Karadia S., Lee J. et al. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. Circulation 1995;92(6):1487-93.
11. Kaul N., Siveski-Iliskovic N., Hill M. et al. Free radicals and the heart. J Pharmacol Toxicol Methods 1993;30(2):55-67.
12. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997;20(11 Suppl 2):II-11-7.
13. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д.А. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология 1999;39(3):66-73.
14. Васюк Ю.А., Дударенко О.П., Ющук Е.Н. и др. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода к лечению декомпенсированных больных. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2006;4(4):63-70.
15. Cannon R.O. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. Clin Chem 1998;44:1809-19.
16. Packer M., Coats A. J., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe heart failure. N Eng J Med 2001;344(22):1651-8.
17. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet 2001;357:1385-90.
18. 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.
19. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol in clinical outcomes in patients with chronic heart failure. Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET) randomized controlled trial. Lancet 2003;362:7-13.
20. Васюк Ю.А., Козина А.А., Ющук Е.Н. и др. Особенности диастолической функции и ремоделирования левого желудочка у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Сердечная недостаточность 2003;4(4):190-2.
21. Bolland J.L., Koch H.P. The course of an oxidation reaction in polyisoprenes and allied compounds. IX. The primary thermal oxidation products of ethyl linoleate. J Chem Soc 1945;112:444-5.
22. Bidlack W.R., Tappel A.L. Fluorescent products of phospholipids during lipid peroxidation. Lipids 1973;8(4):203-7.
23. Coletta A.P., Louis A.A., Clark A.L. et al. Clinical trials update from the European Society of Cardiology: CARMEN, EARTH, OPTIMAAL, ACE, TEN-HMS, MAGIC, SOLVD-X and PATH-CHF II. Eur J Heart Fail 2002;4(5):661-6.
24. Packer M., Antonopoulos G.V., Berlin J.A. et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: results of a meta-analysis. Am Heart J. 2001;141(6):899-907.
25. Yaoita H., Sakabe A., Maehara K., Maruyama Y. Different effects of carvedilol, metoprolol and propranolol on left ventricular remodeling after coronary stenosis or after permanent coronary occlusion in rats. Circulation 2002;105:975-980.
26. Закирова А.Н., Мухаметрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. Сердечная недостаточность 2005;6(4):14-6.
27. Тепляков А.Т., Дибиров М.М., Болотская Л.А. и др. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. Кардиология 2004;44(9):50-7.
28. Ferrari R., Agnoletti L., Comini L. et al. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. Eur Heart J 1998;19 Suppl B:B2-11.
29. Dandona P., Karne R., Chanim H. et al. Carvedilol inhibits reactive oxygen species generation by leukocytes and oxidative damage to amino acids. Circulation 2000;101(2):122-4.
30. Алмазов В.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г. и др. Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: клинические и метаболические эффекты. Сердечная недостаточность 2001;2(2):68-70.
31. Ситникова М.Ю., Хмельницкая К.А., Иванов С.Г. и др. Влияние терапии метопрололом – CR/XL на состояние эндотелия, некоторые показатели атеросклероза и системы гемостаза у пациентов хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность 2002;4(14):169-71.

# ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОРРЕКТОРОВ МЕТАБОЛИЗМА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ КРОВООБРАЩЕНИЯ

И.В. Сергиенко, М.Е. Бугрий, Т.В. Балахонова, Г.А. Ткачёв, В.Б. Сергиенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

## Возможность использования корректоров метаболизма в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью кровообращения

И.В. Сергиенко, М.Е. Бугрий, Т.В. Балахонова, Г.А. Ткачёв, В.Б. Сергиенко

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Москва

**Цель.** Оценить влияние терапии милдронатом на внутрисердечную гемодинамику и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** В исследование включено 60 больных с ИБС и ХСН I-III функционального класса по NYHA. 30 больных в дополнение к основной терапии получали милдронат в дозе 1000 мг/сут в течение 3 мес. Оценивали параметры внутрисердечной гемодинамики методом 4-мерной равновесной вентрикулографии. Дополнительно изучили влияние терапии милдронатом на функцию эндотелия по изменению поток-зависимой вазодилатации (ПЗВАД).

**Результаты.** Терапия милдронатом привела к увеличению фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) и к увеличению временных параметров систолы и диастолы ЛЖ: пикового времени заполнения ЛЖ и пикового времени изгнания крови из ЛЖ.

**Заключение.** Использование милдроната у больных ХСН оказывает положительное влияние на функцию сердца.

**Ключевые слова:** корректоры метаболизма, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, внутрисердечная гемодинамика

РФК 2007;4:25-31

## The possibility of usage of metabolic correction therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure

I.V. Sergienko, M.E. Bugriy, T.V. Balahonova, G.A. Tkachev, V.B. Sergienko

Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Moscow

**Aim.** To estimate an effect of metabolic corrector mildronate on cardiac hemodynamics and endothelium function in patients with ischemic heart disease (IHD) and heart failure (HF)

**Material and methods.** 60 patients with IHD and HF of I-III functional class according to NYHA were included into the study. 30 patients of the main group received mildronate at a daily dose of 1000 mg during 3 months additionally to standard therapy. Patients of the control group took standard therapy only. Cardiac function was estimated by 4D Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography. The endothelium function was measured as endothelium dependent vasodilation.

**Results.** During 3 months mildronate therapy resulted in increase of left ventricular (LV) ejection fraction, peak filling and peak ejecting rate of LV.

**Conclusion.** Metabolic corrector mildronate has positive effect on cardiac function in patients with IHD and CHF.

**Key words:** metabolic corrector, ischemic heart disease, heart failure, cardiac hemodynamics

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4: 25-31**

## Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает первое место среди причин смертности в России. Большинство пациентов с ИБС перенесли один или несколько инфарктов миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН). Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что в 2002 г. в России 8,1 млн человек страдали ХСН. Следует отметить, что более 3-х млн из них имели III-IV функциональный класс (ФК) заболевания [1], т.е. практически терминальную ХСН. По данным крупного исследования ЭПОХА, в 2003 г. каждый второй пациент с ХСН был госпитализирован в стационар в связи с декомпенсацией [1,2].

Почти у 70% больных явления недостаточности кровообращения связаны с наличием ИБС [1]. Смертность больных с клинически выраженной ХСН в течение года

достигает 26-29 % - ежегодно в России умирает от 880 до 986 тысяч больных ХСН [3].

В национальных рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН от 2007 г. к основным средствам лечения ХСН (степень доказанности А) относят ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, диуретики, сердечные гликозиды. Также используют антагонисты рецепторов ангиотензина II, причём не только при непереносимости ингибиторов АПФ, но и в сочетании с ними. К дополнительным средствам (степень доказанности В) относят статины и непрямые антикоагулянты. К вспомогательным средствам (степень доказанности С) относят периферические вазодилататоры, дигидропиридины, некоторые

антиаритмические препараты, аспирин, негликозидные инотропные стимуляторы [4].

В настоящее время в комплексной терапии ХСН начинают использовать корректоры метаболизма или цитопротекторы, хотя достаточных убедительных данных по их эффективности нет. Достоверно известно только, что при назначении этих препаратов течение ХСН не ухудшается. Имеются отдельные исследования, доказывающие эффективность цитопротекторов у данной категории больных [4].

Теоретическим обоснованием работы послужил тот факт, что в условиях ишемии изменяется метаболизм миокарда: недостаток кислорода ведёт к накоплению свободных жирных кислот, ацилкарнитина и ацил-коэнзима А в митохондриях [5]. Это приводит к нарушению транспортной функции мембраны – частичному блокированию  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулула (кальциевый насос),  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы сарколеммы ( $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  насосы) и аденин-нуклеотид-транслоказы (АТФ-насос) [6] и, следовательно, к снижению сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ). Использование милдроната, который является частичным структурным аналогом  $\gamma$ -бутиробетаина (ГББ, предшественника синтеза карнитина) ведёт к увеличению количества ГББ и уменьшению количества карнитина. Соответственно, происходит увеличение концентрации NO (его синтез индуцируется ГББ) и снижается уровень жирных кислот в митохондриях (снижение количества карнитина препятствует переносу жирных кислот через мембрану митохондрий). Увеличение концентрации NO положительно влияет на функцию эндотелия.

Ранее мы продемонстрировали положительное влияние терапии милдронатом на кровоснабжение миокарда ЛЖ у больных ИБС (рис. 1, см. цветное фото на вклейке) [7].

При количественной обработке результатов было вы-

явлено достоверное снижение глубины дефекта перфузии (рис. 2).

Нами проводится исследование по влиянию терапии метаболическими корректорами на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ИБС. Начальные данные этой работы уже опубликованы [8]. Было показано, что терапия милдронатом приводит к снижению холестерина липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка.

Цель работы – определить, какой эффект оказывает терапия милдронатом на параметры центральной гемодинамики и функцию эндотелия у больных ИБС и ХСН.

## Материал и методы

В проспективное одноцентровое открытое контролируемое исследование включено 60 пациентов (52 мужчины и 8 женщин, средний возраст  $60 \pm 7,8$  лет) с ИБС и перенесённым инфарктом миокарда, наличием НК I-III ФК по NYHA. Пациенты были разделены на две группы: основную ( $n=30$ ) и группу сравнения ( $n=30$ ).

Больные основной группы на фоне подобранной в соответствии с Национальными Рекомендациями ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН терапии получали дополнительно милдронат в капсулах в дозе 1000 мг в сутки (500 мг утром и 500 мг вечером до 18 часов). Больные группы сравнения продолжали приём подобранной терапии. Период терапии в основной группе и наблюдения в группе сравнения составил 3 мес.

В обеих группах не выявлено различий и в индексе массы тела: в основной группе он составил в среднем  $27,1 \pm 5,4$  кг/м<sup>2</sup>, в контрольной –  $29,3 \pm 4,8$  кг/м<sup>2</sup>.

Обе группы были также сопоставимы по числу и частоте встречаемости факторов риска. У 14 (47%) пациентов из группы сравнения и у 16 (53%) из основной группы имела артериальная гипертония; 6 (20%) человек из группы сравнения и 8 (27%) чело-

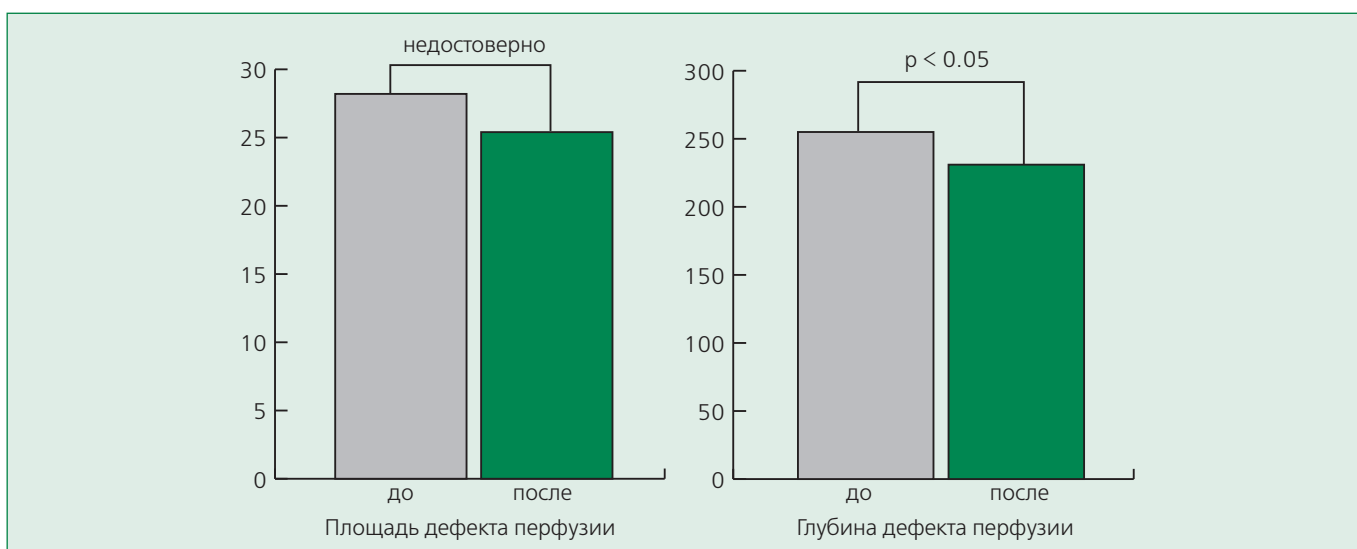


Рис. 2. Динамика площади и глубины дефекта перфузии у больных ИБС на фоне терапии милдронатом

век из основной группы курили; гиперлипидемия выявлена у 23 (77 %) больных группы контроля и 25 (83 %) основной группы. По результатам коронарной ангиографии у больных имелось поражение от 1-й до 6-ти коронарных артерий, в среднем  $2,1 \pm 1,2$  коронарных артерий.

Группы были сопоставимы и по получаемой стандартной терапии. По поводу основного заболевания все 60 больных получали аспирин, статины, ингибиторы АПФ и диуретики, 26 (87 %) (основная группа) и 28 (93 %) (группа сравнения) пациентов получали  $\beta$ -блокаторы, по 8 (26 %) человек в каждой группе принимали нитраты. Сердечные гликозиды и другие препараты с положительным ионотропным действием не использовались. Не допускалась смена основной терапии, за исключением приёма короткодействующих нитратов.

Все больные основной группы и группы сравнения ранее проходили инвазивное лечение (12 больных основной группы и 13 группы сравнения – операцию коронарного шунтирования, 18 основной группы и 17 группы сравнения – транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику).

Критериями исключения были острый инфаркт миокарда (менее чем за 6 мес до включения в исследование), нестабильная стенокардия, приём милдроната или триметазидина менее чем за 6 мес до включения, операция коронарного шунтирования или коронарной ангиопластики менее чем за 6 мес до включения, гемодинамически значимые пороки сердца, постоянная форма фибрилляции предсердий, нарушения ритма сердца 4-5 классов по Лауну.

Методами контроля служили общеклиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭХО КГ), четырёхмерная равновесная радионуклидная вентрикулография миокарда левого и правого желудочков (4D РВГ), оценка потокзависимой вазодилатации (ПЗВД), определение уровня  $\text{NO}_3$  в крови.

Эхокардиография. Методом ЭХО КГ оценивались фракция выброса (ФВ) ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ (КДР ЛЖ), конечный систолический размер ЛЖ (КСР ЛЖ), размер левого предсердия (ЛП), размер аорты (АО). ФВ ЛЖ определялась по методу Симпсона.

4D РВГ. Исследование выполнялось с использованием меченных  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пирофосфатом эритроцитов. Проводилась запись 64-х проекций с вращением детекторов на  $180^\circ$ . Детекторы располагались под углом  $90^\circ$  друг к другу. Использовался энергетический коллиматор высокого разрешения. Проводилась запись 40 нормальных сердечных циклов для каждой проекции. При ЭКГ синхронизации каждый сердечный цикл разбивался на 16 кадров. Оцениваемыми параметрами были ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, а также пиковая скорость изгнания (peak ejecting rate - PER) и пиковая скорость наполнения (peak filling rate - PFR) ЛЖ и ПЖ, сред-

нее время наполнения ЛЖ и ПЖ (mean filling rate – MFR/3), пиковая скорость наполнения по 2-му пику (peak filling rate 2 – PFR/2).

ПЗВД. В режиме двухмерного сканирования фиксировались изменения в диаметре плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови (потокзависимая реакция). Плечевая артерия сканировалась в продольном сечении на 5 см выше локтевого сгиба; изображение фиксировалось последовательно в покое и в течение реактивной гиперемии. Для каждого из пациентов рассчитывалась потокзависимая вазодилатация как характеристика потокзависимого ответа, равная отношению диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое. Эти изменения представлены в процентах от исходного диаметра.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программ Excel и Medcalc с использованием критериев t Стьюдента и Вилкоксона, точного теста Фишера для качественных показателей.

## Результаты

Не отмечено побочных явлений при приёме милдроната. Не было выявлено достоверных изменений в общем и биохимическом анализах крови, отсутствовали значимые изменения ЭКГ.

Результаты ЭХО КГ до и после окончания исследования у больных обеих групп приведены в табл. 1.

Достоверных изменений размеров камер сердца в группе сравнения и основной группе исходно и через 3 мес выявлено не было.

Наличие зон нарушенной сократимости миокарда ЛЖ отмечено у всех пациентов. У 22-х больных основной группы имелся гипокинез, у 2-х - акинез, у 4-х – сочетание зон гипокинеза и зон акинеза, у 2-х – сочетание зон гипокинеза и дискинеза. В группе сравнения гипокинез выявлен у 25-ти больных, акинез и гипокинез - у 4-х, гипокинез и дискинез - у 1-го. Через 3 мес терапии милдронатом (основная группа) или наблюдения (группа сравнения) зоны нарушенной сократимости миокарда ЛЖ и их локализация не изменились.

За 3 мес у больных группы контроля по данным 4D РВГ не выявлено достоверных изменений объёмов желудочков сердца, ФВ ПЖ и ЛЖ, а также временных параметров систолы и диастолы ЛЖ. Полученные данные представлены в табл. 2.

В табл. 3 приведены данные о динамике объёмов ЛЖ и ПЖ, ФВ и временных параметров у больных основной группы.

Отмечено достоверное увеличение ФВ ЛЖ (рис. 3, см. цветное фото на вклейке), PER ЛЖ и PFR ЛЖ (рис. 4), достоверно уменьшился КСО ЛЖ.

По данным доплеровского исследования ПЗВД, нарушение функции эндотелия исходно выявлено у 9

Таблица 1. Данные ЭХО КГ у больных основной группы и группы сравнения исходно и после 3-месячной терапии милдронатом или 3-месячного наблюдения

| Показатель  | Основная группа |             | Группа сравнения |             |
|-------------|-----------------|-------------|------------------|-------------|
|             | Исходно         | Через 3 мес | Исходно          | Через 3 мес |
| АО (см)     | 3,45±0,32       | 3,53±0,34   | 3,4±0,74         | 3,32±1,6    |
| ЛП (см)     | 3,7±0,44        | 3,62±0,41   | 3,5±1,1          | 3,44±1,2    |
| КДР ЛЖ (см) | 6,0±0,37        | 5,83±0,27   | 5,9±0,54         | 6,0±1,15    |
| КСР ЛЖ (см) | 4,1±0,47        | 4,2±0,67    | 4,2±0,7          | 4,4±1,2     |
| ФВ ЛЖ (см)  | 43,8±5,3        | 44,0±5,84   | 41,7±4,1         | 43,7±6,2    |

Таблица 2. Показатели центральной гемодинамики у больных группы сравнения

| Показатель       | Исходно    | Через 3 месяца |
|------------------|------------|----------------|
| КДО ЛЖ (мл)      | 151,2±34,1 | 167,4±68,3     |
| КСО ЛЖ (мл)      | 97,3±24,1  | 95,8±31,2      |
| ФВ ЛЖ (%)        | 43,6±19,3  | 47,9±23,6      |
| КДО ПЖ (мл)      | 125,8±43,7 | 142,6±43,2     |
| КСО ПЖ (мл)      | 79,2±31,0  | 78,4,3±31,2    |
| ФВ ПЖ (%)        | 38,4±19,2  | 39,8±22,0      |
| PER ЛЖ (КДО/с)   | -2,1±1,2   | -2,3±1,3       |
| PFR ЛЖ (КДО/с)   | 1,7±0,4    | 1,9±0,8        |
| PFR/2 ЛЖ (КДО/с) | 0,9±0,4    | 1,0±0,9        |
| MFR/3 ЛЖ (КДО/с) | 1,5±0,7    | 1,6±0,7        |

Таблица 3. Динамика показателей центральной гемодинамики в основной группе

| Показатель       | Исходно    | Через 3 мес | p     |
|------------------|------------|-------------|-------|
| КДО ЛЖ (мл)      | 153,4±53,7 | 162,4±63,7  | >0,05 |
| КСО ЛЖ (мл)      | 101,2±55,1 | 89,9±39,5   | <0,05 |
| ФВ ЛЖ (%)        | 37,9±20,1  | 45,8±15,4   | <0,01 |
| КДО ПЖ (мл)      | 128,6±26,4 | 145,6±41,2  | >0,05 |
| КСО ПЖ (мл)      | 77,2±24,7  | 82,1±37,9   | >0,05 |
| ФВ ПЖ (%)        | 40,9±11,8  | 44,1±17,2   | >0,05 |
| PER ЛЖ (КДО/с)   | -1,9±1,0   | -2,5±1,1    | <0,01 |
| PFR ЛЖ (КДО/с)   | 1,6±0,7    | 2,09±0,5    | <0,05 |
| PFR/2 ЛЖ (КДО/с) | 1,2±0,5    | 1,2±0,3     | >0,05 |
| MFR/3 ЛЖ (КДО/с) | 1,3±0,6    | 1,3±0,8     | >0,05 |

(30%) больных основной группы и у 7 (23%) группы сравнения. В основной группе, в среднем, до начала терапии процент потокзависимой вазодилатации составил  $5,01 \pm 1,74\%$ . После проведения терапии отмечена лишь тенденция к увеличению данного показателя;  $5,31 \pm 2,38\%$  ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения ПЗВД

составила  $4,87 \pm 2,51\%$  исходно и  $4,73 \pm 2,16\%$  через 3 мес ( $p > 0,05$ ).

На фоне терапии милдронатом достоверно повысился уровень  $\text{NO}_3$  в сыворотке крови (рис. 5).  $\text{NO}_3$  является метаболитом  $\text{NO}$ , концентрацию которого в крови определить трудно из-за быстрого превращения в

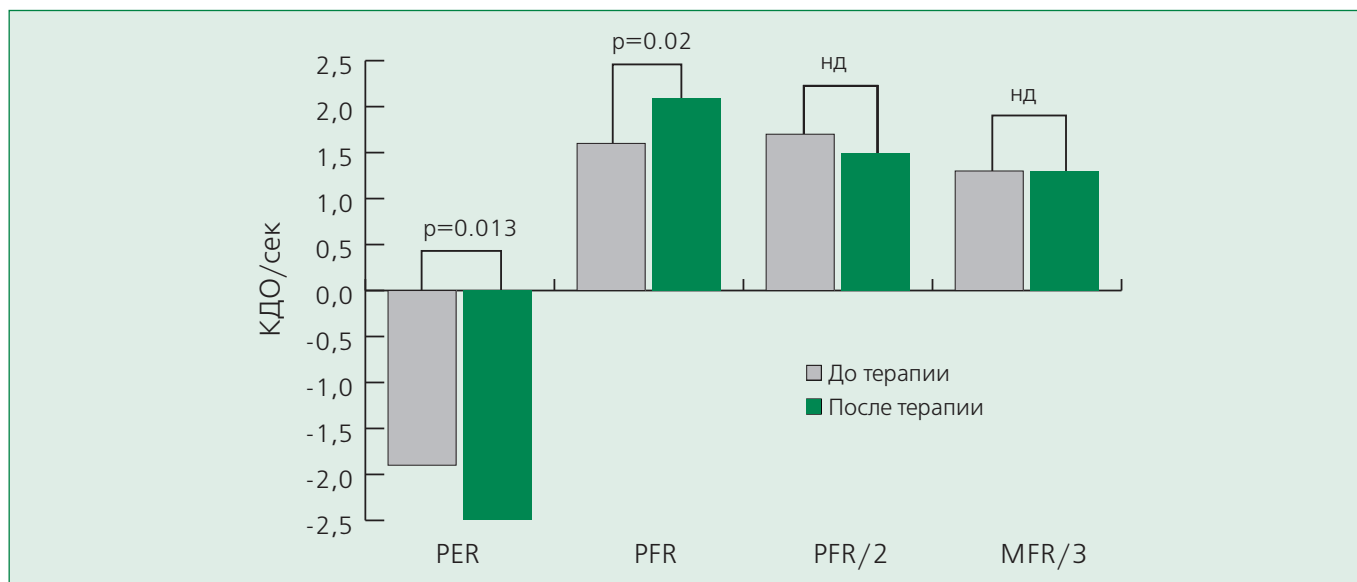


Рис. 4. Влияние терапии милдронатом на временные параметры центральной гемодинамики

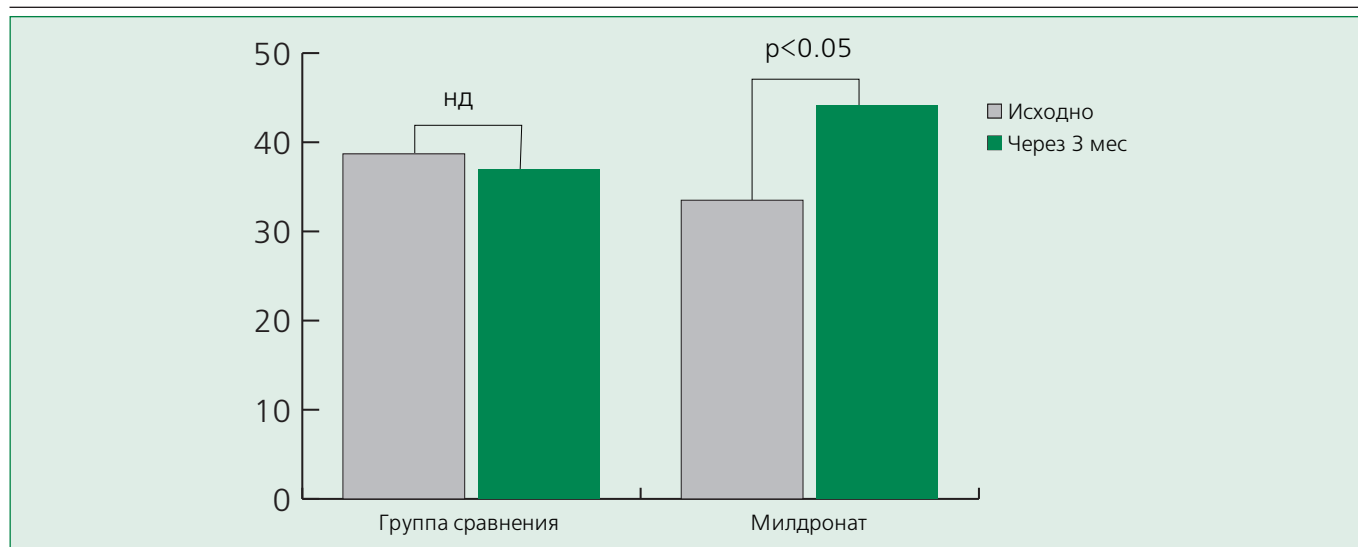


Рис. 5. Возрастание уровня NO<sub>3</sub> в крови на фоне терапии милдронатом

NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>. Исходно уровень NO<sub>3</sub> составил  $33,5 \pm 10,0$  мкМ/л, на фоне терапии –  $44,1 \pm 32,3$  мкМ/л ( $p < 0,05$ ). Уровень NO<sub>3</sub> в группе сравнения значимо не изменился –  $38,7 \pm 11,2$  мкМ/л и  $36,9 \pm 24,7$  мкМ/л ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, терапия милдронатом в течение 3 мес у больных ИБС и НК привела к достоверному увеличению ФВ ЛЖ и оказала положительное влияние на некоторые временные параметры систолы и диастолы ЛЖ. Отмечена тенденция к улучшению функции эндотелия и увеличение уровня оксида азота на фоне терапии милдронатом.

## Обсуждение

Использование корректоров метаболизма в схемах лечения пациентов с ХСН началось в 90-х годах [9]. Положительное влияние милдроната на сократимость миокарда ЛЖ продемонстрировано в контролируемом параллельном двойном слепом рандомизированном исследовании. В исследуемую группу было включено 117 пациентов в возрасте 30–80 лет с ХСН I–III ФК, вызванной ИБС. Об эффективности терапии судили по улучшению показателей сократимости миокарда ЛЖ. Динамику сократимости миокарда оценивали по наличию изменений систолической и диастолической функций ЛЖ. Для описания диастолической функции ЛЖ использовали следующие параметры: время изоволюмического расслабления, линейную скорость потока раннего наполнения диастолического ЛЖ, линейную скорость потока позднего диастолического наполнения ЛЖ. Были выявлены увеличение фракции выброса ЛЖ и улучшение временных показателей систолы и диастолы ЛЖ [10].

Терапия милдронатом приводит к улучшению качества жизни у больных ХСН II–IV ФК. Улучшение качества жизни отмечено через 30 дней после приёма милдроната в дозе 1 г. в сутки [11]. Эти данные подтверж-

даются результатами многоцентрового двойного слепого плацебо - контролируемого исследования. В исследование были включены 120 больных с НК II ФК. Во всех случаях причиной развития ХСН была ИБС. Критериями оценки являлись клиническая картина, центральная гемодинамика. Выполнялся 6-минутный тест с ходьбой для определения толерантности к физической нагрузке. На фоне 6-недельного лечения милдронатом увеличилась сократимость миокарда ЛЖ и повысилась толерантность к физической нагрузке. У 78% больных снизился ФК ХСН [12].

Добавление другого метаболического корректора триметазидина к стандартной терапии у больных с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ сопровождается увеличением ФВ ЛЖ, улучшением показателей скорости раннего диастолического расслабления, времени изоволюмического расслабления и пиковой скорости кровотока в легочных венах [13]. Увеличение ФВ ЛЖ при добавлении корректоров метаболизма к стандартной терапии ХСН показано и в других работах. В ряде случаев авторы отмечали начало влияния корректоров метаболизма на ФВ через 12 мес лечения [14]. Следует отметить, что в подобных исследованиях ФВ оценивалась методом ЭХО КГ. Использование 4D РВГ позволяет выявлять более «тонкие» изменения и оценивать ряд параметров, недоступных для определения при ЭХО КГ. Описано положительное влияние корректоров метаболизма не только на систолическую, но и на диастолическую функцию ЛЖ [15]. Причиной ХСН в данных работах были коронарогенные заболевания.

Наша работа подтвердила, что милдронат положительно влияет на центральную гемодинамику у больных с коронарогенной ХСН. 4D РВГ, как наиболее точный метод оценки показателей центральной гемодинамики, позволила продемонстрировать, что добавление милдроната в дозе 1000 мг в сутки больным с ХСН

уже через 3 мес приводит к увеличению ФВ ЛЖ и возрастанию пикового времени заполнения ЛЖ, а также пикового времени изгнания крови из ЛЖ. Иными словами, милдронат оказывает положительное влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию ЛЖ.

В настоящее время доказано, что диастолическая дисфункция в ишемизированном миокарде развивается раньше систолической. Диастолическая дисфункция является следствием нарушения диссоциации актин-миозиновых комплексов, что ведет к изменению скоростных параметров наполнения желудочка, которые можно определить только методом равновесной вентрикулографии, основанной на анализе кривой «активность/время». Такие параметры, как максимальная скорость наполнения, скорость наполнения за первую треть диастолы, предсердный вклад в наполнение желудочка, позволяют судить о нарушении диастолической функции и вносят существенный вклад в уточнение диагноза, оценку эффективности лечения и прогноза [16].

С целью определения влияния милдроната на функцию эндотелия при лечении ХСН проведено обследование 105 больных ХСН I-III ФК [17]. Период наблюдения составил 30 дней. Функцию эндотелия сосудов оценивали по показателям доплерографии плечевой

артерии в пробе с реактивной гиперемией и по состоянию системы NO; исследовали стабильный пул метаболита окиси азота NO<sub>2</sub>. Исходно у больных ХСН отмечали признаки дисфункции эндотелия сосудов: уменьшение концентрации оксида азота в плазме крови и накопление его метаболита в эритроцитах, снижение эндотелийзависимой вазодилатации, склонность сосудов к спазму; у четверти больных – возникновение вазоконстрикторных реакций в пробе с реактивной гиперемией. Включение милдроната в базисную терапию ХСН приводило к нормализации NO-системы и восстановлению вазорегулирующей функции эндотелия сосудов [17].

## Закключение

Использование милдроната у больных ХСН оказывает положительное влияние на параметры центральной гемодинамики и улучшает временные параметры систолы и диастолы ЛЖ. Его применение может оказать позитивный эффект, когда исчерпаны возможности стандартной терапии. Оценка влияния терапии милдронатом на прогноз, качество жизни и смертность больных ХСН требует проведения продолжительных клинических исследований. Настоящая работа показывает, что милдронат может быть использован в клинической практике при лечении больных ИБС в сочетании с ХСН.

## Литература

- 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). Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5(1):4-7.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Eur Heart J. 2003;24(5):442-63.
- Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. От имени рабочей группы: исследование ЭПОХА-О-ХСН. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса. По результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность, 2006, №7 (4), стр 164-171
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность. 2007;8(1):4-41.
- Liu B, Clanachan AS, Schulz R, Lopaschuk GD. Cardiac efficiency is improved after ischemia by altering both the source and fate of protons. Circ Res 1996;79:940-8.
- Altarejos JY, Taniguchi M, Clanachan AS, Lopaschuk GD. Myocardial ischemia differentially regulates LKB1 and an alternate 5'-AMP-activated protein kinase. J Biol Chem 2005;280:183-90.
- Сергиенко И.В., Наумов В.Г. Малахов В.В. Антиангинальная и антиишемическая эффективность Милдроната в комплексном лечении у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. Кардиология 2005;(2):43-5.
- Сергиенко И.В., Кухарчук В.В., Габрусенко С.А. и др. Оценка влияния комбинированной терапии милдронатом на липидный спектр, факторы воспаления и функцию эндотелия у больных ишемической болезнью сердца. Рационал фармакотер кардиол 2007;(3):10-4.
- Brottier L, Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischemic cardiomyopathy. Eur Heart J 1990;11:207-12.
- Dzerve V, Matisone D., Kukulis I. et al. Mildronate improves peripheral circulation in patients with chronic heart failure: results of clinical trial (the first report). Seminars in Cardiology 2005;11(2):56-64.
- Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом. Тер арх 1999;(8):10-12.
- Карпов Р.С., Кошельская О.А., Врублевский А.В. и др. Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000;(6):32-6.
- Rosano G., Vitale C., Sposato B. et al. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. Cardiovasc Diabetol 2003;2:16.
- El Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiovasc Drugs 2005;5(4):271-8.
- Di Napoli P, Taccardi A.A., Barsotti A. Long-term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. Heart 2005;91:161-5.
- Scheiner J., Sinusas A., Wittry M.D. et al. Gated Equilibrium Radionuclide Ventriculography Society of nuclear medicine procedure guidelines manual. June 2002. Available from URL: [http://interactive.snm.org/docs/pg\\_ch01\\_0403.pdf](http://interactive.snm.org/docs/pg_ch01_0403.pdf)
- Гейченко В.П., Курята А.В., Мужиль О.В. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией и ее коррекция препаратом метаболического ряда милдронатом. Росс кардиол журн 2005;(4):68-72.

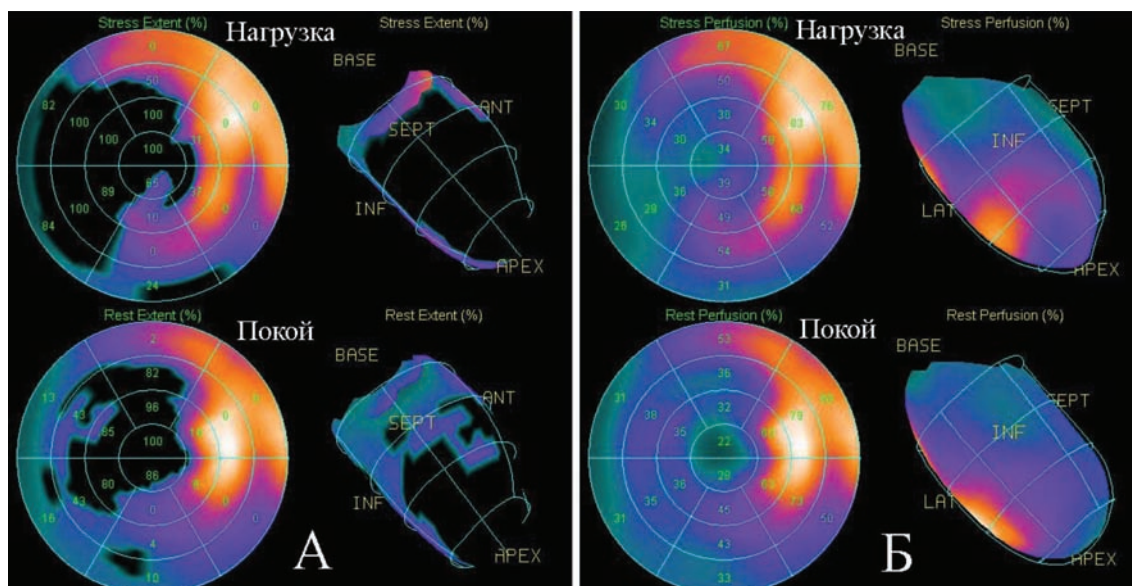


Рис. 1. Влияние терапии милдронатом на перфузию миокарда левого желудочка (слева - до терапии, справа - на фоне приема милдроната). На представленных изображениях в системе полярных координат, полученных при нагрузке и в покое, видно уменьшение дефекта перфузии ниже-боковой локализации.

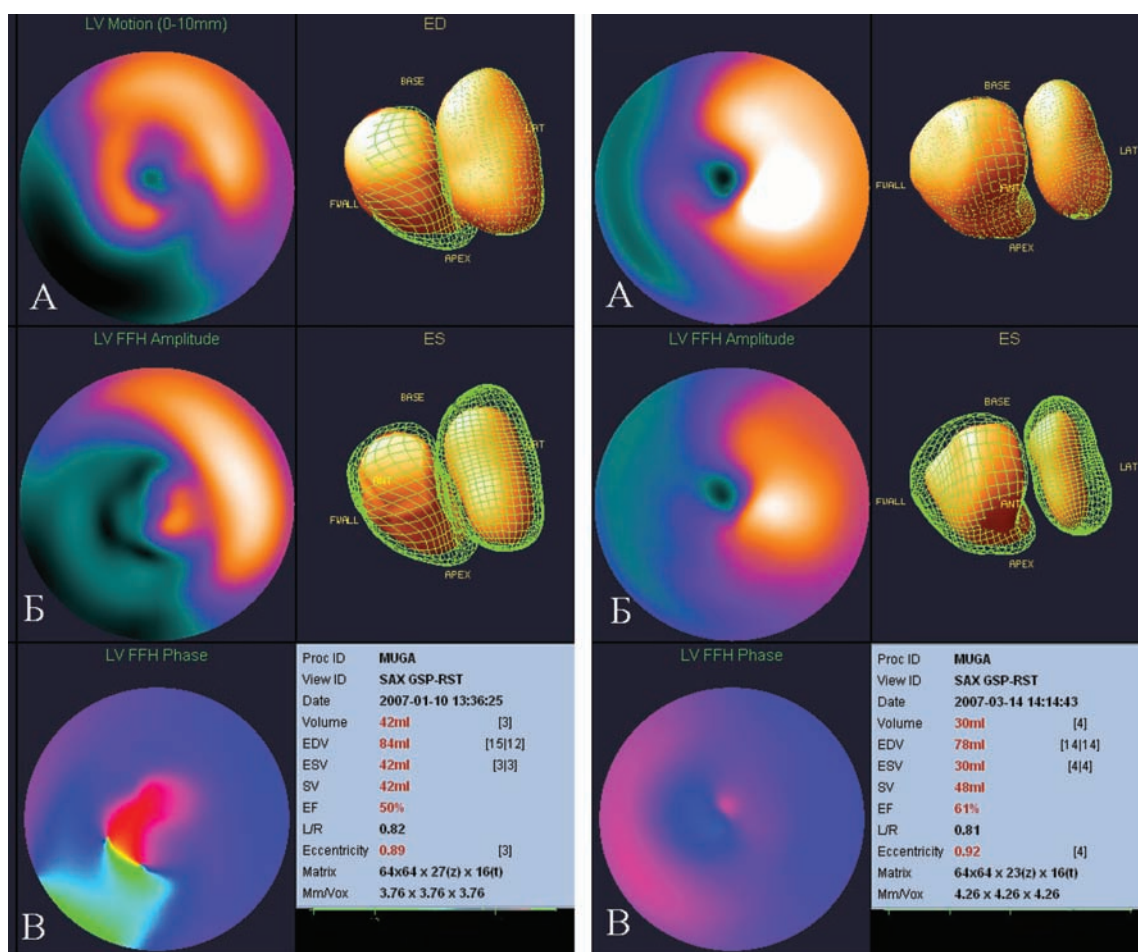


Рис. 3. Клинический пример. Данные 4D PBF.

Параметры центральной гемодинамики на фоне терапии милдронатом (слева – до терапии, справа – на фоне приёма милдроната).

А. Отображение локального движения стенок ЛЖ;

Б. Отображение амплитуды движения стенок ЛЖ;

В. Отображение синхронности сокращения отделов ЛЖ

# Тенокс®

амлодипин

таблетки по 5 мг и 10 мг



для  
ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ  
СПЕЦИАЛИСТОВ

**Показания:** Артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами). Стабильная и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала). **Способ применения и дозы:** Внутрь, начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг препарата один раз в сутки. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки. Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к амлодипину. **Упаковка:** 30 таблеток по 5 и 10 мг.



За дополнительной информацией обращайтесь к производителю.

Представительство в РФ: 123022, г. Москва, ул. 2-я Звенигородская, д.13, стр. 41, эт. 5  
Тел. (495) 739 66 00. Факс (495) 739 66 01. E-mail: info@krka.ru www.krka.ru



# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ, ФОЗИНОПРИЛОМ И МЕТОПРОЛОЛОМ

А.Л. Хохлов, М.И. Шуникова, А.Ю. Соснин, И.Н. Каграманян, Л.А. Лисенкова

Кафедра клинической фармакологии, Ярославская государственная медицинская академия

Клиническая больница №2, Ярославль

## Гемодинамические показатели у больных артериальной гипертонией на фоне терапии амлодипином, фозиноприлом и метопрололом

А.Л. Хохлов, М.И. Шуникова, А.Ю. Соснин, И.Н. Каграманян, Л.А. Лисенкова

Кафедра клинической фармакологии, Ярославская государственная медицинская академия, Клиническая больница №2, Ярославль

**Цель.** Оценить эффективность антигипертензивной терапии антагонистом кальция (амлодипин), ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (фозиноприл) и  $\beta$ -блокатором (метопролол) у больных артериальной гипертонией (АГ) с учетом влияния на центральную и периферическую гемодинамику.

**Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов с АГ I–II стадии, 1–2 степени. Пациенты были разделены на 3 группы. Больные 1-й группы получали амлодипин (Тенокс) в дозе 5–10 мг/сут, 2 – фозиноприл (Моноприл) 10–20 мг/сут, 3 – метопролол (Метокард) в дозе 50–200 мг/сут. При необходимости больным каждой группы добавляли диуретик. До начала и через 6 мес лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (АД), эхокардиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий и магистральных артерий головы, пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином.

**Результаты.** Амлодипин, фозиноприл и метопролол были равны по антигипертензивной эффективности. Амлодипин в большей степени снижал массу миокарда и улучшал диастолическую функцию левого желудочка по сравнению с фозиноприлом и метопрололом. Амлодипин и фозиноприл положительно влияли на сосудистое ремоделирование. Метопролол уменьшал утренний подъем АД и частоту сердечных сокращений, однако не влиял на вариабельность систолического АД.

**Заключение.** При равной антигипертензивной эффективности амлодипина, фозиноприла и метопролола их влияние на сердце и сосуды, показатели суточного ритма АД и гемодинамику различается.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, диастолическая дисфункция, вариабельность артериального давления, гемодинамика, эндотелиальная функция

**РФК 2007;4:33–38**

## Effects of amlodipine, fosinopril and metoprolol on hemodynamics in hypertensive patients

A.L. Hohlov, M.I. Shunikova, A.Yu. Sosnin, I.N. Kagramanyan, L.A. Lisenkova

Clinical Hospital №2, Yaroslavl

**Aim.** To assess an efficacy of antihypertensive therapy with calcium antagonist, angiotensin converting enzyme inhibitor and  $\beta$ -blocker in patients with arterial hypertension (AH) taking into account influence on central and peripheral hemodynamics.

**Material and methods.** 60 patients with AH of I–II stage, 1–2 grade were studied. They were split in 3 groups. Patients of the first group received amlodipine (Tenox), 5–10 mg/d, the second group – fosinopril (Monopril), 10–20 mg/d and the third group – metoprolol (Metocard), 50–200 mg/d. Diuretics were added when necessary. Ambulatory blood pressure (BP) monitoring, echocardiography, ultrasound investigation of brachiocephalic and main cerebral arteries, test on reactive hyperemia and nitroglycerine were conducted before and after 6 months of therapy.

**Results.** Amlodipine, fosinopril and metoprolol had similar antihypertensive effect. Amlodipine was more effective in comparison with fosinopril and metoprolol in reduction of left ventricular (LV) myocardial mass and improving of LV diastolic function. Amlodipine and fosinopril had positive effect on vascular remodeling. Metoprolol reduced in BP morning elevation and heart rate, but had no effect on systolic BP variability.

**Conclusion.** Amlodipine, fosinopril and metoprolol have similar antihypertensive effect but different influence on the heart, arteries, BP variability and hemodynamics.

**Key words:** arterial hypertension, diastolic function, blood pressure variability, hemodynamics, endothelial function

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:33–38**

## Введение

В структуре общей заболеваемости сердечно-сосудистая патология занимает 13,3%. Болезнями системы кровообращения страдает около 20% населения страны (19,4 тыс. на 100 тыс. населения) [3,16].

Артериальная гипертония (АГ) – распространенное заболевание, приводящее к развитию серьезных осложнений, в первую очередь инфаркта миокарда и мозгового инсульта. На первом этапе в профилактике этих осложнений наибольшее значение придавалось собственно снижению артериального давления (АД), так как установлена прямая линейная связь между снижением систолического АД (САД) и уменьшением заболеваемости и летальности от инсульта, коронарной болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний [4, 6]. В исследованиях STOP-Hypertension-2 [20]

и TOMHS [21] не было найдено различий в эффективности различных антигипертензивных препаратов в отношении клинических исходов АГ. Результаты более поздних исследований не столь однозначны. Так, исследование VALUE свидетельствовало о сопоставимой эффективности амлодипина и валсартана в отношении снижения риска инсульта, однако в группе больных, получавших амлодипин, снижение риска инсульта было отмечено раньше, вероятно, вследствие более раннего и выраженного снижения АД. В исследовании LIFE лозартан оказался более эффективным, чем атенолол, в предупреждении сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда [12].

Повышенное АД является самой частой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). В 4/5 всех случаев сердечная недостаточность

(СН) ассоциируется с АГ, и лишь у 2/3 больных – с ишемической болезнью сердца (ИБС). Более 55% больных с явной СН имеют практически нормальную сократимость миокарда (фракция выброса [ФВ] левого желудочка [ЛЖ] > 50%). В этом случае говорят о СН с сохраненной систолической функцией. Такая СН более чем в 90% случаев обусловлена диастолической дисфункцией [1, 25, 28]. Согласно Рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по СН (ОССН) по диагностике и лечению ХСН, для профилактики СН у больных АГ следует использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и их комбинацию; применение блокаторов кальциевых каналов считается менее предпочтительным. По данным мета-анализа, антагонисты кальция не уступают другим антигипертензивным средствам по влиянию на риск коронарной болезни сердца, основных сердечно-сосудистых исходов, смерти от сердечно-сосудистых и любых причин, но менее эффективны в профилактике СН [17]. Результаты исследований влияния длительно действующих блокаторов кальциевых каналов на риск развития СН неоднозначны. Так, амлодипин в исследовании PRAIS I и II и феллодипин в исследовании V-HeFT III не ухудшали прогноз больных ХСН [18, 27]. В исследовании ALLHAT прием амлодипина сопровождался повышением фатальной и нефатальной СН у всех пациентов с АГ [27]. Терапия нифедипином в форме гастроинтестинальной терапевтической системы (ГИТС) в исследовании ACTION у больных стабильной стенокардией привела к снижению риска СН на 29% по сравнению с плацебо [24]. Так как блокаторы кальциевых каналов относятся к числу средств первой линии в лечении АГ, особенно у больных группы высокого риска, их влияние на прогноз ХСН приобретает принципиальное значение.

Патологические изменения в сердечно-сосудистой системе и нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения при артериальной гипертензии зависят от состояния системной гемодинамики [15].

Цель исследования – комплексная сравнительная оценка эффективности антигипертензивной терапии антагонистом кальция (амлодипином), иАПФ (фозиноприлом) и бета-блокатором (метопрололом) у больных артериальной гипертензией с учетом показателей центральной и периферической гемодинамики.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст  $52,5 \pm 7,4$  года) с АГ I-II степени, индексом массы тела (ИМТ)  $31,59 \pm 4,75$  кг/м<sup>2</sup>. Средняя длительность артериальной гипертензии составляла 9,7 лет (от 1 до 33 лет). Ди-

агноз артериальной гипертензии был установлен на основании общеклинических методов. Критериями исключения из исследования были непереносимость исследуемых препаратов, ХСН II и более ФК по NYHA, инфаркт миокарда в анамнезе, нарушение мозгового кровообращения (менее чем за 6 мес до включения в исследование), симптоматическая АГ, выраженная почечная недостаточность, декомпенсация функции щитовидной железы и любые нарушения ритма сердца, требующие медикаментозной терапии, АВ блокада II и III степени, брадикардия (50 и менее уд/мин), синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла.

Больные были рандомизированы на три группы по 20 человек в каждой. Пациенты разных групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, среднему уровню АД (табл. 1 и 2). Больные 1-й группы получали в качестве гипотензивной терапии амлодипин (тенокс, KRKA, Словения) в дозе 5-10 мг/сут, 2-й – фозиноприл (моноприл Bristol-Myers Squibb, Италия) 10-20 мг/сут, 3-й – метопролол (метокард, Polpharma, Польша) в дозе 50-200 мг/сут. При необходимости больным каждой группы добавляли диуретик (гипотиазид 12,5-25 мг/сут или индапамид 2,5 мг/сут).

Включение в исследование проводилось после предварительного «отмывочного» периода, равного 5 периодам полувыведения ранее получаемых гипотензивных препаратов. Обследование проводилось при скрининге и через 6 мес. Гемодинамические показатели оценивали с помощью дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов, магистральных артерий головы и шеи, сосудов почек, эхокардиографии на аппарате «Vivid-3 Expert» (General Electric). Сократительную способность миокарда левого желудочка анализировали путем измерения ФВ ЛЖ с помощью двумерной ЭХО-КГ (модифицированный метод Симпсона). Диастолическую функцию левого желудочка сердца оценивали по трансмитральному диастолическому потоку и кровотоку по легочным венам. Суточное мониторирование АД проводилось на аппарате BPLab (Россия). Интервалы измерения АД в период бодрствования со-

Таблица 1. Характеристика больных

| Показатель                    | 1 группа            | 2 группа          | 3 группа             |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------|
| Возраст, лет                  | 53,1±9,4            | 51±6,5            | 53,6±5,3             |
| Пол: женщины                  | 15 (75%)            | 14 (70%)          | 19 (95%)             |
| мужчины, n (%)                | 5(25%)              | 6 (30%)           | 1(5%)                |
| Длительность заболевания, лет | 9,2<br>(от 1 до 33) | 8<br>(от 1 до 20) | 10,6<br>(от 2 до 30) |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>        | 31,3±5,1            | 30,8±4,6          | 34,0±4,6             |
| Сахарный диабет, n (%)        | 2 (10%)             | 2 (10%)           | 0 (0%)               |
| Узловой зоб, n (%)            | 5 (25%)             | 5 (25%)           | 5 (25%)              |

Таблица 2. Динамика показателей АД в результате лечения (сокращения в тексте)

| Показатель                          |             | амлодипин         |          |        | фозиноприл        |          |        | метопролол        |          |        |
|-------------------------------------|-------------|-------------------|----------|--------|-------------------|----------|--------|-------------------|----------|--------|
|                                     |             | среднее           | $\Delta$ | p      | среднее           | $\Delta$ | p      | среднее           | $\Delta$ | p      |
| САД день, мм рт. ст.                | до лечения  | 145,5 $\pm$ 12,22 | -6,4%    | 0,0003 | 143,5 $\pm$ 9,53  | -7,4%    | 0,0002 | 147,1 $\pm$ 10,54 | -6,7%    | 0,002  |
|                                     | через 6 мес | 136,2 $\pm$ 10,28 |          |        | 133,0 $\pm$ 9,08  |          |        | 137,3 $\pm$ 6,77  |          |        |
| ДАД день, мм рт. ст.                | до лечения  | 90,9 $\pm$ 5,55   | -4,7%    | 0,006  | 90,4 $\pm$ 6,84   | -8,4%    | 0,001  | 89,8 $\pm$ 5,23   | -5,1%    | 0,0009 |
|                                     | через 6 мес | 86,6 $\pm$ 6,82   |          |        | 82,3 $\pm$ 5,75   |          |        | 85,2 $\pm$ 5,76   |          |        |
| Вариабельность САД день, мм рт. ст. | до лечения  | 13,3 $\pm$ 2,99   | -10,7%   | 0,012  | 13,3 $\pm$ 2,77   | -9,0%    | 0,018  | 14,8 $\pm$ 4,51   | 0,9%     | 0,97   |
|                                     | через 6 мес | 11,9 $\pm$ 2,42   |          |        | 12,1 $\pm$ 2,03   |          |        | 15,0 $\pm$ 2,04   |          |        |
| Вариабельность ДАД день, мм рт. ст. | до лечения  | 9,6 $\pm$ 2,25    | -5,2%    | 0,191  | 9,6 $\pm$ 1,88    | -11,8%   | 0,025  | 11,3 $\pm$ 3,15   | 4,9%     | 0,852  |
|                                     | через 6 мес | 9,1 $\pm$ 1,98    |          |        | 8,5 $\pm$ 1,27    |          |        | 11,9 $\pm$ 3,13   |          |        |
| ЧСС уд/мин день                     | до лечения  | 78,2 $\pm$ 8,76   | 2,2%     | 0,156  | 73,6 $\pm$ 8,8    | -2,0%    | 0,163  | 81,2 $\pm$ 8,91   | -8,1%    | 0,01   |
|                                     | через 6 мес | 79,9 $\pm$ 9,48   |          |        | 72,1 $\pm$ 10,04  |          |        | 76,6 $\pm$ 9,79   |          |        |
| САД ночь, мм рт. ст.                | до лечения  | 129,8 $\pm$ 14,26 | -7,2%    | 0,005  | 124,1 $\pm$ 11,37 | -4,8%    | 0,008  | 122,3 $\pm$ 11,42 | -2,2%    | 0,279  |
|                                     | через 6 мес | 120,5 $\pm$ 9,94  |          |        | 118,1 $\pm$ 11,02 |          |        | 119,5 $\pm$ 6,39  |          |        |
| ДАД ночь, мм рт. ст.                | до лечения  | 77,1 $\pm$ 6,46   | -4,9%    | 0,04   | 74,6 $\pm$ 9,03   | -4,3%    | 0,028  | 71,7 $\pm$ 6,67   | -1,3%    | 0,601  |
|                                     | через 6 мес | 73,4 $\pm$ 6,53   |          |        | 71,4 $\pm$ 6,81   |          |        | 70,8 $\pm$ 5,11   |          |        |
| Вариабельность САД ночь, мм рт. ст. | до лечения  | 10,3 $\pm$ 2,66   | -0,2%    | 0,97   | 10,6 $\pm$ 2,41   | 2,1%     | 0,616  | 12,4 $\pm$ 3,51   | -11,3%   | 0,179  |
|                                     | через 6 мес | 10,3 $\pm$ 1,88   |          |        | 10,8 $\pm$ 3,58   |          |        | 11,0 $\pm$ 2,79   |          |        |
| Вариабельность ДАД ночь, мм рт. ст. | до лечения  | 7,9 $\pm$ 1,98    | 7,0%     | 0,247  | 7,9 $\pm$ 2,03    | 7,6%     | 0,616  | 8,7 $\pm$ 2,5     | -5,9%    | 0,794  |
|                                     | через 6 мес | 8,4 $\pm$ 1,79    |          |        | 8,6 $\pm$ 3,02    |          |        | 8,2 $\pm$ 2,77    |          |        |
| ЧСС уд/мин ночь                     | до лечения  | 65,1 $\pm$ 5,7    | 2,8%     | 0,212  | 60,5 $\pm$ 7,15   | -2,5%    | 0,434  | 66,8 $\pm$ 7,28   | -5,9%    | 0,004  |
|                                     | через 6 мес | 66,9 $\pm$ 5,28   |          |        | 59,0 $\pm$ 7,49   |          |        | 62,8 $\pm$ 7,84   |          |        |
| Утренний подъем САД, мм рт. ст.     | до лечения  | 48,9 $\pm$ 11,47  | -18,4%   | 0,017  | 46,4 $\pm$ 14,17  | -10,3%   | 0,035  | 63,0 $\pm$ 17,87  | -24,6%   | 0,002  |
|                                     | через 6 мес | 39,9 $\pm$ 6,23   |          |        | 41,6 $\pm$ 11,69  |          |        | 47,5 $\pm$ 21,91  |          |        |
| Утренний подъем ДАД, мм рт. ст.     | до лечения  | 35,6 $\pm$ 7,07   | -8,4%    | 0,222  | 36,2 $\pm$ 12,25  | -12,4%   | 0,198  | 42,3 $\pm$ 10,41  | -4,6%    | 0,243  |
|                                     | через 6 мес | 32,6 $\pm$ 7,31   |          |        | 31,7 $\pm$ 7,7    |          |        | 40,3 $\pm$ 19,81  |          |        |
| ПАД, мм рт. ст.                     | до лечения  | 53,7 $\pm$ 9,21   | -9,0%    | 0,006  | 52,3 $\pm$ 5,82   | -6,0%    | 0,001  | 55,7 $\pm$ 9,13   | -7,7%    | 0,03   |
|                                     | через 6 мес | 48,9 $\pm$ 5,65   |          |        | 49,2 $\pm$ 6,4    |          |        | 51,4 $\pm$ 5,98   |          |        |

ставляли 15 мин, в период сна – 30 мин. Для оценки функции эндотелия проводили пробу с реактивной гиперемией и нитроглицерином [5, 7]. Степень вазодилатации оценивали с помощью линейного ультразвукового датчика (10 МГц).

Для статистической обработки данных использовали пакет программ Statistica 6.0 и БИОСТАТ. Оценивали характер распределения по W критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения групп проводился дисперсионный анализ и ранговый анализ вариаций по Краскелу-Уоллису. Достоверность изменений в группах оценивали с помощью критерия t Стьюдента для нормально распределенных величин и критерия Вилкоксона при несоответствии выборки нормальному распределению. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M – средняя арифметическая,  $\sigma$  – стандартное отклонение по выборке.

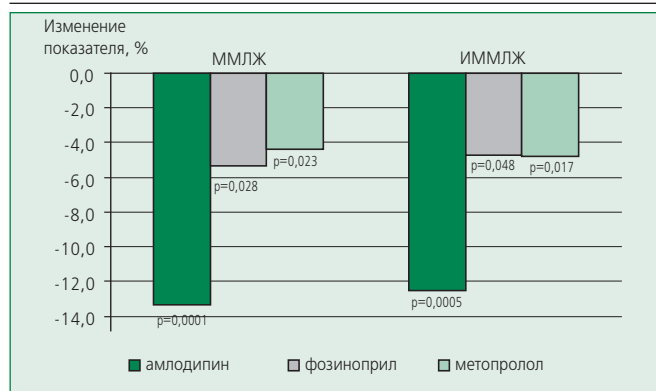
## Результаты и обсуждение

В результате лечения целевые показатели АД были достигнуты во всех группах в 80% случаев. Средняя суточная доза амлодипина составила 6,9 $\pm$ 2,9 мг, в 50% случаев потребовалась комбинация с диуретиком. В группе фозиноприла средняя доза за сутки составляла 16,6 $\pm$ 4,9 мг. Комбинированная терапия использо-

валась также в 50% случаев. В третьей группе использовалась следующая терапия: метопролол в средней дозе 96,6 $\pm$ 51,6 мг/сут и диуретик в 60% случаев.

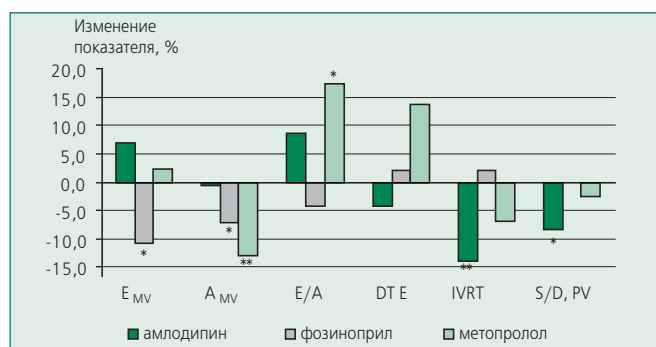
На фоне лечения во всех группах наблюдалось значимое снижение САД и диастолического АД (ДАД) в дневные часы (табл. 2), снижение вариабельности САД днем в группах амлодипина и фозиноприла на 10,7% ( $p=0,012$ ) и 9,0% ( $p=0,018$ ), соответственно. В группе метопролола статистически значимого изменения вариабельности АД не было. При сравнении групп между собой после 6 месяцев лечения по вариабельности САД и ДАД в дневные часы было выявлено статистически значимое отличие группы, получающей метопролол по этим показателям ( $p < 0,0001$ ). Во всех группах имело место уменьшение величины утреннего подъема АД, в большей степени у пациентов, получающих метопролол и амлодипин: на 24,6% ( $p=0,002$ ) и 18,4% ( $p=0,017$ ), соответственно. Уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) наблюдалось у пациентов, получающих метопролол. В группах амлодипина и фозиноприла ЧСС практически не изменялась.

Во всех группах наблюдалось положительное влияние на ремоделирование сердца в виде уменьшения массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ). Более выраженный эффект наблюдался у пациентов, получавших амлодипин (рис. 1). Все пациенты, участвующие



**Рис. 1. Влияние антигипертензивной терапии на ремоделирование сердца**

Абсолютные значения ММЛЖ (масса миокарда левого желудочка), индекса ММЛЖ (индекс ММЛЖ) до и после лечения не имели значимых различий между группам



**Рис. 2. Показатели диастолической функции**

\*-  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ . Между группами исходно и через 6 мес статистически значимых различий не было. EMV – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; AMV – пиковая скорость в период позднего диастолического наполнения левого желудочка; DT E – время замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; S/D, PV – отношение пиковой систолической к диастолической скорости антеградных потоков легочных вен

в исследовании, имели нормальную систолическую функцию. На фоне лечения наблюдался значимый прирост ФВ ЛЖ в группе амлодипина на 4,9% (исходно  $61,7 \pm 4,4\%$ , через 6 мес  $64,7 \pm 5,8\%$ ,  $p = 0,03$ ). В группе фозиноприла имела место такая же тенденция: ФВ ЛЖ увеличилась на 5,7%, однако изменения не достигли уровня статистической значимости (исходно  $62,1 \pm 5,9\%$ , через 6 мес  $65,7 \pm 4,5\%$ ,  $p = 0,16$ ). На фоне терапии метопрололом ФВ ЛЖ незначительно снижалась на 1,4% (с  $65,9 \pm 4,4\%$  до  $65,0 \pm 4,7\%$ ,  $p = 0,65$ ).

Для оценки диастолической функции в настоящее время используются следующие показатели диастолического трансмитрального кровотока: максимальная скорость раннего пика (Е), максимальная скорость предсердной систолы (А), соотношение Е/А, время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT Е), время изоволюметрического расслабления ЛЖ (ВИР), скоростные потоки легочного венозного спектра [8]. Те-

рапия амлодипином оказывала положительное влияние на диастолическую функцию ЛЖ: наблюдалось статистически значимое уменьшение ВИР на 13,9% ( $p = 0,006$ ), возрастание Е на 6,8% ( $p = 0,006$ ), увеличение соотношения Е/А на 8,5% ( $p = 0,227$ ) и снижение систоло-диастолического отношения антеградных потоков легочных вен на 8,3% ( $p = 0,048$ ). В группе фозиноприла, напротив, наблюдалось снижение пиков диастолического трансмитрального кровотока и их соотношения. На фоне терапии метопрололом наблюдалось увеличение Е/А на 17,4% ( $p = 0,046$ ), в основном, за счет уменьшения А (-12,5%,  $p = 0,005$ ) (рис. 2). Это, несомненно, имеет большой интерес, учитывая спорный вопрос о возможности использования антагонистов кальция у больных ХСН [9].

Для количественного анализа кровотока в артериях используют параметры доплерограммы и рассчитанные на их основе индексы. Одним из признаков ангиоспазма является увеличение индекса циркуляторного сопротивления (RI) [11]. В группах амлодипина и метопролола наблюдалось снижение линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии на 5,3% ( $p = 0,33$ ) и 5,4% ( $p = 0,20$ ) соответственно. RI в группе, получающей фозиноприл, уменьшился на 2,2%, в группе амлодипина и метопролола - увеличился на 1,1% и 1,6%, соответственно. Изменения сосудистого сопротивления во всех группах не достигали уровня статистической значимости.

При различных сердечно-сосудистых заболеваниях снижается способность эндотелиальных клеток высвобождать релаксирующие факторы. Мы наблюдали улучшение показателя эндотелийзависимой вазодилатации на 21,7% ( $p = 0,57$ ) в группе фозиноприла. На фоне терапии амлодипином и метопрололом этот показатель снизился на 1,2% ( $p = 1,0$ ) и 4,7% ( $p = 0,822$ ).

Широко обсуждается вопрос о роли дисфункции эндотелия в сосудистом ремоделировании. При АГ происходит утолщение средней оболочки сосудов, уменьшение просвета и увеличение внеклеточного матрикса. Это, в свою очередь, приводит к росту общего периферического сосудистого сопротивления и таким образом способствует стабилизации и усугублению АГ. В нашем исследовании исходно не было различий между группами по толщине комплекса интима-медиа ( $p = 0,575$ ). На фоне лечения было выявлено уменьшение этого показателя во всех группах: в первой на 11,6% ( $p = 0,0002$ ), во второй – на 17,8% ( $p = 0,003$ ), в третьей – на 8,0% ( $p = 0,103$ ), однако межгрупповые различия абсолютных величин отсутствовали ( $p = 0,103$ ).

Поскольку дислипидемия увеличивает суммарный риск осложнений, преимущество должно отдаваться метаболически нейтральным антигипертензивным препаратам. В нашем исследовании динамика уровня липидов во всех группах не достигала уровня статисти-

ческой значимости, межгрупповых различий получено не было (рис. 3). Наиболее благоприятное влияние на уровень липидов в крови отмечено в группе, получающей фозиноприл. На фоне лечения метопрололом наблюдались отрицательные изменения в липидном спектре. Амлодипин занимал промежуточное положение.

В оценке эффективности и безопасности лечения АГ большое значение имеют изменения, происходящие в почках. В основе повреждающего действия АГ на почки лежат процессы внутривисочечной гипертензии и гиперфильтрации, связанные с передачей системного давления на клубочковый аппарат почки [6]. Развитие гипертонической нефропатии ухудшает прогноз заболевания. Исходя из этого преимущества (учитывая необходимость длительного приема препаратов), должны отдаваться лекарственным средствам, не оказывающим неблагоприятного действия на внутривисочечный кровоток.

В нашем исследовании сопротивление в междольковых и дуговых артериях исходно было в пределах нормальных значений у всех пациентов и статистически между группами не различалось ( $p=0,553$  и  $p=0,772$ , соответственно) (рис. 4). Через 6 мес лечения RI междольковых артерий также не различались ( $p=0,258$ ), в дуговых артериях имели место значимые различия ( $p=0,029$ ). В группе метопролола сосудистое сопротивление в дуговых артериях увеличивалось на 4,1% ( $p=0,03$ ). В группах амлодипина и фозиноприла показатель RI снижался на 3,5% ( $p=0,078$ ) и 3,1% ( $p=0,12$ ), соответственно. В междольковых артериях сосудистое сопротивление на фоне лечения фозиноприлом уменьшалось на 3,5% ( $p=0,01$ ).

Концентрация креатинина в крови менялась незначительно: в группе амлодипина и фозиноприла снизилась на 5,4% ( $p=0,49$ ) и 2,9% ( $p=0,25$ ), соответственно, а в группе метопролола увеличилась на 0,7% ( $p=0,22$ ). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле Cockcroft-Gault, на фоне лечения амлодипином и фозиноприлом увеличилась на 4,2% ( $p=0,43$ ) и 4,8% ( $p=0,09$ ), соответственно, а в группе метопролола уменьшилась на 12,0% ( $p=0,22$ ).

Таким образом, при равной эффективности амлодипина, фозиноприла и метопролола в отношении снижения АД имеют место различные эффекты этих препаратов на сердце и сосуды, показатели суточного ритма АД и некоторые гемодинамические показатели. На фоне лечения амлодипином и фозиноприлом в отличие от метопролола наблюдалось снижение вариабельности САД и ДАД в дневные часы. Это можно рассценивать в качестве предиктора благоприятного прогноза. Известно, что увеличение вариабельности САД сопровождается ранним формированием поражения «органов-мишеней», большей частотой мозговых ин-

сультов, инфарктов миокарда, хронической почечной недостаточности [10, 14, 19].

Более выраженное снижение ММЛЖ сердца было выявлено в группе амлодипина. Уменьшение степени гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) улучшает прогноз больных АГ, значительно снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно Фремингемскому исследованию, при регрессе ГЛЖ смертность от сердечно-сосудистых заболеваний уменьшается на 25% [22]. Кроме того, в ряде исследований выявлена тесная корреляция между выраженностью ГЛЖ и нарушением его диастолической функции [2]. В нашем исследовании улучшение диастолической функции также наблюдалось в группе амлодипина. Систолическая функция сердца улучшалась в группах амлодипина и фозиноприла.

Фозиноприл оказывал значимый положительный эффект на ремоделирование сосудов и эндотелиальную функцию. На фоне лечения было выявлено уменьшение толщины комплекса интима-медиа во всех группах, значимое на фоне приема амлодипина и фозиноприла. Результаты позволяют говорить о регрессе сосудистого ремоделирования в головном мозге, а это, в свою очередь, способствует улучшению кровоснабжения мозга [13, 23].

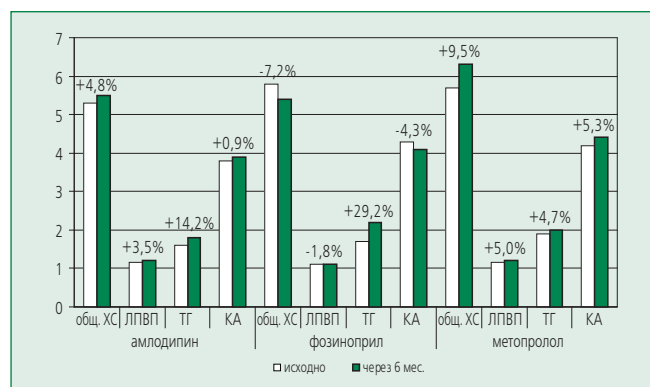


Рис. 3. Уровни липидов (ммоль/л) и коэффициент атерогенности на фоне терапии

Между группами исходно и через 6 мес значимых различий не было. Общ. ХС – общий холестерин, ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ТГ – триглицериды, КА – коэффициент атерогенности

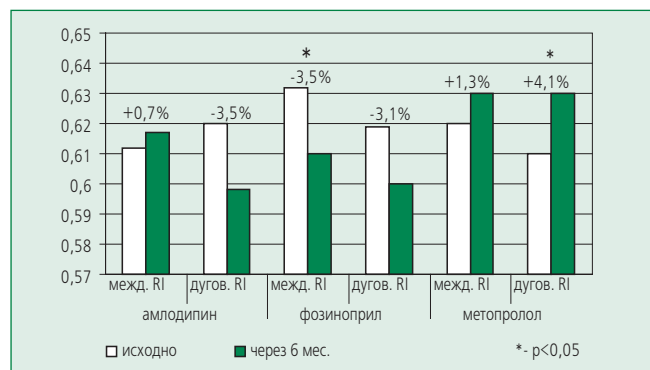


Рис. 4. Динамика сосудистого сопротивления (RI) междольковых и дуговых почечных артерий

Выраженное улучшение почечной гемодинамики отмечалось на фоне лечения фозиноприлом. В группе амлодипина почечное сопротивление также снижалось, однако это снижение не достигало уровня статистической значимости. Полученные данные могут быть связаны с исходно нормальной почечной гемодинамикой. В группе метопролола сосудистое сопротивление почечных артерий несколько увеличивалось. Таким образом, нефропротективным эффектом обладал ингибитор АПФ и антагонист кальция.

## Выводы

- На фоне терапии амлодипином отмечаются более выраженное снижение массы миокарда и статистически значимое улучшение диастолической функции левого желудочка по сравнению с фозиноприлом и метопрололом. Амлодипин оказывает положительное влияние на сосудистое ремоделирование.
- Фозиноприл оказывает выраженное положительное действие на ремоделирование сосудов и функцию эндотелия, улучшает почечную гемодинамику.
- На фоне терапии метопрололом наблюдается значимое уменьшение величины утреннего подъема АД и частоты сердечных сокращений, однако отсутствует влияние на вариабельность САД и несколько увеличивается сосудистое сопротивление почечных артерий.

## Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная недостаточность. 2004;5(1):4-7.
2. Алехин М.Н., Седов В.П. Факторы, влияющие на диастолическую функцию левого желудочка у больных гипертонической болезнью. Тер арх 1996; 9:23-6.
3. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Руководство по амбулаторно-поликлинической кардиологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность 2003; 4 (3):116-21.
5. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. Кардиология 1997;7:41-6.
6. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. АРГУС. Артериальная гипертония у лиц старших возрастных групп. Монография. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
7. Небиеридзе Д.В. Клиническое значение дисфункции эндотелия при артериальной гипертонии. Consilium medicum. Приложение 2005;7(1):31-8.
8. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Consilium medicum. Сердечная недостаточность 2000;1(2), 38-41.
9. Отрохова Е.В. Возможности патогенетического лечения больных ХСН с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Клин фармакол тер 2007;16(3):53-9.
10. Ощепкова Е.В., Рогоза А.Н., Варакин Ю.А. Вариабельность артериального давления (по данным 24-часового мониторирования) при мягкой артериальной гипертонии. Тер арх 1994;66:70-3.
11. Симоненко В.Б., Цоколов А.В., Фисун А.Я. Функциональная диагностика: Руководство для врачей общей практики. М.: Медицина, 2005.
12. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякин А.В. Антигипертензивная терапия – новая стратегия защиты мозга. Клин фармакол тер 2006;5(5):80-4.
13. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
14. Тихонов П.П., Соколова Л.А. Особенности регуляторных механизмов автономной нервной системы у больных с артериальной гипертонией с нарушением суточного профиля артериального давления. Кардиология 2007;(1):16-21.
15. Яхно Н.Н. Дисциркуляторная энцефалопатия. Методические рекомендации. М.: РКИ Северо-пресс, 2004.
16. Информационные материалы под редакцией Стародубова В.И., Хальфина Р.А., Баранов А.А. и др. «Врачам стационарных лечебно-профилактических учреждений». Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2006. – 64 с.
17. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. Lancet 2003;362:1527-35.
18. Cohn J.N., Ziesch S., Smith R. et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation 1997;96(3):856-63.
19. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133-7.
20. Kannel W.B., Wilson P.W.F., Zhang T.J. The epidemiology of impaired glucose tolerance and hypertension. The interaction between hypertension, glucose intolerance, and CHD (coronary heart disease). Am. Heart J Suppl 1991;121 (4 pt 2):1268-73.
21. Neaton JD, Grimm RH, Prineas RJ et al. JAMA 1993; 270: 713–24.
22. Pepine C.J., Celermajer D.S., Drexler H. Vascular health as a therapeutic target in cardiovascular disease. University of Florida, 1998.
23. Poole-Wilson P.A., Lubsen J., Kirwan B.A. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomized controlled trial. Lancet 2004;364:849-57.
24. Staessen JA, Wang J. Blood-pressure lowering for the secondary prevention of stroke. Lancet 2001;385:1026-7.
25. Thackray S. Witte K, Clark A.L., Cleland J.G. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALLHAT. Eur J Heart Fail 2000;2(2):209-12.
26. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-97.
27. Zile M.R., Gaasch W.H., Carrol J.D. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation 2001;104(7):779-82.

## ДЕПРЕССИЯ, ТРЕВОГА И ИНФАРКТ МИОКАРДА: ВСЕ ТОЛЬКО НАЧИНАЕТСЯ Часть II

Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет

### Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть II

Ю.А. Васюк, А.В. Лебедев

Кафедра клинической функциональной диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет

Обзор посвящен вопросам коморбидности инфаркта миокарда и тревожно-депрессивных расстройств. В первой части (РФК 2007;3:41-51) были представлены данные о распространенности депрессии при инфаркте миокарда, патофизиологических механизмах, связывающих депрессию и ишемическую болезнь сердца (ИБС). Обсуждалось влияние сопутствующих депрессивных расстройств на клиническое течение и прогноз у больных инфарктом миокарда. Вторая часть посвящена тревожным расстройствам при инфаркте миокарда, влиянию тревожно-депрессивных расстройств на качество жизни больных инфарктом миокарда. Также рассмотрены современные представления о терапии тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с ИБС.

**Ключевые слова:** депрессия, тревога, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца.

**РФК 2007;4:39-45**

### Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins. Part II

Y.A. Vasyuk, A.V. Lebedev

Department of clinical functional diagnostics, Moscow State Medical Stomatological University

A review is devoted to a comorbidity of myocardial infarction and anxious and depressive disorders. In the first part (Rational Pharmacother. Cardiol. 2007;3:41-51) data concerning prevalence of depression in myocardial infarction, pathophysiological mechanisms connecting depression and ischemic heart disease (IHD) were given. Influence of concomitant depressive disorders on clinical state and forecast of patients after myocardial infarction was discussed. The second part of the review is devoted to the anxious disorders in myocardial infarction as well as to influence of anxious and depressive disorders on life quality of patients with myocardial infarction. Besides, contemporary approaches to the therapy of anxious and depressive disorders in patients with IHD are discussed.

**Key words:** depression, anxiety, myocardial infarction, ischemic heart disease.

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:39-45**

## Депрессия и качество жизни пациентов после острого инфаркта миокарда

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) оказывает негативное влияние на качество жизни (КЖ) пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [148-151]. Через 4 г. после ОИМ и мужчины, и женщины имеют худшее КЖ в сравнении с популяционными нормативами для соответствующих возрастных групп [152], причем КЖ через 1 год после ОИМ является предиктором смертности в позднем постинфарктном периоде [153]. Сопутствующая депрессия может дополнительно ухудшать КЖ пациентов с ИБС, в частности, после перенесенного ОИМ [98,99,138,154,155].

С помощью стандартного опросника SF-36 Health Survey было установлено, что на этапе госпитализации как психический ( $t = 7,0$ ;  $df = 194$ ;  $p < 0,01$ ), так и физический компонент здоровья ( $t = 2,1$ ;  $df = 194$ ;  $p = 0,04$ ) был ниже в группе больных ОИМ и сопутствующей депрессией. Через 4 мес не было отмечено достоверных изменений показателя физического здоровья ни в той, ни в другой группе, хотя физическое состояние имело тенденцию к небольшому ухудшению в группе с депрессией и небольшому улучшению в группе без депре-

ссии. Психический компонент здоровья достоверно улучшился как в группе с сопутствующей депрессией, так и в группе без нее. После анализа КЖ пациентов до ОИМ, оцененного ретроспективно, достоверность влияния сопутствующей депрессии на физический компонент здоровья утрачивалась [156].

В исследовании E.Brink et al. [157] оценивалась динамика КЖ пациентов через 5 и 12 мес от момента развития ОИМ. Хотя через 1 год КЖ и мужчин, и женщин улучшалось в сравнении с 5-месячным этапом наблюдения, в структуре изменений отмечались половые различия. В то время как женщины, главным образом, отмечали улучшение в психическом компоненте здоровья, мужчины демонстрировали улучшение по показателям физического его компонента. Состояние физического компонента здоровья у женщин через 1 год после ОИМ было хуже, чем у мужчин сопоставимого возраста. Авторы видят возможное объяснение в том, что мужчины борются против болезни, отмечая порой меньшее количество симптомов, нежели имеется на самом деле. Женщины же борются вместе с болезнью, адаптируясь к изменившемуся состоянию здоровья и, вероятно, отмечая большее число симптомов. Депрессия, оце-

нивавшаяся в этом исследовании через неделю после ОИМ, являлась значимым предиктором снижения КЖ через 1 год по физическому компоненту у женщин и психическому компоненту у мужчин. Аналогичные результаты были получены в работе, выявившей снижение как психического, так и физического компонента здоровья у пациентов через 7 мес после ОИМ [158]. В многофакторной модели риска ухудшения качества психического компонента жизни пациентов на долю депрессии пришлось почти 80% предсказательной мощности.

### Терапия депрессии у пациентов после острого инфаркта миокарда

Можно выделить два аспекта этой проблемы: влияние различных вариантов терапии на симптоматику самой депрессии и на течение постинфарктного периода/постинфарктную смертность, т.е. на прогноз у пациентов. Практика терапии депрессии при ОИМ вне рамок клинических испытаний ничтожно мала, а ее методы не отработаны. Так, через 18 мес наблюдения ни один из пациентов, перенесших ОИМ и имевших сопутствующую депрессию, не получал адекватной антидепрессивной терапии [159].

У пациентов с депрессией после ОИМ, леченных сертралином [антидепрессант из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)], с течением времени происходит восстановление параметров variability ритма сердца (BPC) аналогично наблюдаемому в группе без депрессии. В то же время, у пациентов с депрессией, получавших плацебо, отмечено снижение показателей BPC в процессе наблюдения [64]. У пациентов, адекватно отвечающих на терапию СИОЗС, снижается уровень маркеров воспаления, в то время как у пациентов без ответа на терапию таких изменений не происходит [160]. V.L. Serebruany et al. [75] установили статистически достоверное снижение активации тромбоцитов к 16-й нед терапии в крови пациентов, получавших сертралин по поводу депрессии после ОИМ. Когнитивно-поведенческая терапия приводила к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и достоверному улучшению показателей BPC у пациентов с ИБС и тяжелой депрессией [121]. Эти исследования позволяют предполагать положительное влияние проводимой терапии на патофизиологические механизмы, общие для депрессии и ИБС.

В настоящее время вопрос целесообразности и возможностей такой терапии остается открытым. В ряде клинических исследований было показано, что, хотя антидепрессивная терапия в большинстве случаев (но не во всех [11]) сопровождается уменьшением симптоматики депрессии после ОИМ [8,10,12,161], влияние этого факта на вероятность развития постинфарктных осложнений и прогноз пациентов спорно [10,162].

В 2002 г. завершилось одно из первых крупных международных клинических исследований SADHART (Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial), в котором оценивалась безопасность и эффективность лечения сертралином депрессии, сопутствующей ОИМ или нестабильной стенокардии. В исследовании приняло участие 369 пациентов, из них с ОИМ - 74%, нестабильной стенокардией - 26%. Все пациенты имели выраженное депрессивное расстройство (средняя сумма баллов по шкале депрессии Hamilton - 19,6). Больные получали либо плацебо, либо сертралин в дозах 50-200 мг/сут. Терапия проводилась в течение 24-х нед после 2-недельного периода применения плацебо. Не было выявлено достоверного влияния терапии сертралином на фракцию выброса левого желудочка, частоту возникновения пробежек желудочковой тахикардии, величину интервала QT или других показателей ЭКГ по сравнению с плацебо. Влияние сертралина на улучшение симптоматики депрессии также было недостоверным (кроме специально выделенной подгруппы с тяжелой, рецидивирующей депрессией). Риск смерти уменьшался статистически недостоверно на 5% (95% ДИ -3.0% – 15%) [11,163,164]. В группе пациентов, получавших сертралин, была выявлена тенденция к уменьшению числа тяжелых кардиоваскулярных событий (ОИМ, хронической сердечной недостаточности, инсультов) в период наблюдения (относительный риск 0,77; 95% ДИ 0,51-1,16).

В 2003 г. закончилось еще одно крупное (2481 пациент) исследование, посвященное проведению психосоциальной терапии депрессии при ОИМ - ENRICHED (Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease) [12]. Все пациенты перенесли ОИМ в пределах 28 дней до рандомизации; у 73% из них была выявлена сопутствующая депрессия, у остальных – низкий уровень социальной поддержки. Пациенты рандомизировались в группы 6-месячной когнитивно-поведенческой психотерапии или стандартного лечения без применения антидепрессантов. Больным с наиболее тяжелой депрессией (более 24-х баллов по шкале Hamilton) или недостаточным ответом на психосоциальную терапию в течение 5 нед (менее 50% редукции симптоматики по шкале BDI) дополнительно назначали сертралин. Первичными конечными точками исследования являлись смертность от всех причин и развитие повторного фатального ОИМ. Результаты работы показали, что проведение когнитивно-поведенческой психотерапии обуславливает небольшое (снижение суммы баллов по шкале Hamilton -10,1 против -8,4;  $p < 0.001$ ), но достоверное снижение тяжести депрессивных симптомов. Однако улучшения выживаемости пациентов на протяжении, в среднем, 29 мес наблюдения выявлено не было.

R.M.Carney et al. считают, что возможной причиной отсутствия влияния терапии депрессии на выживаемость

в ENRICHD было большое количество пациентов с транзиторной и скрытой депрессией, а также то, что часть пациентов умерла до завершения курса антидепрессивной терапии. В проведенный этими авторами повторный анализ было включено 1165 (47%) пациентов из выборки ENRICHD, имевших при рандомизации уровень депрессии не менее 10 баллов по опроснику BDI и закончивших 6-месячный курс антидепрессивной терапии. Когнитивно-поведенческая психотерапия не оказывала влияния на позднюю (свыше 6 мес) смертность после ОИМ. Однако пациенты без улучшения в течении депрессии на фоне психотропной терапии имели более высокий риск поздней смертности, чем ответившие на неё [165].

Неожиданные результаты были получены в работе L.Watkins et al. [166], в которой был обследован 921 пациент с ИБС, подтвержденной коронарографией. По поводу сопутствующей депрессии 189 (19,4%) пациентов получали терапию различными антидепрессантами. В течение 3-летнего срока наблюдения умерло 12,5% пациентов, не принимавших антидепрессанты, и 21,4% пациентов, лечившихся этими препаратами. После исключения возможного влияния других известных факторов (возраста, пола, курения, фракции выброса левого желудочка, тяжести депрессии) риск смерти в группе больных, принимавших антидепрессанты, оказался на 55% выше, чем у остальных пациентов (отношение рисков 1,62;  $p = 0,029$ ). Увеличение смертности отмечалось как среди больных, получавших препараты из группы СИОЗС (66% больных), так и среди больных, лечившихся другими антидепрессантами. Интересно, что в исследовании не использовались трициклические антидепрессанты, негативное влияние которых на пациентов с сердечно-сосудистой патологией ранее было показано в большом количестве работ [19,167-169].

В последние годы отмечен интерес исследователей к антидепрессанту из группы селективных стимуляторов обратного захвата серотонина - тианептину. Препарат обладает антидепрессивным, противотревожным и активизирующим эффектом [170,171]; показана его способность снижать реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на стресс [172]. В двойном слепом исследовании у здоровых добровольцев препарат продемонстрировал отсутствие кардиотоксичности: он не вызывал изменений ЭКГ и не влиял на проводимость миокарда [173]. В ряде работ [20,161,174,175] показана безопасность применения и высокая эффективность тианептина в терапии сопутствующей депрессии у пациентов с артериальной гипертензией, ИБС и хронической сердечной недостаточностью. У пациентов с артериальной гипертензией и депрессией, не принимавших антидепрессанты, процессы ремоделирования левого желудочка прогресси-

ровали более выражено, чем у пациентов, принимавших гипотензивные препараты в сочетании с тианептином [176]. В группе пациентов с депрессией при ОИМ, получавших тианептин дополнительно к традиционной терапии, через 6 мес наблюдения отмечена тенденция к большему росту ФВ ЛЖ в сравнении с пациентами, не получавшими антидепрессант, хотя изменения конечного диастолического размера ЛЖ у пациентов не различались [10].

Таким образом, вопросы терапии сопутствующей депрессии после ОИМ требуют дальнейшей разработки. Подлежат уточнению, по меньшей мере, 3 аспекта этой проблемы: действительно ли пациенты после ОИМ имеют лучший прогноз, если сопутствующая депрессия успешно лечится; является ли улучшение клинического течения постинфарктного периода на фоне антидепрессивной терапии независимым от изменений симптоматики депрессии и, наконец, есть ли разница в течении постинфарктного периода между пациентами с депрессией, разрешившейся под действием терапии или спонтанно.

## Тревожные расстройства при остром инфаркте миокарда

В отличие от депрессии тревожные расстройства при ОИМ практически не изучены и опубликованы лишь единичные исследования, посвященные коморбидности этих патологических состояний. Распространенность тревожных расстройств при ОИМ, по разным оценкам, составляет от 16,7 до 59,5% [142, 177]. Максимальная их выраженность приходится на первые 12 ч с момента развития ОИМ, отражая, по-видимому, естественный ответ на угрожающую жизни ситуацию, однако у 50% пациентов тревога сохраняется в течение последующих 12 мес [178,179]. Уровень тревоги у женщин после ОИМ выше, чем у мужчин [178,180]; кроме того, выраженность тревожных расстройств у женщин имеет тенденцию к снижению по истечению 2-х лет с момента развития ОИМ, в то время как у мужчин такой тенденции не отмечено [181]. Как показано в работе K.A.Kim et al., женатые мужчины имеют уровень тревоги после ОИМ ниже, чем неженатые; среди женщин же замужние имеют уровень тревоги выше, нежели незамужние или вдовы [180].

По данным ряда наблюдений [179,182,183], только 38-45% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) обследуются на наличие симптомов тревоги. При этом установлено, что самооценка пациентом своего состояния не коррелирует с оценкой медперсоналом [183]. Это может быть связано с тем, что клиницисты часто ориентируются на увеличение ЧСС и артериального давления (АД) у пациентов с ОКС как на маркеры возможного наличия сопутствующей тревоги, в то время как в эксперименте такая взаимосвязь не под-

тверждается: сопутствующая тревога ассоциировалась со снижением уровня систолического АД у пациентов с ОИМ ( $r = -0,23$ ;  $p < 0,05$ ), но не с изменениями ЧСС и диастолического АД [184].

Данные о влиянии сопутствующих тревожных расстройств на течение постинфарктного периода немногочисленны. В исследовании D.K. Moser et al. [185] показано, что наличие тревоги в пределах 48 ч от момента ОИМ значительно увеличивает вероятность развития кардиоваскулярных осложнений (рецидивов ИМ, фибрилляции желудочков, устойчивой желудочковой тахикардии и смерти) на стационарном этапе наблюдения (отношение шансов 4,9; 95% ДИ 2,1 – 12,2;  $p = 0,003$ ). Высокий уровень тревоги в течение первой недели после ОИМ ассоциируется с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и необходимостью реваскуляризации в течение 31-го мес наблюдения ( $p < 0,05$ ) [186]. Ряд других авторов [179, 187, 188] также отмечает негативное влияние сопутствующих тревожных расстройств на течение постинфарктного периода.

J.J.M.H. Strik et al. [142] сравнивали симптомы тревоги и депрессии в качестве маркеров развития осложнений после ОИМ. Было установлено, что симптомы депрессии (отношение рисков 2,32; 95% ДИ 1,04–5,18;  $p = 0,039$ ) и тревоги (отношение рисков 3,01; 95% ДИ 1,20–7,60;  $p = 0,019$ ) ассоциировались с развитием повторного ОИМ и кардиальной смертностью у пациентов с учетом влияния возраста, фракции выброса левого желудочка и использования антидепрессантов. Однако при проведении многофакторного анализа, включавшего симптомы тревоги и депрессии одновременно, достоверность влияния последней на вероятность развития осложнений после ОИМ была утрачена. Был сделан вывод, что именно сопутствующая тревога мо-

жет обуславливать взаимосвязь между депрессией и вероятностью развития кардиоваскулярных событий после ОИМ.

С другой стороны, в ряде исследований [98, 99, 189, 190] не было найдено взаимосвязи между тревожными расстройствами и развитием кардиоваскулярных осложнений в пределах 1-5 лет после ОИМ, хотя и показана корреляция со снижением КЖ у таких больных ( $r = 0,28$ ;  $p = 0,001$ ).

Существует точка зрения, согласно которой тревога может оказывать «защитное» действие у пациентов с ОКС за счет повышенного внимания больных к симптомам заболевания и другим факторам сердечно-сосудистого риска, большей приверженности медикаментозной терапии. Так, тревога после ОИМ ассоциировалась с улучшением прогноза заболевания [191] и высокий уровень тревоги у пациентов с ИБС (5057 больных) был связан с улучшением пятилетней выживаемости [192]. Эти данные, однако, подтверждаются не во всех исследованиях [186].

## Заключение

Суммируя результаты анализа литературы, необходимо отметить, что взаимосвязь аффективных расстройств и ОИМ на сегодняшний день остается малоизученной и противоречивой проблемой. Это касается как патофизиологических механизмов, обуславливающих коморбидность этих заболеваний, так и некоторых клинических аспектов постинфарктного периода и прогноза у пациентов. Большая часть вопросов в этой области не имеет однозначных ответов и требует проведения дальнейших теоретических разработок и практических исследований.

## Литература

- Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. 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). 2004. Available at <http://www.acc.org/qualityandscience/clinical/guidelines/stemi/Guideline1/index.htm>
- Корнетов Н.А., Лебедева Е.В. Депрессивные расстройства у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Психиатрия и психофармакотерапия 2003;5(5):195-8.
- Bush D.E., Ziegelstein R.C., Patel U.V., et al. Post-myocardial infarction depression. Evidence Report/Technology Assessment No. 123. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0018.) AHRQ Publication No. 05-E018-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2005.
- Carney R.M., Freedland K.E., Miller G.E., Jaffe A.S. Depression as a risk factor for cardiac mortality and morbidity. A review of potential mechanism. J Psychosom Res 2002; 53: 897-902
- Musselman D.L., Evans D.L., Nemeroff Ch.B. The relationship of depression to cardiovascular disease. Arch Gen Psychiatry 1998;55:580-92.
- Rozanski A., Blumenthal J.A., Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. Circulation 1999;99:2192-217.
- Sheps D.S., Rozansky A. From feeling blue to clinical depression: exploring the pathogenicity of depressive symptoms and their management in cardiac practice. Psychosom Med 2005; 67 Suppl 1: S2-S5.
- Погосова Г.В., Жидко Н.И., Михеева Т.Г., Байчоров И.Х. Клиническая эффективность и безопасность циталопрама у больных с депрессией после перенесенного инфаркта миокарда. Кардиология 2003;(1): 24-9.
- Соколов Е.И., Барденштейн Л.Н. Применение сертралина при терапии депрессии после перенесенного инфаркта миокарда. Вестник Смоленской медицинской академии 2001;(3): 101-2.
- Стаценко М.Е., Рыбак В.А., Говоруха О.А. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств тиапептином у больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. Кардиология 2005;(12):40-52.
- Glassman A.H., O'Connor Ch.M., Califf R.M., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA 2002;288: 701-9.
- The ENRICHD Investigators. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after a myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICHD) randomized trial. JAMA 2003;289 (23):3106-16.
- Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Ющук Е.Н., Школьник Е.Л. Диагностика и лечение депрессий при сердечно-сосудистой патологии. М.: ГОУ ВУНМЦ; 2004.
- Сыркин А.Л. Ишемическая болезнь сердца и соматизированные депрессии: особенности клиники, дифференциальной диагностики и терапевтических подходов. Consilium Medicum 2003; (экспресс-выпуск): 7-9.
- Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. Circulation 1995;91:999-1005.
- Lauzon C., Beck C.A., Huynh T., et al. Depression and prognosis following hospital admission because of acute myocardial infarction. CMAJ 2003;168(5): 547-552.

17. Brundtland G.H. Mental health in the 21st century. Bulletin of the World Health Organization 2000;78:411.
18. МКБ-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. В 3-х томах. М.: Медицина; 2004.
19. Guck T.P., Kavan M.G., Elsasser G.N., Barone E.J. Assessment and treatment of depression following myocardial infarction. Am Fam Physician 2001;64:641-8.
20. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и соавт. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных Артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. Кардиология 2005;(11):4-10.
21. Amin A.A., Jones A.M.H., Nugent K., et al. The prevalence of unrecognized depression in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2006;152:928-34.
22. Huffman J.C., Smith F.A., Blais M.A., et al. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2006;98:319-24.
23. Ziegelstein R.C., Kim S.Y., Kao D., et al. Can doctors and nurses recognize depression in patients hospitalized with an acute myocardial infarction in the absence of formal screening? Psychosom Med 2005;67:393-7.
24. Оганов Р.Г., Ольбинская Л.И., Смулевич А.Б. и соавт. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология 2004;(1):48-54.
25. Качковский М.А., Крюков Н.Н. Лечение депрессии у больных инфарктом миокарда тиапетидом. Кардиология 2006;(5):21-6.
26. Сыромятникова Л.И., Шестаков В.В., Зубарев М.А. Особенности депрессивных нарушений у больных с ОИМ. Материалы симпозиума "Психовегетативные синдромы у терапевтических больных" XII Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М.; 2000. с. 18-22.
27. Frasure-Smith N., Lesperance F., Juneau M., et al. Gender, depression, and one-year prognosis after myocardial infarction. Psychosom Med 1999;61:26-37.
28. Mallik S., Spertus J.A., Reid K.J., et al. Depressive symptoms after acute myocardial infarction: evidence for highest rates in younger women. Arch Intern Med 2006;166:876-83.
29. Naqvi T.Z., Naqvi S.S., Merz C.N. Gender differences in the link between depression and cardiovascular disease. Psychosom Med 2005; 67 Suppl 1:S15-S18.
30. Погосова Г.В. Депрессия и сердечно-сосудистые заболевания. Кардиология 2004;(4):32-4.
31. Frasure-Smith N., Lesperance F., Gravel G., et al. Depression and health-care costs during the first year following myocardial infarction. J Psychosom Res 2000; 8: 471-8.
32. Watkins L.L., Schneiderman N., Blumenthal J.A., et al. Cognitive and somatic symptoms of depression are associated with medical comorbidity in patients after acute myocardial infarction. Am Heart J 2003;146:48-54.
33. Lesperance F., Frasure-Smith N., Talajic M.D. Major depression before and after myocardial infarction: its nature and consequences. Psychosom Med 1996;58:99-110.
34. Martens E.J., Denollet J., Pedersen S.S., et al. Relative lack of depressive cognitions in post-myocardial infarction depression. J Affect Disord 2006;94:231-7.
35. Dijkstra J.B., Strik J.J.M.H., Lousberg R., et al. Atypical cognitive profile in patients with depression after myocardial infarction. J Affect Disord 2002;70:181-90.
36. Chapagain G., Rajbhandari K.C., Sharma V.D. A study of symptom profile of depression following myocardial infarction. Nepal Med Coll J 2003;5:92-4.
37. Dickens Ch., Percival C., McGowan L., et al. The risk factors for depression in first myocardial infarction patients. Psychol Med 2004;34:1083-92.
38. Spijkerman T.A., de Jonge P., van den Brink R.H.S., et al. Depression following myocardial infarction: first-ever versus ongoing and recurrent episodes. Gen Hosp Psychiatry 2005;27:411-7.
39. Spijkerman T.A., van den Brink R.H.S., Jansen J.H.C., et al. Who is at risk of post-MI depressive symptoms? J Psychosom Res 2005;58:425-32.
40. Gillespie Ch.F., Nemeroff Ch.B. Hypercortisolemia and depression. Psychosom Med 2005;67 Suppl 1:S26-S28.
41. Jacobson L., Sapolsky R.M. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. Endocr Rev 1991;12:118-34.
42. Plotsky P.M., Owens M.J., Nemeroff C.B. 1998. Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Psychiatr Clin North Am 1998;21:293-307.
43. Young E. A., Haskett R. F., Murphy-Weinberg V., et al. Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. Arch Gen Psychiatry 1991;48:693-9.
44. Bjorkerud S. Effect of adrenocortical hormones on the integrity of rat aortic endothelium. In: Schettler G., Weizel A. eds. Proceedings of the 3rd International Symposium on Atherosclerosis. Berlin: Springer-Verlag; 1973.
45. Gold P.W., Chrousos G.P. The endocrinology of melancholic and atypical depression: relation to neurocircuitry and somatic consequences. Proc Assoc Am Physicians 1999;111:22-34.
46. Ross R., Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. Science 1976;193:1094-100.
47. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system, and coronary heart disease. Psychosom Med 2005;67 Suppl 1:S29-S33.
48. Roy A., Pickar D., De Jong J., et al. Norepinephrine and its metabolites in cerebrospinal fluid, plasma and urine: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression. Arch Gen Psychiatry 1988;45:849-57.
49. Wittstein I.S., Thiemann D.R., Lima J.A.C., et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. N Engl J Med 2005;352:539-48.
50. Agelink M.W., Boz C., Ullrich H., et al. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. Psychiatry Res 2002;113:139-49.
51. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996;93:1043-65.
52. Fouad F.M., Tarazzi R.C., Gerrario C.M., et al. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. Am J Physiol 1984;246:H838-842.
53. Koizumi K., Terui N., Kollai M. Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. J Auton Nerv Syst 1985;12:251-259.
54. Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T. Jr, Moss A.J. Decreased heart rate variability and its association with mortality after myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;113:256-62.
55. Vaishnav S., Stevenson R., Marchant B., et al. Relation between heart rate variability early after acute myocardial infarction and long-term mortality. Am J Cardiol 1994;73:653-7.
56. Carney R.M., Freedland K.E., Rich M.W., et al. Ventricular tachycardia and psychiatric depression in patients with coronary artery disease. Am J Med 1993; 95:23-8.
57. Coto E., Reguero J.R., Alvarez V., et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT<sub>2A</sub> receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. Clinical Science 2003;104:241-5.
58. Fumeron F., Betoulle D., Nicaud V., et al. Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Myocardial Infarction. Etude Cas-T moins de l'Infarctus du Myocarde (ECTIM). Circulation 2002;105:2943-5.
59. Lesch K.P., Bengel D., Heils A., et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996;274:1527-31.
60. Williams R.B., Marchuk D.A., Gadde K.M., et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. Psychosom Med 2001;63:300-5.
61. Jorm A.F., Henderson A.S., Jacomb P.A., et al. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. Mol Psychiatry 1998;3:449-51.
62. Schins A., Hamulyak K., Scharpe S., et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. Life Sciences 2004;76:637-50.
63. McFarlane A., Kamath M.V., Fallen E.L., et al. Effect of sertraline on the recovery rate of cardiac autonomic function in depressed patients after acute myocardial infarction. Am Heart J 2001;142: 617-23.
64. Nakatani D., Sato H., Sakata Y., et al. Influence of serotonin transporter gene polymorphism on depressive symptoms and new cardiac events after acute myocardial infarction. Am Heart J 2005; 150: 652-58.
65. Meltzer H., Lowy M.T. The serotonin hypothesis of depression. In: Meltzer HY, editor. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press; 1987. p. 513-26.
66. Ovigstad E., Brattelid T., Sjaastad I., et al. Appearance of a ventricular 5-HT<sub>4</sub> receptor-mediated inotropic response to serotonin in heart failure. Cardiovasc Res 2005;65:869-78.
67. Kaumann A.J. Gs protein-coupled receptors in human heart. In: Kenakin T., Angus J.A., editors. The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems. Berlin: Springer-Verlag; 2000. p. 73-116.
68. Kaumann A.J., Sanders L. 5-Hydroxytryptamine and human heart function: the role of 5-HT<sub>4</sub> receptors. In: Eglen RM, editor. 5-HT<sub>4</sub> receptors in the brain and periphery. Berlin: Springer; 1998. p. 127-48.
69. Bruce E.C., Musselman D.L. Depression, alterations in platelet function, and ischemic heart disease. Psychosom Med 2005;67 Suppl 1:S34-S36.
70. Markovitz J.H., Matthews K.A. Platelets and coronary heart disease: potential psychophysiologic mechanism. Psychosom Med 1991;53:643-68.
71. Schins A., Honig A., Crijns H., et al. Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT<sub>2A</sub> receptor as missing link? Psychosom Med 2003;65:729-37.
72. Kuijpers P.M., Hamulyak K., Strik J.J., et al. Beta-thromboglobulin and platelet factor 4 levels in postmyocardial infarction patients with major depression. Psychiatry Res 2002;109:207-10.
73. Laghrissi-Thode F., Wagner W.R., Pollock B.G., et al. Elevated platelet factor 4 and b-thromboglobulin plasma levels in depressed patients with ischemic heart disease. Biol Psychiatry 1997;42:290-5.
74. Musselman D.L., Marzec U., Davidoff M., et al. Platelet activation and secretion in patients with major depression compared to patients with atherosclerosis or renal dialysis treatment. Depression 2002;15:91-101.

75. Serebruany V.L., Glassman A.H., Malinin A.I., et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events. The Sertraline AntiDepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. *Circulation* 2003;108:939-44.
76. Mulvihill N.T., Foley J.B. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87:201-4.
77. Cesari M., Penninx B.W., Newman A.B., et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317-22.
78. Danesh J., Wheeler J.G., Hirschfield G.M., et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
79. Kop W.J., Gottdiener J.S. The role of immune system parameters in the relationship between depression and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S37-S41.
80. Pasic J., Levy W.C., Sullivan M.D. Cytokines in depression and heart failure. *Psychosom Med* 2003;65:181-93.
81. Kop W.J., Gottdiener J.S., Tangen C.M., et al. Inflammation and coagulation factors in persons > 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002;89:419-24.
82. Schins A., Tulner D., Lousberg R., et al. Inflammatory markers in depressed post-myocardial infarction patients. *J Psychiatr Res* 2005;39:137-144.
83. Herbert T.B., Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993; 113: 472-86.
84. Shimbo D., Chaplin W., Crossman D., et al. Role of depression and inflammation in incident coronary heart disease events. *Am J Cardiol* 2005;96:1016-21.
85. Romanelli J., Fauerbach J.A., Bush D.E., Ziegelstein R.C. The significance of depression in older patients after myocardial infarction. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:817-22.
86. Ziegelstein R.C., Fauerbach J.A., Stevens S.S., et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 60:1818-23.
87. DiMatteo M.R., Lepper H.S., Croghan T.W. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
88. Glassman A.H., Helzer J.E., Covey L.S., et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990;264:1546-9.
89. Lustman P.J., Anderson R.J., Freedland K.E., et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000;23:934-42.
90. Rieckmann N., Kronish I.M., Haas D., et al. Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006;152:922-7.
91. Strik J.J.M.H., Honig A., Lousberg R., et al. Clinical correlates of depression following myocardial infarction. *Int'l J of Psychiatry in Medicine* 2001;31(3):255-64.
92. Shemesh E., Yehuda R., Milo O., et al. Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med* 2004;66:521-6.
93. Bunde J., Martin R. Depression and prehospital delay in the context of myocardial infarction. *Psychosom Med* 2006;68:51-7.
94. Carney R.M., Rich M.W., te Velde A., et al. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;60:1273-5.
95. Bush D.E., Ziegelstein R.C., Tayback M., et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 8:337-41.
96. Horsten M., Mittleman M.A., Wamala S.P., et al. Depressive symptoms and lack of social integration in relation to prognosis of CHD in middle-aged women. *Eur Heart J* 2000;21:1072-80.
97. van Melle J.P., de Jonge P., Spijkerman T.A., et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004;66:814-22.
98. Mayou R.A., Gill D., Thompson D.R., et al. Depression and anxiety as predictors of outcome after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2000;62:212-9.
99. Lane D., Carroll D., Ring Ch., et al. Mortality and quality of life 12 Months after myocardial infarction: effects of depression and anxiety. *Psychosom Med* 2001;63:221-30.
100. Lane D., Carroll D., Ring Ch., et al. In-hospital symptoms of depression do not predict mortality 3 years after myocardial infarction. *Int J Epidemiol* 2002;31:1179-82.
101. Cherrington C.C., Moser D.K., Lennie T.A., Kennedy C.W. Illness representation after acute myocardial infarction: impact on in-hospital recovery. *Am J Crit Care* 2004;13(2):136-145.
102. Lane D., Carroll D., Lip G.Y.H. Anxiety, depression, and prognosis after myocardial infarction. Is there a causal association? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1808-10.
103. Stewart R.A.H., North F.M., West T.M., et al. Depression and cardiovascular morbidity and mortality: cause or consequence? *Eur Heart J* 2003;24:2027-37.
104. Carney R.M., Freedland K.E., Sheps D.S. Depression is a risk factor for mortality in coronary heart disease. *Psychosom Med* 2004;66:799-801.
105. Sorensen C., Friis-Hasche E., Haghefelt T., Bech P. Postmyocardial infarction mortality in relation to depression: a systematic critical review. *Psychother Psychosom* 2005;74:69-80.
106. Frasere-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factor. *Psychosom Med* 2005;67 Suppl 1:S19-S25.
107. Lesperance F., Frasere-Smith N. Depression and coronary artery disease: time to move from observation to trials. *CMAJ* 2003;168(5):570-571.
108. Grace S.L., Abbey S.E., Kapral M.K., et al. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2005;96:1179-85.
109. Shiotania I., Sato H., Kinjo K., et al. Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 2002;9:153-160.
110. Sorensen C., Brandes A., Hendricks O., et al. Depression assessed over 1-year survival in patients with myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:290-7.
111. Dickens C., McGowan L., Percival C., et al. Association between depressive episode before first myocardial infarction and worse cardiac failure following infarction. *Psychosomatics* 2005;46:523-8.
112. Powell L.H., Catellier D., Freedland K.E., et al. Depression and heart failure in patients with a new myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:851-5.
113. Rumsfeld J.S., Jones Ph.G., Whooley M.A., et al. Depression predicts mortality and hospitalization in patients with myocardial infarction complicated by heart failure. *Am Heart J* 2005;150:961-7.
114. Rumsfeld J.S., Magid D.J., Plomondon M.E., et al. History of depression, angina, and quality of life after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2003; 145: 493-9.
115. Дробижев М.Ю. Лечение тианептином (коаксилом) тревожных депрессий у больных ишемической болезнью сердца. *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2000;(4): 44-47.
116. Irvine J., Basinski A., Baker B., et al. Depression and risk of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: testing for the confounding effects of fatigue. *Psychosom Med* 1999;61:729-37.
117. Dickens Ch., McGowan L., Percival C., et al. Lack of a close confidant, but not depression, predicts further cardiac events after myocardial infarction. *Heart* 2004;90:518-22.
118. Seccareccia F., Pannozzo F., Dima F., et al. Heart rate as a predictor of mortality: the MATISS Project. *Am J Public Health* 2001;91:1258-63.
119. Podrid P.J., Fuchs T., Candinas R. Role of the sympathetic nervous system in the genesis of ventricular arrhythmia. *Circulation* 1990;82:103-10.
120. Palatini P., Julius S. Association of tachycardia with morbidity and mortality: pathophysiological considerations. *J Hum Hypertens* 1997;11:S19-27.
121. Carney R.M., Freedland K.E., Stein P.K., et al. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2000;62:639-47.
122. Stein P.E., Carney R.M., Freedland K.E., et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res* 2000;48:493-500.
123. Vigo D.E., Siri L.N., Ladron de Guevara S., et al. Relation of depression to heart rate nonlinear dynamics in patients >60 years of age with recent unstable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:756-60.
124. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C., et al. Major depression, heart rate, and plasma norepinephrine in patients with coronary heart disease. *Biol Psychiatry* 1999;45:458-63.
125. Carney R.M., Freedland K.E., Stein Ph.K., et al. Effects of depression on QT interval variability after myocardial infarction. *Psychosom Med* 2003;65:177-80.
126. Watkins L.L., Blumenthal J.A., Carney R.M. Association of anxiety with reduced baroreflex cardiac control in patients after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002;143:460-6.
127. Carney R.M., Blumenthal J.A., Stein Ph.K., et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:2024-28.
128. Pitzalis M.V., Iacoviello M., Todarello O., et al. Depression but not anxiety influences the autonomic control of heart rate after myocardial infarction. *Am Heart J* 2001;141:765-71.
129. Krittayaphong R., Cascio W.E., Light K.C., et al. Heart rate variability in patients with coronary artery disease: differences in patients with higher and lower depression scores. *Psychosom Med* 1997;59:231-5.
130. Malhotra S., Tesar G.E., Franco K. The relationship between depression and cardiovascular disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2(3):241-6.
131. Sloan R.P., Shapiro P.A., Bagiella E., et al. Cardiac autonomic control buffers blood pressure variability responses to challenge: a psychophysiological model of coronary artery disease. *Psychosom Med* 1999;61:58-68.
132. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M., Steinman R.C. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:729-36.
133. Taylor J.A., Carr D.L., Myers C.W., et al. Mechanisms underlying very-low frequency RR - interval oscillations in humans. *Circulation* 1997;98:547-55.
134. Bonnemeier H., Hartmann F., Wiegand U.K.H., et al. Course and prognostic implications of QT interval and QT interval variability after primary coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:44-50.
135. Vrtovec B., Starc V., Starc R. Beat-to-beat QT interval variability in coronary patients. *J Electrocardiol* 2000;33:119-25.

136. Muller J.E., Ludmer P.L., Willich S.N., et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987;75:131-8.
137. Blumenthal J.A., Babyak M.A., Carney R.M., et al. Exercise, depression, and mortality after myocardial infarction in the ENRICHD trial. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36(5):746-55.
138. Ruo B., Rumsfeld J.S., Hlatky M.A., et al. Depressive symptoms and health-related quality of life. The Heart and Soul Study. *JAMA* 2003;290:215-21.
139. Shapiro C.M. Depression and vital exhaustion before and after myocardial infarction. *J Psychosom Res* 2005;58:391-2.
140. Ickovics J.R., Viscoli C.M., Horwitz R.I. Functional recovery after myocardial infarction in men: the independent effects of social class. *Ann Intern Med* 1997;27(7):518-25.
141. Carney R.M., Blumenthal J.A., Catellier D., et al. Depression as a risk factor for mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92:1277-81.
142. Strik J.J., Denollet J., Lousberg R., Honig A. Comparing symptoms of depression and anxiety as predictors of cardiac events and increased health care consumption after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1801-7.
143. Strik J.J., Lousberg R., Cheriex E.C., Honig A. One year cumulative incidence of depression following myocardial infarction and impact on cardiac outcome. *J Psychosom Res* 2004;56:59-66.
144. Frasure-Smith N., Lesperance F., Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819-25.
145. van Melle J.P., de Jonge P., Ormel J., et al. Relationship between left ventricular dysfunction and depression following myocardial infarction: data from the MIND-IT. *Eur Heart J* 2005;26:2650-6.
146. Ziegelstein R.C., Thoms B.D. The brain and the heart: the twain meet. *Eur Heart J* 2005;26:2607-8.
147. Steptoe A., Whitehead D.L. Depression, stress, and coronary heart disease: the need for more complex models. *Heart* 2005;91:419-20.
148. Петрова М. М., Айвазян Т. А., Фандюхин С. А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 2000;(2):65-6.
149. Хадзегова А.Б., Айвазян Т.А., Померанцев В.П. и соавт. Динамика психологического статуса и качества жизни больных инфарктом миокарда в зависимости от тяжести течения постинфарктного периода. *Кардиология* 1997;(1):37-40.
150. Plevier C.M., Mooy J.M., Marang-Van de Mheen P.J., et al. Persistent impaired functioning in survivors of a myocardial infarction? *Qual Life Res* 2001;10:123-32.
151. Simpson E., Pilote L. Quality of life after acute myocardial infarction: a systematic review. *Can J Cardiol* 2003;19(5):507-11.
152. Brown N., Melville M., Gray D., et al. Quality of life four years after acute myocardial infarction: short form 36 scores compared with a normal population. *Heart* 1999;81:352-8.
153. Westin L., Nilstun T., Carlsson R., Erhardt L. Patients with ischemic heart disease: quality of life predicts long-term mortality. *Scand Cardiovasc J* 2005;39(1-2):50-4.
154. de Jonge P., Spijkerman T.A., van den Brink R.H., Ormel J. Depression after myocardial infarction is a risk factor for declining health related quality of life and increased disability and cardiac complaints at 12 months. *Heart* 2006;92(1):32-9.
155. Swenson J.R., O'Connor Ch.M., Barton D., et al. Influence of depression and effect of treatment with sertraline on quality of life after hospitalization for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2003;92:1271-1276.
156. Fauerbach J.A., Bush D.E., Thoms B.D., et al. Depression following acute myocardial infarction: a prospective relationship with ongoing health and function. *Psychosomatics* 2005;46:355-61.
157. Brink E., Grankvist G., Karlson B.W., Hallberg L. R.-M. Health-related quality of life in women and men one year after acute myocardial infarction. *Qual Life Res* 2005;14:749-57.
158. Rumsfeld J.S., Magid D.J., Plomondon M.E., et al. Predictors of quality of life following acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001;88:781-4.
159. Luotonen S., Holm H., Salminen J.K., et al. Inadequate treatment of depression after myocardial infarction. *Acta Psychiatr Scand* 2002;106:434-9.
160. Lanquillon S., Krieg J.C., Bening-Abu-Shach U., Vedder H. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:370-9.
161. Погосова Г.В., Жидко Н.И., Красницкий В.Б. и соавт. Клиническая эффективность тиапетина у больных ишемической болезнью сердца с коморбидной депрессией. *Кардиология* 2004;(3):20-24.
162. Taylor C.B., Youngblood M.E., Catellier D., et al. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:792-8.
163. Jackson J.L., DeZee K., Berbaro E. Can treating depression improve disease outcomes? *Ann Intern Med* 2004;140:1054-6.
164. Sheps D.S., Freedland K.E., Golden R.N., McMahon R.P. ENRICHD and SADHART: implications for future biobehavioral intervention efforts. *Psychosom Med* 2003;65:1-4.
165. Carney R.M., Blumenthal J.A., Freedland K.E., et al. Depression and late mortality after myocardial infarction in the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease (ENRICHD) study. *Psychosom Med* 2004;66:466-74.
166. Watkins L.L., Blumenthal J.A., Davidson J.R., et al. Antidepressant use in coronary heart disease patients: impact on survival. American Psychosomatic Society 64th Annual Meeting. Denver, Colorado. March 1-4, 2006. Abstract 1553. Available from URL: <http://www.psychosomatic.org/events/AbstractsForJournal06.pdf>
167. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: Медицинское информационное агентство; 2003.
168. Ушкалова Е.А., Ушкалова А.В. Фармакотерапия депрессии у кардиологических больных. *Трудный пациент* 2006;(1):50-7.
169. Roose S.P., Spatz E. Treating depression in patients with ischaemic heart disease: which agents are best to use and to avoid? *Drug Safety* 1999;20(5):459-65.
170. Довженко Т.В. Взаимосвязь аффективных и сердечно-сосудистых расстройств. Социальная и клиническая психиатрия 2005;(3):69-80.
171. Мосолов С.Н., Аведисова А.С., Вертоградова О.П., и соавт. Клиническая эффективность и переносимость тиапетина при депрессии (открытое российское мультицентровое исследование). *Журн неврол психиатр им. С.С. Корсакова* 2003;103(8):29-34.
172. Погосова Н.В. Депрессии у кардиологических больных: современное состояние проблемы и подходы к лечению. *Кардиология* 2004;(1):88-92.
173. Juvent M., Douchamps J., Delcourt E., et al. Lack of cardiovascular side effects of the new tricyclic antidepressant tianeptine. A double-blind, placebo-controlled study in young healthy volunteers. *Clin Neuropharmacol* 1990;13(1):48.
174. Довженко Т.В., Тарасова К.В., Васюк Ю.А., Краснов В.Н., и соавт. Хроническая сердечная недостаточность ишемического генеза и расстройства и аффективного спектра. *Сердце* 2003;(6):304-6.
175. Кириченко А.А., Эбзеева Е.Ю. Роль депрессивных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции: оценка влияния коаксилы. *Кардиология* 2002;(10):36-40.
176. Довженко Т.В., Тарасова К.В., Нестерова Е.А., и соавт. Антидепрессанты коаксил и золофт в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра. *Росс мед журн* 2004;(1):15-9.
177. Ibrahimagic O.C., Sinanovic O., Smajlovic D. Anxiety in acute phase of ischemic stroke and myocardial infarction. *Med Arh* 2005;59(6):366-9.
178. An K., De Jong M.J., Riegel B.J., et al. A cross-sectional examination of changes in anxiety early after acute myocardial infarction. *Heart Lung* 2004;33:75-82.
179. Grace S.L., Abbey S.E., Irvine J., et al. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events. *Psychother Psychosom* 2004;73:344-352.
180. Kim K.A., Moser D.K., Garvin B.J., et al. Differences between men and women in anxiety early after acute myocardial infarction. *Am J Crit Care* 2000;9:245-53.
181. Bjerkeset O., Nordahl H.M., Mykletun A., et al. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study. *J Psychosom Res* 2005;58:153-161.
182. Frazier S.K., Moser D.K., O'Brien J.L., et al. Management of anxiety after acute myocardial infarction. *Heart Lung* 2002;31:411-20.
183. O'Brien J.L., Moser D.K., Riegel B., et al. Comparison of anxiety assessments between clinicians and patients with acute myocardial infarction in cardiac critical care units. *Am J Crit Care* 2001;10:97-103.
184. De Jong M.J., Moser D.K., An K., Chung M.L. Anxiety is not manifested by elevated heart rate and blood pressure in acutely ill cardiac patients. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2004;3:247-253.
185. Moser D.K., Dracup K. Is anxiety early after myocardial infarction associated with subsequent ischemic and arrhythmic events? *Psychosom Med* 1996;58:395-401.
186. Benninghoven D., Kaduk A., Wiegand U., et al. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction – risk factor or protective function? *Psychother Psychosom* 2006;75:56-61.
187. Лебедева Н.Б., Лебедев О.В., Бернс С.А. и соавт. Взаимосвязь электрофизиологических маркеров аритмогенности и особенностей психоэмоционального статуса у больных инфарктом миокарда. *Кардиология* 2003;(2):70-71.
188. Denollet J., Brutsaert D.L. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:167-73.
189. Frasure-Smith N., Lesperance F. Depression, and other psychological risks following myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:627-36.
190. Lane D., Carroll D., Ring Ch., et al. Do depression and anxiety predict recurrent coronary events 12 months after myocardial infarction? *Q J Med* 2000;93:739-44.
191. Carinci F., Nicolucci A., Ciampi A., et al. Role of interactions between psychological and clinical factors in determining 6-month mortality among patients with acute myocardial infarction. Application of recursive partitioning techniques to the GISSI-2 database. *Eur Heart J* 1997;18:835-45.
192. Herrmann C., Brand-Driehorst S., Buss U., Ruger U. Effects of anxiety and depression on 5-year mortality in 5,057 patients referred for exercise testing. *J Psychosom Res* 2000;48:455-62.

# АЛГОРИТМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОПТИМИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Г.И. Назаренко, О.В. Андропова

Медицинский центр Банка России, Москва

## Алгоритмическая модель оптимизации лабораторной диагностики

Г.И. Назаренко, О.В. Андропова

Медицинский центр Банка России, Москва

Обсуждается проблема совершенствования современных диагностических технологий. Внедрение алгоритмического подхода в условиях стремительного роста стоимости лабораторно-инструментальных исследований способно оптимизировать диагностический поиск и затраты на него. Рассматриваются различные алгоритмические модели, их свойства и структура. В качестве примера приводится алгоритм дифференциальной диагностики гипокалиемии.

**Ключевые слова:** алгоритм, лабораторная диагностика, гипокалиемия

**РФК 2007;4:46–50**

## The algorithmic model of laboratory diagnostics optimization

G.I. Nazarenko, O.V. Andropova

Medical Centre of Bank of Russia, Moscow

The problem of improvement of modern diagnostic technologies is discussed. Introduction of algorithmic approach is able to optimize diagnostics and its costs. Various algorithmic models, their features and structure are reviewed. As an example the algorithm of differential diagnostics of hypokalemia is presented.

**Key words:** algorithm, laboratory diagnostics, hypokalemia

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:46–50**

## Введение

Внедрение современных диагностических технологий позволяет получать новые данные о механизмах развития и прогрессирования заболеваний, оценивать их тяжесть и определять прогноз. Применение новых лекарственных препаратов и высокотехнологичных методов лечения требует постоянного мониторинга показателей состояния пациентов. Часто важную информацию дают данные лабораторных исследований, не выходящие за пределы нормы, поэтому принятие решения становится процессом, в котором имеет значение не только последовательность выполнения действий, но и компетентность врача в интерпретации результатов анализов.

В условиях стремительного роста стоимости лабораторных и инструментальных исследований особое значение имеют технологии, позволяющие оптимизировать диагностический поиск и проводить дифференциальную диагностику заболеваний со сходными клиническими проявлениями. Одним из таких технологических подходов являются диагностические алгоритмы, помогающие врачу-клиницисту выбрать наиболее эффективный и экономичный путь установления диагноза и последующего лечения пациента.

## Особенности алгоритмического подхода

Клинические алгоритмы публикуются в англоязычной медицинской литературе с 1968 г. Алгоритм определяют как точное общепонятное предписание поэтапного выполнения (в оптимальной последовательности) элементарных интеллектуальных операций и действий для установления диагноза всех заболеваний, проявляющихся данным ведущим симптомом [1]. Алгоритм содержит логические связи (если – то) и обеспечивает получение требуемого результата на основе исходных данных. Подобно тому, как понятие «число» можно обозначить разными способами – 2, II или «два», так и клинические алгоритмы могут быть представлены в трех форматах – схемах, протокольных таблицах и в виде текста [2].

При изложении сложных последовательностей и логических связей текстовой формат менее эффективен, чем схемы. В протоколах перечислены этапы сбора данных и рекомендации по лечению пациента, однако в большинстве протоколов отсутствует четкая последовательность выполнения действий. Поэтому основной формой представления алгоритмов в медицинской практике является карта или схема, основанная на

«дереве принятия решения» (“decision tree”). Построение дерева начинается от одного произвольно выбранного признака (гипокалиемия, нормоцитарная анемия) или синдрома. Выбор направления или «ветви дерева» определяют клинические показатели, не допускающие двойственного толкования. Такими показателями чаще всего являются результаты лабораторных тестов.

А. Donabedian и А.М. Audet подчеркивали, что схему клинического алгоритма можно рассматривать как одну из форм практического руководства [3,4]. Диагностические алгоритмы бывают трех типов [3-5]:

- алгоритмы, используемые для оценки результатов лабораторных исследований;
- алгоритмы, используемые для диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний;
- алгоритмы, применяемые для конкретных задач, поставленных врачом-клиницистом.

### Свойства и структура алгоритмов

Алгоритмическая модель структурирована и построена по принципу блок-схемы. Общими свойствами алгоритмов, позволяющими использовать их при создании компьютерных программ дифференциальной диагностики, являются универсальность, воспроизводимость, надежность, дискретность, определенность и результативность.

Универсальность – алгоритм должен обеспечивать дифференциальную диагностику всех заболеваний, основным проявлением которых является выбранный признак. После первого теста исходным условием процесса может быть микроцитарная анемия, завершением диагностического поиска будет установление диагноза сидеробластной анемии или талассемии. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома боли в грудной клетке позволит диагностировать и острый инфаркт миокарда, и вертеброгенную торакалгию.

Дискретность – алгоритм должен представлять процесс решения задачи как последовательное выполнение простых (или ранее определенных) шагов. Каждое действие, предусмотренное алгоритмом, исполняется только после того, как закончилось предыдущее.

Определенность – каждый шаг алгоритма должен быть четким, не требующим дополнительных разъяснений.

Результативность – алгоритм должен приводить к эффективному решению задачи за конечное число шагов.

В последнее время достигнуты значительные успехи в стандартизации и установлении научно обоснованных подходов к лечению больных. Комбинаторные алгоритмы дифференциальной диагностики, оформленные в соответствии с предложением Комитета по стандартизации клинических алгоритмов (Society for Medical Decision Committee on Standardization of Clinical Al-

Таблица 1. Составные элементы алгоритмов



Ячейка клинического утверждения – прямоугольник с закругленными углами, в котором указаны клиническая проблема или заключение. Имеет только один выход, может иметь или не иметь вход. С этой ячейки всегда начинается алгоритм. Начальная ячейка описывает клиническую проблему, решаемую с помощью алгоритма. Ячейки внутри алгоритма используются для уточнения состояния пациента или диагноза.



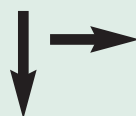
Ячейка решения – шестиугольник (или ромб), на котором происходит разветвление альтернативных решений. Всегда имеет вход и два выхода. Текст внутри этих ячеек представляет собой вопрос и заканчивается вопросительным знаком. Если требуется провести одновременно два теста, то указывается, должны ли быть оба результата положительными («и»), или достаточно одного положительного теста («или») для следования в направлении «да». В одной ячейке может содержаться несколько вопросов. В таком случае уточнены критерии для направления «да» (например, все признаки присутствуют, присутствует любой из трех признаков).



Ячейка действия – прямоугольник, в котором указано мероприятие, обычно диагностическое или лечебное. Если нужно произвести несколько действий, не требующих уточнения последовательности, то действия размещают в одной ячейке, но с новой строки. Действия могут быть пронумерованы, предварены знаком тире или другим обозначением. Когда действия объединены через «и» или «или», союзы расположены на отдельной строчке для наглядности.



Связующая ячейка – небольшой овал, помещаемый на пути связующей стрелки в месте разрыва страницы или выноса отдельных узлов схемы. В ней указывается «см. следующую страницу, ячейку №...». Ячейки клинических утверждений, решений и действий последовательно пронумерованы слева направо и сверху вниз, связующие ячейки не нумеруются.



Стрелки связывают ячейки сверху вниз и слева направо (возможны левые и боковые верхние ответвления). Стрелки никогда не пересекаются. Чтобы избежать пересечения, используются связующие ячейки. Стрелки, начинающиеся от ячеек решения, обозначены словами “да” или “нет”. Никакой другой текст на стрелках не указывается. По возможности, стрелки “да” ориентированы направо, стрелки “нет” – вниз. Каждая общая схема алгоритма, по мере возможности, расположена на одной странице. При необходимости переноса алгоритма на следующую страницу разрыв сделан на логически оправданном этапе. В сложных алгоритмах первая страница служит схемой распределения пациентов на подгруппы, которые определяют в ячейках клинических утверждений.

gorithms), позволяют оптимизировать временные и материальные ресурсы и установить диагноз с минимальным риском для больного [6-9].

Алгоритмический метод принятия клинического решения представляет рациональный путь от отдельного симптома до установления диагноза. В жесткой алгоритмической модели существует вероятность игнорирования редких заболеваний. Эту проблему решают краткие комментарии к алгоритмам диагностики, которые содержат всю необходимую информацию, позволяют уточнить этапы диагностического поиска и очертить круг заболеваний, включая редкие и малоизученные (таблица 1).

Представленный алгоритм диагностики гипокалиемии основан на использовании и адаптации национальных и международных рекомендаций ведения пациентов, на данных клинических исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины. В комментарии и библиографии приведены общепринятые уровни ранжирования достоверности данных клинических исследований [6].

**Таблица 2. Уровни ранжирования достоверности данных клинических исследований.**

| Класс достоверности | Вид исследований                                                                                                                                                                         |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Класс А             | рандомизированные контролируемые испытания медицинских вмешательств (РКИ)                                                                                                                |
| Класс В             | когортное исследование или одно РКИ                                                                                                                                                      |
| Класс С             | нерандомизированное клиническое испытание, исследование «случай-контроль», исследование чувствительности и специфичности диагностического теста, популяционное описательное исследование |
| Класс D             | аналитическое одномоментное исследование, описание серии случаев, описание отдельного случая                                                                                             |
| Класс М             | мета-анализ, систематические обзоры, анализ стоимости/эффективность                                                                                                                      |
| Класс R             | соглашение экспертов, обзор фактов                                                                                                                                                       |

## Алгоритм дифференциальной диагностики гипокалиемии

*Комментарий к алгоритму (см. рисунок): гипокалиемия [9-14]*

1. Симптомы недостаточности калия неспецифичны: мышечная слабость, нарушения ритма и проводимости сердца, тошнота, рвота, атония кишечника и мочевого пузыря.

4. Основной механизм – повышенная потеря калия («гипокалиемия истощения») – возникает при длительном лечении осмотическими диуретиками и салуретиками, сахарном диабете (почечный путь).

7. Для оценки факторов риска артериальной гипертензии и поражения органов-мишеней проводят ультразвуковое исследование почек и надпочечников.

8. Разницу в размере почек, превышающую 1,5 см – характерный признак вазоренальной артериальной гипертензии (АГ), – выявляют у 60-70% больных. Дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием почечных артерий позволяет диагностировать стенозы почечных артерий, преимущественно локализованные в устье сосуда.

9. Углубленное исследование для выявления вторичных форм АГ.

10. Ренин усиливает секрецию калия в просвет почечных канальцев, активность ренина определяют в горизонтальном положении. Чувствительность МР-ангиографии в диагностике вазоренальной гипертензии превышает 95%.

11. Очень высокий уровень ренина наблюдается при рениномах. Соотношение концентрации ренина в почечных венах и нижней полой вене позволяет оценить функциональную значимость стеноза почечной артерии.

12. Первичный гиперальдостеронизм (синдром Кона) – редкое заболевание, причиной которого становятся альдостерома или гиперплазия надпочечников. Повышенное образование альдостерона (вторичный альдостеронизм при сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме) приводит к снижению почечной перфузии и повышенному выделению калия. Для дифференциальной диагностики альдостеромы и гиперплазии коры надпочечников применяют тест с 4-часовой ходьбой; проводят пробу с дексаметазоном. Псевдогиперальдостеронизм (синдром Лиддла) – аутосомно-доминантная тубулопатия с усиленной канальцевой реабсорбцией Na<sup>+</sup> и вторичной потерей К. Синдром Кушинга обусловлен избыточной секрецией глюкокортикоидных гормонов и опосредованной минералокортикоидной активностью.

17. При хлорид-резистентном алкалозе (кроме синдрома Бартера) обычно наблюдается АГ и нормальный объем внеклеточной жидкости. Предполагаемый механизм развития синдрома Бартера – повышение уровня альдостерона крови и простагландинов в моче. Синдром Гиттельмана – наследственно-генетическая тубулопатия, при которой в почках нарушается канальцевый транспорт ионов. Большие дозы диуретиков, действуя на дистальные канальцы, вызывают снижение объема внеклеточной жидкости, стимуляцию секреции альдостерона и метаболический алкалоз. Лечение должно быть направлено на устранение дефицита ка-

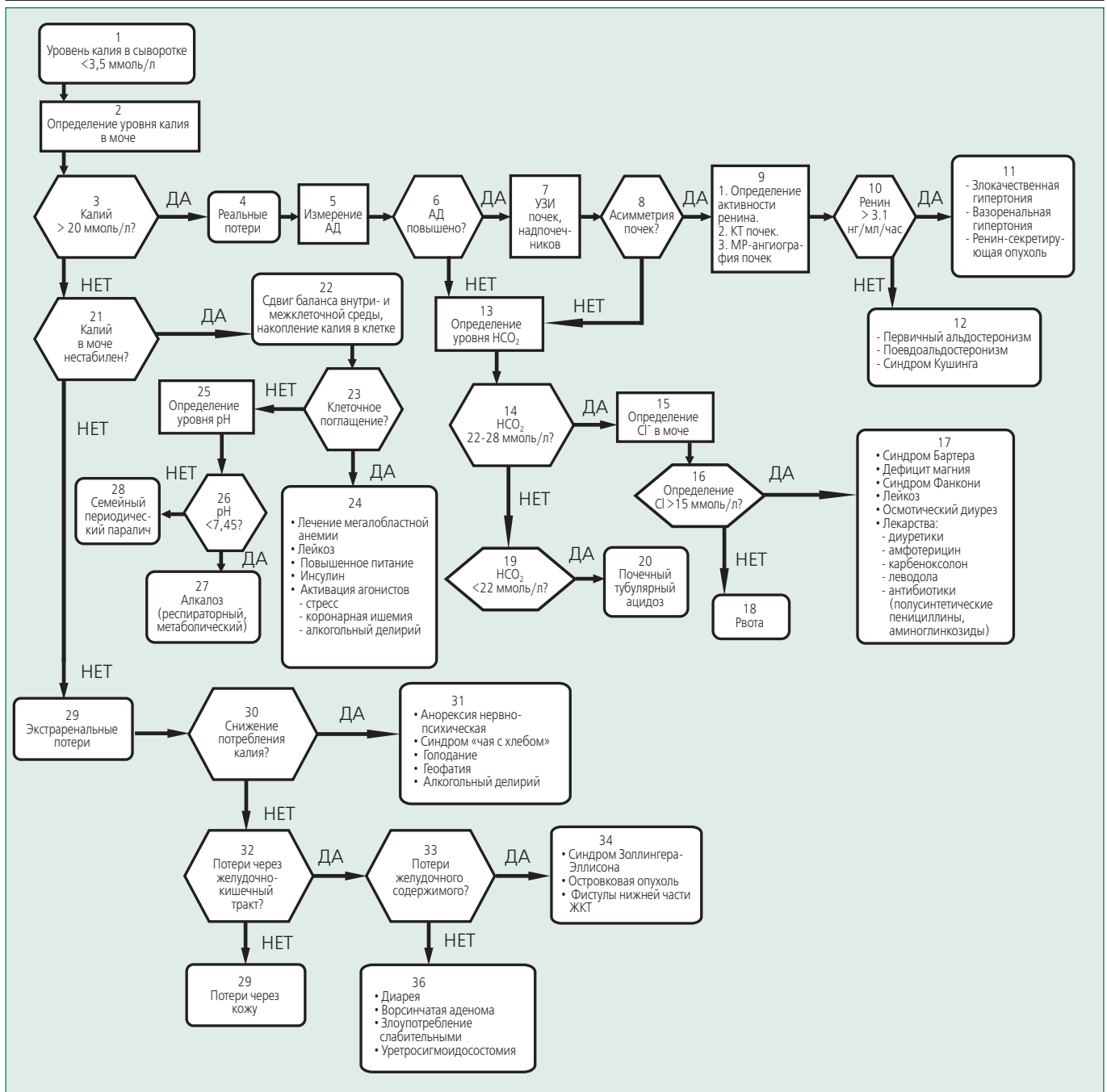


Рисунок. Комбинаторная дифференциальная диагностика гипокалиемии

лия и магния. Осмотический диурез обычно развивается при глюкозурии и диабетическом кетоацидозе; требуется коррекция углеводного обмена и возмещение потерь калия.

18. Хлорид-чувствительный (метаболический) алкалоз развивается при потере жидкости через желудочно-кишечный тракт (рвота, аспирация содержимого желудка, ворсинчатая аденома). Лечение должно быть направлено на возмещение потерь хлора.

20. Почечный тубулярный ацидоз представляет собой наследственный или спорадический дефект реабсорбции кальция, бикарбоната и калия в дистальных и/или проксимальных канальцах, что сопровождается

усиленной потерей ионов калия с мочой и приводит к гипокалиемии. Часто наблюдается вторичный гиперальдостеронизм.

24. Усиленное поглощение калия из внеклеточного пространства происходит при инсулинотерапии, инсулиномах, тиреотоксикозе, повышенной  $\beta$ -адренергической активности, стрессе и ишемии миокарда.

27. Метаболический алкалоз индуцирует массивная инфузия щелочных растворов, дыхательный алкалоз – искусственная вентиляция легких в режиме гипервентиляции. В редких случаях гипокалиемия развивается при отравлении барием.

28. Миоплегия Вестфала – редкое, доминантно-на-

следуемое заболевание. Приступы паралича провоцируют углеводы, инсулин,  $\beta$ -адреномиметики. Для купирования используют пропранолол, спиронолактон.

29. Гипокалиемия часто развивается при потере калия в желудочно-кишечном тракте.

31. Сниженное потребление встречается у лиц с хроническим алкоголизмом, нейрогенной анорексией и пожилых. В редких случаях наблюдают извращенный аппетит, употребление красной глины, затрудняющей всасывание калия.

35. Интенсивные физические нагрузки, особенно при высокой температуре, обильное потоотделение у женщин в менопаузе приводят к гипокалиемии легкой или умеренной степени. Спортсменам следует возмещать хроническую потерю калия с потом употреблением соков или напитков, обогащенных калием.

36. Ворсинчатые аденомы, составляющие от 2 до 12% опухолей толстой кишки, часто сочетаются с гипокалиемией. Потеря калия при поносах достигает 80 ммоль/л. Уретеросигмоидостомия – редко приме-

няемый способ отвода мочи – заключается в имплантации мочеточников в изолированный сегмент сигмовидной кишки. Выделение калия и бикарбонатов в просвет сигмовидной кишки приводит к метаболическому ацидозу и гипокалиемии. Потерю калия уменьшает имплантация мочеточников в подвздошную кишку.

## Заключение

Комбинаторные алгоритмы дифференциальной диагностики являются результатом сотрудничества врачей разных специальностей (клиницистов, врачей лабораторной и инструментальной диагностики), взаимодействие которых осуществляется с помощью формализованных методов обмена информацией. Стандартизация облегчает восприятие схем, способствует объединению различных алгоритмов в единый информационный лечебно-диагностический процесс и дальнейшему совершенствованию медицинских технологий, оптимизации лечения и созданию систем искусственного интеллекта.

## Литература

1. Наумов Л.Б. Можно ли и как оптимизировать мышление? Что такое диагностический алгоритм? <http://www.inauka.ru/data/lnaumov/art2/P1.htm>
2. Proposal for clinical algorithm standards. Society for Medical Decision Committee on Standardization of Clinical Algorithms. Med Dec Making 1992;12(2):149-54.
3. Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring. Vol. II: The criteria and standards of quality. Ann Arbor (MI): Health Administration Press; 1982.
4. Audet A.M., Greenfield S., Field M. Medical practice guidelines: current activities and future directions. Ann Intern Med 1990;113:709-14.
5. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М.: Медицина; 2000.
6. Institute for Clinical Systems Improvement. <http://www.icsi.org>
7. Hadorn D.C., McCormick K., Diokno A. An annotated algorithm approach to clinical guideline development. JAMA 1992;267:3311-14.
8. Miller T.W., Ryan M., York C. Utilizing algorithms and pathway of care in allied health practice. The Internet Journal of Allied Health Sciences and Practice 2005;3(2). <http://ijahsp.nova.edu/articles/vol3num2/miller.htm>
9. Healey P.M., Jacobson E.J. Common medical diagnoses: an algorithmic approach. 3rd ed. Philadelphia etc., Saunders; 2000.
10. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз. В 2 т. М.: Медицина; 1995.
11. Фаучи Э., Браунвальд Ю., Иссельбахер К., Уилсон Д., Мартин Д., Каспер Д. и др., редакторы. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. В семи томах. М.: Практика – Мак-Гроу–Хилл; 2005.
12. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). Сердечная недостаточность 2007;8(1):4-41.
13. 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 the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation 2005; 112: e154-e235.
14. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярный профилактик 2004; (приложение): 1–20

# ВЛИЯНИЕ БРОНХОДИЛАТОРОВ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова, Нальчик

## Влияние бронходилататоров на вариабельность ритма сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких

Х.Х. Шугушев, М.В. Гурижева, В.М. Василенко

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик

**Цель.** Изучить влияние теофиллина пролонгированного действия (Теотард, KRKA) и комбинации салметерола и флутиказона (Серетид, GlaxoSmithKline) на временные и частотные показатели вариабельности ритма сердца (ВРС), частоту и количество аритмий у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материал и методы.** Проведено обследование 144-х госпитализированных больных ХОБЛ и 35-ти лиц контрольной группы. На 2-е и 14-е сутки пребывания в стационаре проводился анализ временных и частотных показателей ВРС и 24-часовое мониторирование ЭКГ.

**Результаты.** Терапия обоими препаратами сопровождалась повышением мощности в области высоких и низких частот спектра, увеличением отношения мощности низко- и высокочастотных колебаний (LF/HF). Отмечено снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий. При этом под действием теофиллина происходило увеличение среднего суточного количества одиночных и парных наджелудочковых экстрасистол; после назначения комбинации салметерола и флутиказона динамика количества экстрасистол отсутствовала.

**Заключение.** У больных ХОБЛ и нарушениями ритма сердца для бронхолитической терапии более целесообразно применение комбинации салметерола и флутиказона, чем теофиллина.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, аритмия, бронхолитическая терапия

**РФК 2007;4:51-54**

## Effect of bronchodilators on heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease

H.H. Shugushev, M.V. Gurizeva, V.M. Vasilenko

Kabardino-Balkaria State University named after H.M. Berbekov, Nalchik

**Aim.** To study effect of long-acting theophylline (Theotard, KRKA) and combination of salmeterol and fluticasone (Seretide, GlaxoSmithKline) on heart rhythm variability (HRV) and number of arrhythmic episodes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Material and methods.** 144 patients with COPD and 35 patients of control group were examined. The analysis of HRV and Holter monitoring were made on 2nd and 14th days. Results. Treatment with both drugs led to increase in power of low- and high frequencies and their ratio (LF/HF), decrease in rate of supraventricular and ventricular arrhythmias. Theophylline therapy raised in a number of single and pair supraventricular extrasystoles. Treatment with combination of salmeterol and fluticasone did not change a number of extrasystoles.

**Conclusion.** Combination of salmeterol and fluticasone is more preferable as a broncholytic therapy for patients with COPD and heart rhythm disorders.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, arrhythmia, broncholytic therapy

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:51-54**

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является одним из наиболее распространенных заболеваний бронхолегочной системы, которое в отсутствие адекватного лечения приводит к инвалидизации и преждевременной смерти. В мире ХОБЛ страдают 4-6% мужчин и 1-3% женщин старше 40 лет [2, 9]. В последние два десятилетия смертность вследствие ХОБЛ удваивается каждые 5 лет; в настоящее время ХОБЛ занимает четвертое место среди причин смерти [6, 7]. Важным фактором, влияющим на прогноз, а иногда и определяющим исход ХОБЛ является состояние сердечно-сосудистой системы больных [3], которое часто находит отражение в нарушениях ритма сердца [2]. Лечение больных ХОБЛ и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы современными бронхолитиками подчас является трудной задачей, так как эти средства, повышая автоматизм предсердий и желудочков, увеличивают и без того высокую готовность к возникновению наджелудочковых и желудочковых

аритмий [8]. Анализ вариабельности ритма сердца (ВРС) – неинвазивный и доступный метод оценки вегетативной регуляции сердечного ритма, имеющий высокую информативность и прогностическую значимость [1].

Цель исследования заключалась в изучении динамики временных и частотных показателей ВРС, а также частоты и количества различных аритмий у больных ХОБЛ, получающих лечение наиболее распространенными бронхолитиками – теотардом и серетидом.

## Материал и методы

В исследование включены 179 человек. Основную группу составили 144 больных (54 женщины и 90 мужчин) с хроническим обструктивным бронхитом в стадии обострения. Средний возраст больных -  $54,3 \pm 1,6$  года. В контрольную группу вошли 35 здоровых лиц без заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Всем больным проводилось клиническое обследование, включающее оценку жалоб, анамнеза, дан-

ных объективного состояния, лабораторные и инструментальные исследования (спирометрия с определением показателей функции внешнего дыхания, анализ временных и частотных показателей ВРС по 10-минутной записи ЭКГ и 24-часовое мониторирование ЭКГ). Исследования больных ХОБЛ проводились в течение первых двух дней и на 14-е сутки пребывания в стационаре.

Методом случайной выборки больные ХОБЛ были разделены на две подгруппы. Больные первой подгруппы (83 пациента) в качестве бронхолитика получали безводный теофиллин пролонгированного действия («Теотард» фирмы «KRKA», Словения) в суточной дозе 350-700 мг. Больным второй подгруппы (61 пациент) была назначена комбинация салметерола и флутиказона («Серетид» фирмы GlaxoSmithKline Pharmaceuticals, Польша) в виде дозированного аэрозоля для ингаляций (25/250 мкг/доза) по 2 дозы 2 раза в сутки. Наряду с бронхолитиками, больные обеих подгрупп получали антибактериальную, противовоспалительную и муколитическую терапию.

Вычисляли средние значения показателей и их стандартные ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних величин между подгруппами определяли с помощью непарного t-критерия Стьюдента, достоверность динамики средних значений в подгруппах - с помощью парного t-критерия Стьюдента. Достоверность различий в частоте выявления клинических признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

## Результаты и обсуждение

Динамика временных и частотных показателей ВРС приведена в табл. 1 и 2. Исходные значения временных и частотных показателей ВРС больных ХОБЛ существенно отличались от аналогичных показателей в контрольной группе. Пациенты с ХОБЛ имели достоверно более низкие значения стандартного отклонения интервалов RR (SDNN), квадратного корня из длительностей интервалов RR (RMSSD) и мощности в области высоких частот (HF), что является неблагоприятным признаком и отражает снижение активности парасимпатического звена и усиление влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию ритма сердца. Аналогичные данные были получены Бондаренко И.А. с соавт. [1], отметившими снижение показателей ВРС у больных ХОБЛ.

Терапия в обеих подгруппах больных привела к улучшению у всех пациентов клинических показателей и параметров, отражающих функцию внешнего дыхания. В подгруппе больных, получавших теотард, отмечено уменьшение числа больных с кашлем со 100% до 67,5%; с выделением мокроты - со 100% до 50,6%; с одышкой в покое с 54,2% до 16,9%; с одышкой при физической нагрузке со 100% до 33,7%. При этом происходило улучшение всех показателей спирометрического исследования: жизненной емкости легких (ЖЕЛ) - с  $2,3 \pm 0,4$  л до  $2,4 \pm 0,3$  л; форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) - с  $1,8 \pm 0,2$  л до  $2,2 \pm 0,3$  л; объема форсированного выдоха за первую

Таблица 1. Временные показатели ВРС у больных ХОБЛ на фоне терапии теотардом и серетидом ( $M \pm m$ )

| Показатель                                                                                                                                       | Контрольная группа (n=35) | Теотард (n=83)            |                           | Серетид (n=61)            |                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                  |                           | Исходные данные           | После лечения             | Исходные данные           | После лечения              |
| RR средний, мс                                                                                                                                   | $871,1 \pm 22,4$          | $655,1 \pm 17,0^{\wedge}$ | $686,2 \pm 13,7^{\wedge}$ | $642,2 \pm 12,0^{\wedge}$ | $691,8 \pm 9,7^{\wedge}$   |
| RR минимальный, мс                                                                                                                               | $667,9 \pm 29,1$          | $591,0 \pm 14,5^{\wedge}$ | $608,4 \pm 11,8$          | $590,8 \pm 11,0^{\wedge}$ | $634,5 \pm 9,9^{\wedge}$   |
| RR максимальный, мс                                                                                                                              | $976,3 \pm 22,4$          | $741,9 \pm 20,4^{\wedge}$ | $788,3 \pm 18,9^{\wedge}$ | $724,7 \pm 14,6^{\wedge}$ | $811,5 \pm 15,2^{\wedge*}$ |
| SDNN, мс                                                                                                                                         | $44,9 \pm 0,2$            | $23,0 \pm 1,4^{\wedge}$   | $29,9 \pm 2,5^{\wedge*}$  | $19,8 \pm 1,0^{\wedge}$   | $23,6 \pm 0,9^{\wedge*}$   |
| RMSSD, мс                                                                                                                                        | $44,6 \pm 2,8$            | $14,2 \pm 1,1^{\wedge}$   | $19,9 \pm 2,2^{\wedge*}$  | $10,9 \pm 1,3^{\wedge}$   | $14,1 \pm 2,1^{\wedge*}$   |
| PNN50, %                                                                                                                                         | $19,1 \pm 2,6$            | $2,5 \pm 0,6^{\wedge}$    | $5,5 \pm 1,3^{\wedge}$    | $1,3 \pm 0,4^{\wedge}$    | $2,8 \pm 1,0^{\wedge}$     |
| Здесь и в табл. 2-4 $\wedge$ - $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе, * - $p < 0,05$ по отношению к соответствующему исходному показателю |                           |                           |                           |                           |                            |

Таблица 2. Спектральные показатели ВРС у больных ХОБЛ на фоне терапии теотардом и серетидом ( $M \pm m$ )

| Показатель | Контрольная группа (n=35) | Теотард (n=83)            |                             | Серетид (n=61)            |                            |
|------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------|
|            |                           | Исходные данные           | После лечения               | Исходные данные           | После лечения              |
| VLf, мс2   | $1004,4 \pm 32,7$         | $544,4 \pm 65,8^{\wedge}$ | $978,1 \pm 167,9^*$         | $421,7 \pm 30,8^{\wedge}$ | $733,8 \pm 129,2^{\wedge}$ |
| Lf, мс2    | $1207,9 \pm 77,7$         | $373,9 \pm 57,3^{\wedge}$ | $703,5 \pm 137,0^{\wedge*}$ | $214,8 \pm 28,1^{\wedge}$ | $328,3 \pm 43,0^{\wedge}$  |
| HF, мс2    | $1063,5 \pm 68,1$         | $186,9 \pm 42,4^{\wedge}$ | $606,2 \pm 141,6^{\wedge*}$ | $160,7 \pm 9,7^{\wedge}$  | $369,8 \pm 56,4^{\wedge*}$ |
| LF/HF      | $1,1 \pm 0,1$             | $3,9 \pm 0,5^{\wedge}$    | $6,3 \pm 0,7^{\wedge*}$     | $3,7 \pm 0,4^{\wedge}$    | $4,3 \pm 0,5^{\wedge}$     |

Таблица 3. Частота нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ на фоне терапии теотардом и серетидом

| Показатель                           | Контрольная группа (n=35) | Теотард (n=83)  |               | Серетид (n=61)  |               |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
|                                      |                           | Исходные данные | После лечения | Исходные данные | После лечения |
| Одиочная НЖЭ                         | 18 (51,4%)                | 45 (54,2%)      | 25 (30,1%)*   | 39 (63,9%)      | 27 (44,3%)*   |
| Парная НЖЭ                           | 5 (14,3%)                 | 17 (20,5%)      | 9 (10,8%)*    | 13 (21,3%)      | 11 (18,0%)    |
| Групповая НЖЭ                        | 0                         | 19 (22,9%)^     | 12 (14,5%)    | 15 (24,6%)      | 14 (23,0%)    |
| Пароксизмальная НЖ тахикардия        | 1 (2,86%)                 | 5 (6,0%)        | 0*            | 5 (8,2%)        | 5 (8,2%)      |
| Одиочная желудочковая экстрасистолия | 11 (31,4%)                | 24 (28,9%)      | 15 (18,1%)*   | 19 (31,2%)      | 11 (18,0%)*   |
| Парная желудочковая экстрасистолия   | 0                         | 2 (2,4%)        | 0             | 2 (3,3%)        | 0             |

Таблица 4. Количество нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ на фоне приёма теотарда и серетида (M±m)

| Показатель                           | Контрольная группа (n=35) | Теотард (n=83)  |               | Серетид (n=61)  |               |
|--------------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------|-----------------|---------------|
|                                      |                           | Исходные данные | После лечения | Исходные данные | После лечения |
| Одиочная НЖЭ                         | 28,0±2,3                  | 462,6±161,9^    | 608,7±112,6^* | 211,1±92,2^     | 236,6±97,7^   |
| Парная НЖЭ                           | 1,8±0,6                   | 37,7±9,0^       | 65,4±11,7^*   | 9,1±1,5         | 9,1±1,5       |
| Групповая НЖЭ                        | 0                         | 11,3±1,7        | 12,1±1,9      | 7,3±0,8         | 7,3±0,6       |
| Пароксизмальная НЖ тахикардия        | 0,2±0,01                  | 1,4±0,1^        | 0             | 2,0±0,1         | 2,0±0,1       |
| Одиочная желудочковая экстрасистолия | 18,3±3,5                  | 731,8±228,8^    | 458,8±82,6^*  | 1180,9±389,0    | 1360,7±444,4  |
| Парная желудочковая экстрасистолия   | 0                         | 21,0±3,1        | 0             | 1,0±0,0         | 0             |

секунду (ОФВ<sub>1</sub>) – с 1,5±0,2 л до 1,8±0,3 л; индекса Тиффно – с 59,4±3,0% до 65,2±2,0%.

Аналогичные результаты были получены в подгруппе больных, получавших серетид: число больных с кашлем снизилось со 100% до 65,8%; с выделением мокроты - со 100% до 52,5%; с одышкой в покое - с 57,4% до 34,4%; с одышкой при физической нагрузке - со 100% до 47,5%. Также наблюдалась положительная динамика спирометрических показателей: ЖЕЛ увеличилась с 2,2±0,3 л до 2,5±0,2 л; ФЖЕЛ – с 1,7±0,3 л до 2,3±0,3 л; ОФВ<sub>1</sub> – с 1,6±0,2 л до 1,9±0,3 л; индекс Тиффно – с 56,2±2,0% до 63±3,0%.

На фоне приема бронхолитиков отмечено достоверное улучшение временных и частотных показателей ВРС. Так, обнаружено увеличение значений SDNN, RMSSD, мощности в области высоких частот спектра (см. табл. 1 и 2), что свидетельствует о тенденции к нормализации вегетативной регуляции ритма. Это объясняется, по-видимому, уменьшением степени исходной тяжелой гипоксии за счет улучшения вентиляции легких. Наряду с этим, у пациентов, получавших теотард, происходило более выраженное увеличение мощности спектра в области низких и очень низких частот (LF и VLF), сопровождающееся достоверным увеличением соот-

ношения LF/HF. В подгруппе пациентов, получавших серетид, данная динамика частотных показателей не достигла статистической значимости.

Группа больных ХОБЛ характеризовалась более высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с контрольной группой. У пациентов с ХОБЛ средняя ЧСС днем составила 86,4±1,1 с<sup>-1</sup>, ночью – 66,5±1,0 с<sup>-1</sup>, у лиц контрольной группы – 78,0±1,2 с<sup>-1</sup> и 61,6±1,0 с<sup>-1</sup> соответственно. На фоне терапии теотардом и серетидом отмечено незначительное увеличение средней ЧСС, минимальной и максимальной ЧСС в дневные и ночные часы. У пациентов, получавших теотард, средняя ЧСС днем составила 88,8±1,0 с<sup>-1</sup>, ночью – 66,6±0,8 с<sup>-1</sup>, в подгруппе больных, получавших серетид, – 87,1±1,3 с<sup>-1</sup> и 73,3±1,6 с<sup>-1</sup> соответственно.

При проведении 24-часового мониторинга ЭКГ у больных ХОБЛ выявлены различные нарушения ритма сердца – от синусовой тахикардии до желудочковых аритмий высоких градаций. Исходная частота нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ отличалась от контрольной группы (табл. 3). У пациентов с ХОБЛ отмечена более высокая частота обнаружения парных и групповых наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ), а также парных желудочковых экстрасистол. При повторном

обследовании в подгруппе пациентов, получавших теотард, количество больных с одиночными, парными и групповыми НЖЭ и одиночными желудочковыми экстрасистолами существенно снизилось: на 24,1%, 9,6%, 8,5% и 10,9%, соответственно. Пароксизмов наджелудочковой (НЖ) тахикардии и парных желудочковых экстрасистол при повторном обследовании обнаружено не было. В подгруппе больных ХОБЛ, получавших серетид, также отмечено уменьшение количества пациентов с одиночными наджелудочковыми (на 19,7%) и желудочковыми экстрасистолами (на 13,1%). Существенного уменьшения количества больных с парными и групповыми НЖЭ, пароксизмами наджелудочковой тахикардии, а также парными желудочковыми экстрасистолами обнаружено не было.

Неблагоприятные изменения состояния миокарда при ХОБЛ, являющиеся причиной повышения эктопической активности, вероятно, связаны с повышением активности симпатической нервной системы, что может проявляться увеличением мощности низкочастотных колебаний спектра (VLF и LF), повышением соотношения LF/HF и нарушениями сердечно-сосудистого тонуса. Умеренная гипоксия и связанная с ней гипоксемия стимулируют функции сердца, а тяжелая гипоксия, наоборот, угнетает механизмы регуляции сердца разных уровней [4,5]. Кроме того, применение  $\beta$ -адреностимуляторов повышает автоматизм предсердий и желудочков, усиливает симпатическую регуляцию ритма, увеличивая готовность к возникновению наджелудочковых и желудочковых аритмий [8].

Несмотря на уменьшение количества больных с различными нарушениями ритма сердца на фоне применения теотарда, среднее количество НЖЭ увеличивалось (табл. 4). В то же время у пациентов, получавших серетид, существенного изменения среднего количества НЖЭ не произошло, а увеличение количества

желудочковых экстрасистол было статистически недостоверным. Указанные изменения можно объяснить неоднородностью группы больных ХОБЛ: у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ХОБЛ среднее количество НЖЭ существенно уменьшалось, в то время как у больных с тяжелой ХОБЛ количество НЖЭ на фоне лечения теотардом возрастало. Механизмы, лежащие в основе данных изменений, нуждаются в дополнительном изучении. Однако полученные результаты делают необходимым дифференцированный подход к применению теотарда у больных с тяжелой ХОБЛ, имеющих наджелудочковые нарушения ритма сердца. В связи с этим назначение серетида больным ХОБЛ и различными аритмиями более целесообразно.

### Выводы:

1. Под влиянием теотарда и серетида у больных ХОБЛ наблюдается улучшение временных показателей вариабельности ритма сердца. В отличие от серетида на фоне приема теотарда отмечено усиление мощности низкочастотных колебаний спектра, что проявляется увеличением показателя LF/HF и отражает повышение активности симпатического звена вегетативной нервной системы.

2. На фоне терапии теотардом и серетидом отмечено достоверное уменьшение количества больных с наджелудочковыми и желудочковыми аритмиями. При этом под действием теотарда происходит увеличение среднего суточного количества наджелудочковых экстрасистол, а на фоне терапии серетидом их среднее количество достоверно не изменяется.

3. У больных ХОБЛ и нарушениями ритма сердца применение серетида для бронхолитической терапии является более целесообразным, чем использование теотарда.

### Литература:

1. Бондаренко И.А., Яблчанский Н.И., Мартыненко А.В. Общая мощность спектра вариабельности сердечного ритма и эффективность базисной терапии хронических обструктивных заболеваний легких. Буковинский медицинский вестник 2006;(2):15-8.
2. Емельянов А.В. Актуальные вопросы лечения хронической обструктивной болезни легких стабильного течения. РМЖ 2005;13(21):1386-92.
3. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001;(2):9-12.
4. Сабиров И.С., Миррахимов Э.М. Состояние правого и левого желудочков сердца у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, осложненными гипоксической легочной гипертензией. Кардиология 2005;(9):90-3.
5. Соболев В.А. Особенности интракардиальных взаимосвязей по данным эхокардиографического исследования у больных с вентиляционными нарушениями обструктивного и рестриктивного типов. Тер арх 2002;(12):60-3.
6. Цветкова О.А., Белов А.А., Лакшина Н.А. и др. Типы структурно-функциональных нарушений при тяжелом течении хронических обструктивных заболеваний легких. Клиническая медицина 2002;(3):40-3.
7. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Москва: Издательство БИНОМ; 1999.
8. Явлов И.С. О безопасности длительнодействующих 2-агонистов. Взгляд кардиолога. Пульмонология 2007;(1):112-6.
9. Lodenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe. Sheffield: European Respiratory Society; 2003.

# ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФфуЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

В.Е. Куликов, Б.Б. Фишман, А.В. Волков, Г.С. Малютин, Г.И. Шварцман

Отдел профилактики неинфекционных заболеваний Северо-Западного региона, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Великий Новгород

## Особенности церебральной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени

В.Е. Куликов, Б.Б. Фишман, А.В. Волков, Г.С. Малютин, Г.И. Шварцман

Отдел профилактики неинфекционных заболеваний Северо-Западного региона, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Великий Новгород

**Цель.** Исследовать гемодинамику в экстра- и интракраниальном русле у больных хроническими гепатитами различной активности.

**Материал и методы.** У 576 больных хроническими гепатитами проведено ультразвуковое исследование церебрального кровотока в интракраниальных и экстракраниальных артериях.

**Результаты.** У 33,8% больных хроническими гепатитами высокой активности констатировали контралатеральную гемисферную асимметрию (более 30%) максимальной линейной скорости кровотока по средним мозговым артериям на фоне снижения индексов резистентности и пульсативности до  $0,55 \pm 0,09$  и  $1,34 \pm 0,66$ , соответственно. Снижение эффективности коллатерального кровотока через соединительные артерии виллизиева круга отмечалось у 13,8% больных. Кроме того, у больных хроническими гепатитами (преимущественно высокой активности) отмечались извитость артерий и утолщение комплекса интима-медиа до образования атеросклеротических бляшек различных размеров, что вторично приводило к дальнейшему ухудшению общей церебральной гемодинамики.

**Заключение.** У 23,2% и 38,8% больных хроническими гепатитами высокой активности выявляются симптоматические и бессимптомные изменения церебральной гемодинамики.

**Ключевые слова:** хронический гепатит, церебральный кровоток, ультразвуковая диагностика

**РФК 2007;4:55-57**

## The peculiarities of cerebral blood flow in patients with chronic hepatitis

V.E. Kulikov, B.B. Fishman, A.V. Volkov, G.S. Malyutin, G.I. Shvartsman

Department of non-infection diseases prevention of North-West Region, State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Novgorod the Gate

**Aim.** To study extra- and intracranial hemodynamics in patients with chronic hepatitis of different activity.

**Material and methods.** Ultrasonography of the cerebral blood flow was performed in 576 patients with chronic hepatitis.

**Results.** Contralateral hemispherical asymmetry (more than 30 %) of the maximum linear rate of blood flow in the medium cerebral arteries and decrease in resistance index ( $0,55 \pm 0,09$ ) and pulsativity index ( $1,34 \pm 0,66$ ) were found in 33,8 % of patients with chronic hepatitis of high activity. Collateral blood flow reduction through connecting arteries of Willis circle was revealed in 13,8 % of patients. The tortuosity of arteries and thickening of intima-media complex was found in patients with chronic hepatitis (mainly of high activity). It leads to decline of cerebral blood flow.

**Conclusion.** Symptomatic and asymptomatic cerebral blood flow disturbances were observed in 23,2% and 38,8% of patients with active chronic hepatitis respectively.

**Key words:** chronic hepatitis, cerebral blood flow, ultrasonography

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:55-57**

В литературе представлены данные о вовлечении центральной нервной системы в патологический процесс при хронических гепатитах (преимущественно с криоглобулинемией) с развитием ишемии или геморрагий в головном мозге вследствие поражения сосудов мелкого калибра – капилляров, венул и артериол [1-3, 8]. Особое значение в развитии данной патологии придается смешанной криоглобулинемии. В ряде случаев (до 20%) больные хроническими гепатитами предъявляют жалобы, характерные для клиники дисциркуляторной энцефалопатии [4-7].

Цель исследования: изучение гемодинамики в экстра- и интракраниальном русле у больных хроническими гепатитами различной активности.

## Материал и методы

Обследовали 576 больных хроническими гепатитами. Контрольную группу составили 50 здоровых добровольцев соответствующего пола и возраста.

Диагноз заболеваний основывали на классификации экспертов ВОЗ (Лос-Анджелес, 1996).

Согласно оценке степени активности воспаления при хронических гепатитах, все больные были разделены на три группы. Первую группу составили 198 больных с низкой, вторую группу – 207 больных с умеренной, третью группу – 171 больной с высокой активностью воспалительного процесса. Средний возраст больных хроническими гепатитами составил  $36,8 \pm 3,3$  лет, из них с низкой активностью –  $29,5 \pm 3,8$  лет, с умеренной –

Таблица. Параметры церебральной гемодинамики у больных хроническими гепатитами различной степени активности ( $M \pm m$ )

| Показатель                                              | Активность хронического гепатита |                   |                 | Контрольная группа<br>(n=50) |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------|------------------------------|
|                                                         | Низкая (n=198)                   | Умеренная (n=207) | Высокая (n=171) |                              |
| Внутренние сонные артерии                               |                                  |                   |                 |                              |
| Внутренний диаметр, мм                                  | 4,9±0,89                         | 4,9±0,96          | 4,9±0,99        | 4,8±0,79                     |
| Толщина комплекса интима-медиа, мм                      | 0,87±0,32                        | 0,96±0,49         | 0,99±0,79       | 0,81±0,21                    |
| МСК, см/с                                               | 54,2±14,67                       | 54,8±15,84        | 55,9±16,72      | 53,3±12,42                   |
| Минимальная линейная скорость кровотока, см/с           | 18,9±9,69                        | 19,1±9,89         | 19,9±10,84      | 18,3±6,63                    |
| Объемная скорость кровотока мл/мин                      | 339,3±27,6                       | 354,4±28,9        | 363,7±30,84*    | 324,5±23,9                   |
| Контралатеральная асимметрия МСК, %                     | 19,8±8,59                        | 20,8±11,6         | 24,9±15,79      | 19,5±5,34                    |
| Индекс резистентности, ед                               | 0,65±0,09                        | 0,65±0,14         | 0,63±0,29       | 0,66±0,08                    |
| Индекс пульсации, ед                                    | 1,87±0,94                        | 1,87±1,17         | 1,81±1,39       | 1,89±0,75                    |
| Позвоночные артерии                                     |                                  |                   |                 |                              |
| Внутренний диаметр, мм                                  | 4,1±0,88                         | 4,1±0,91          | 4,2±0,99        | 3,9±0,82                     |
| МСК, см/с                                               | 33,9±13,87                       | 34,8±11,4         | 35,6±14,56      | 32,7±11,34                   |
| Минимальная линейная скорость кровотока, см/с           | 12,6±6,97                        | 13,1±8,79         | 14,2±9,74       | 11,2±4,83                    |
| Объемная скорость кровотока мл/мин                      | 143,7±20,9                       | 158,5±21,6        | 179,2±22,5*     | 132,2±19,8                   |
| Контралатеральная асимметрия МСК, %                     | 23,6±9,84                        | 23,9±10,19        | 27,9±13,16      | 22,3±7,83                    |
| Индекс резистентности, ед                               | 0,63±0,09                        | 0,62±0,11         | 0,60±0,21       | 0,69±0,08                    |
| Индекс пульсации, ед                                    | 1,79±0,72                        | 1,66±0,87         | 1,51±0,94       | 1,93±0,56                    |
| Средние мозговые артерии                                |                                  |                   |                 |                              |
| МСК, см/с                                               | 107,8±14,16                      | 108,9±14,19       | 109,9±15,05     | 106,7±13,14                  |
| Минимальная линейная скорость кровотока, см/с           | 45,77±11,94                      | 46,3±12,14        | 47,4±13,02      | 44,6±10,85                   |
| Контралатеральная асимметрия МСК, %                     | 18,2±4,67                        | 19,6±4,77         | 21,6±6,76       | 16,4±2,34                    |
| Индекс резистентности, ед                               | 0,58±0,08                        | 0,57±0,08         | 0,55±0,09       | 0,58±0,09                    |
| Индекс пульсации, ед                                    | 1,42±0,56                        | 1,39±0,59         | 1,34±0,66       | 1,48±0,36                    |
| * - статистически значимые (p<0,05) отличия от контроля |                                  |                   |                 |                              |

\* - статистически значимые ( $p < 0,05$ ) отличия от контроля

36,7±3,5 лет и с высокой – 51,5±3,4 лет. Продолжительность заболевания с момента постановки диагноза колебалась от 1 до 13 лет; средняя - 5,9±4,3 лет.

Маркеры HBV в фазе репликации были выявлены у 193 (33,5%) больных, в фазе интеграции - у 134 (23,3%). Маркеры HCV в фазе репликации были выявлены у 141 (24,5%) больных, в фазе интеграции - у 108 (18,7%). У 22 (12,5 %) больных хроническими гепатитами высокой активности были проведены морфологические исследования (при аутопсии) сосудов головного мозга. Выявлены разрежение сосудистого капиллярного рисунка, очаговые выпадения клеток тканей мозга и парез венул с явлениями стаза. У 43 (25,1 %) больных хроническими гепатитами высокой активности была проведена компьютерная томография головного мозга. Определялось усиление сосудистого рисунка и расширение борозд полушарий головного мозга без смещения срединных структур, что указывало на дисциркуляторные изменения.

У всех больных проводилась ультразвуковая диагностика церебрального кровотока на аппарате «Аloka SSD-5000» (Япония) мультичастотными датчиками (2,5 и 7,5 MHz) в режимах энергетического и цветного картирования с возможностью применения тканевой гармоник при стандартном режиме прибора. Во внутренних сонных и позвоночных артериях экстракраниального русла измерялись диаметр, максимальная линейная скорость кровотока (МСК), ее контралатеральная асимметрия (в %), объемная скорость кровотока, индексы резистентности и пульсации. В средних мозговых артериях первого порядка интракраниального отдела изучались максимальная линейная скорость кровотока и ее контралатеральная асимметрия. Также на уровне интракраниального артериального русла определялись функциональный резерв передней и задних соединительных артерий системы виллизиева круга, ауторегуляция мозгового кровотока на основе функциональных проб.

Статистическая значимость различий определялась на основании параметрического критерия Стьюдента с учетом поправочного коэффициента Бонферрони.

## Результаты и обсуждение

При исследовании экстракраниальных артерий у 47 (8,2%) больных хроническими гепатитами отмечались различные нарушения движения крови по сосудам, наиболее часто за счет извитости (8,7%,  $n=47$ ) сонных артерий и экстравазальной компрессии (14,9%,  $n=86$ ) позвоночных артерий. По форме встречались С-образная (3,5%,  $n=20$ ), S-образная (2,5%,  $n=15$ ) и петлеобразная (2,6%,  $n=12$ ) извитости. Нарушения периферического сосудистого сопротивления чаще всего возникали при нарушении регуляции сосудистого тонуса и проявлялись в виде вазоконстрикции и вазодилатации. Вазодилатация выявлялась преимущественно у больных хроническими гепатитами высокой активности (16,8%,  $n=97$ ) и снижала периферическое сопротивление, индексы резистентности при этом находились в пределах  $0,47 \pm 0,03$ . Вазоконстрикция, выявленная у 41 (7,1%) больного, сопровождалась затруднением оттока крови на периферию, индексы резистентности при этом находились в пределах  $0,76 \pm 0,04$ .

Врожденные пороки развития кровеносных сосудов были выявлены у 34 (5,9%) больных хроническими гепатитами различной активности. Наиболее частым их проявлением (5,2%,  $n=30$ ) являлись гипоплазии позвоночных артерий. Нарушения эластичности артерий имели возрастной характер. Основным проявлением снижения эластичности сосудистой стенки было утолщение комплекса интима-медиа (до  $1,1 \pm 0,3$  мм) с локализацией мелких атеросклеротических бляшек и относительным увеличением систолической скорости кровотока.

При оценке скоростных параметров основное внимание уделялось значению максимальной систолической скорости кровотока в средних мозговых артериях и ее контралатеральной асимметрии. Функциональные нарушения мозговой гемодинамики на уровне интракраниального отдела выявлены у 142 (24,6%) больных. Мозговая гемодинамика проявлялась изменениями скоростных показателей кровотока (13,4%,  $n=77$ ) и лабильностью индексов (11,2%,  $n=65$ ), характеризующих периферическое сосудистое сопротивление.

При анализе скоростных характеристик кровотока у 52 (9,1%) больных выявлялась гемодинамически значимая асимметрия кровотока. При изучении интракраниального кровотока оценивалась также эффективность коллатерального кровотока через соединительные артерии виллизиева круга, при этом достаточную эффективность мы отмечали у 496 (86,2%), сниженную – у 107 (13,8%).

Результаты ультразвуковых исследований церебральной гемодинамики у больных хроническими гепатитами различной активности представлены в табл. Статистически значимые различия между параметрами церебральной гемодинамики у больных с хроническими гепатитами различной активности и лицами контрольной группы отсутствовали, за исключением показателя объемной скорости кровотока в позвоночных артериях и внутренней сонной артерии. Наблюдалась тенденция к изменению параметров церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальном руслах. В первую очередь, это касается контралатеральной асимметрии и снижения сосудистого сопротивления. Так, у 67 (33,8%) больных хроническими гепатитами высокой активности отмечена контралатеральная гемисферная асимметрия (более 30%) максимальной линейной скорости кровотока по средним мозговым артериям на фоне снижения индексов резистентности и пульсативности до  $0,55 \pm 0,09$  и  $1,34 \pm 0,66$ , соответственно, что указывает на системное снижение артериального сосудистого сопротивления микроциркуляторного русла. Кроме того, у больных хроническими гепатитами (преимущественно высокой активности) отмечались извитости артерий и утолщение комплекса интима-медиа до образования атеросклеротических бляшек различных размеров, что вторично приводило к дальнейшему ухудшению общей церебральной гемодинамики.

## Заключение

У 38,8 % больных хроническими гепатитами высокой активности отмечаются бессимптомные изменения параметров церебральной гемодинамики, и только в 23,2% случаев результаты подтверждаются клиническими проявлениями, характерными для дисциркуляторной энцефалопатии.

## Литература

1. Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. М.: Медицина; 1981.
2. Дворяковский И.В., Дворяковская Г.М., Иванов А.П., Аббас И.М. Состояние периферической и центральной гемодинамики у детей с хроническими болезнями печени. Ультразвуковая диагностика 1997;(1): 5-15.
3. Ибадильдин А.С., Андреев Г.Н., Борисов А.Е. Полисиндромность цирроза печени. Великий Новгород: НовГУ; 1999.
4. Левтов А.В., Регирер С.А., Шадрин И.Х. Реология крови. М.: Медицина; 1982.
5. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. СПб.: Ренкор; 1995.
6. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. М.: ГЭОТАР-Мед; 1999.
7. Banský G, Meier PJ, Riederer E et al. Effects of the benzodiazepine receptor antagonist flumazenil in hepatic encephalopathy in humans. Gastroenterology 1989;97:744-50.
8. Clarke B., Ellis M.J., Leung V. et al. Reversal of hepatic encephalopathy and alteration in amino acid profiles after blocking a surgical splenoportal shunt by interventional radiological techniques. J Hepatol 1989;8:325-9.

## РАМИПРИЛ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

И.В. Жиров, Е.В. Маличенко

Московский государственный медико-стоматологический университет

### Рамиприл в терапии пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда

И.В. Жиров, Е.В. Маличенко

Московский государственный медико-стоматологический университет

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента являются препаратами первой линии в терапии большинства кардиологических заболеваний. Их использование при остром инфаркте миокарда связано со значимыми внутригрупповыми различиями и отсутствием класс-эффекта. Рамиприл является одним из наиболее показанных препаратов данной группы у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, ангиотензинпревращающий фермент, рамиприл  
**РФК 2007;4:58-60**

### Ramipril in therapy of patients after myocardial infarction

V. Szirov, E. V. Malichenko

Moscow State Medial Stomatological University

Angiotensin converting enzyme inhibitors are the first line medicine for the treatment of the most of cardiovascular diseases. There is no class-effect for these drugs in myocardial infarction therapy. Moreover in myocardial infarction angiotensin converting enzyme inhibitors have significant intra-group differences. Ramipril is the one of the most studied drug of this group recommended for patients after acute myocardial infarction.

**Keywords:** acute myocardial infarction, angiotensin converting enzyme, ramipril

**Rational Pharmacother. Card. 2007;4:58-60**

### Введение

Гормоноподобное вещество ангиотензин II (АТ II) играет важную роль в регуляции артериального давления (АД), функций почек и сердечно-сосудистой системы. Содержание АТ II в тканях (сердце, сосуды, почки) часто выше, чем в системной циркуляции. При повышении уровней тканевого АТ II возрастает риск развития артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. АТ II образуется из АТ I под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – цинксодержащей металлопротеиназы, регулирующей баланс между вазоконстрикцией и задержкой натрия, индуцированными АТ II, с одной стороны, и вазодилатацией и натрийуретическим действием брадикинина, с другой. Роль АПФ в формировании АГ доказана на многих экспериментальных моделях. Поэтому блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС) является универсальной стратегией лечения АГ [1].

### Особенности фармакодинамики ингибиторов АПФ

Фармакологическое действие ингибиторов АПФ (иАПФ) связано не только с блокадой образования АТ II, но и с повышением содержания брадикинина в тка-

нях [1-3]. Последнее компенсирует неполную блокаду образования АТ II. За иАПФ признается не только высокая эффективность при различных кардиоваскулярных заболеваниях (ишемической болезни сердца, в том числе после инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности, инсульте, сахарном диабете, диабетической и недиабетической нефропатии), но и безопасность и хорошая переносимость [1-3].

Ингибиторы АПФ обладают рядом эффектов, которые связаны не столько со снижением АД, сколько с уменьшением риска осложнений АГ. На фоне терапии этими препаратами регрессирует гипертрофия левого желудочка, восстанавливается геометрия мелких артериол (в том числе в сердце и головном мозге), наблюдается нефропротективный эффект при диабетической, а у рамиприла - и при недиабетической нефропатии [2,3].

Ингибиторы АПФ значительно различаются по химической структуре, биодоступности, продолжительности действия, распределению, выведению и сродству к АПФ в разных тканях (табл. 1, 2, 3).

Согласно классификациям, рамиприл представляет собой карбоксиалкилсодержащее пролекарство с высокой липофильностью, которое при поступлении в организм метаболизируется до активного соединения [4].

Таблица 1. Классификация иАПФ по химической структуре [4]

| Особенности структуры    | Препараты                                               |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| Сульфгидрильная группа   | Зофеноприл, каптоприл                                   |
| Карбоксиалкильная группа | Рамиприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, квинаприл |
| Фосфинильная группа      | Фозиноприл                                              |

Таблица 2. Классификация иАПФ по степени липофильности [4]

|                                                                         |                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Класс I: липофильные лекарства                                          | Каптоприл                                                              |
| Класс II: липофильные пролекарства                                      |                                                                        |
| Подкласс IIA: активные метаболиты выводятся преимущественно через почки | Эналаприл, квинаприл, периндоприл, цеазаприл                           |
| Подкласс IIB: активные метаболиты имеют 2 основных пути элиминации      | Рамиприл, мозексиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл, зофеноприл |
| Класс III: гидрофильные лекарства                                       | Лизиноприл                                                             |

Таблица 3. Коэффициент замещения октанол-вода для некоторых иАПФ и их активных метаболитов ([5] с изменениями)

| Препарат     | Коэффициент | Липофильность                                                                       |
|--------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Рамиприл     | 1,12        |  |
| Зофеноприлат | 0,22        |                                                                                     |
| Эналаприл    | 0,07        |                                                                                     |
| Рамиприлат   | 0,011       |                                                                                     |
| Каптоприл    | 0,004       |                                                                                     |
| Лизиноприл   | < 0,001     | Гидрофильность                                                                      |

## Эффективность ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда

В проведенных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях раннего (в первые 24 часа) применения иАПФ после острого ИМ (ОИМ) в основном были получены разочаровывающие данные.

Результаты исследований SPIRIT, FAMIS, CATS, CAPTIN свидетельствовали о повышении смертности у пациентов с ОИМ передней локализации после тромболитической терапии при добавлении различных иАПФ (периндоприл, фозиноприл, каптоприл) к схеме лечения в первые часы заболевания. В исследованиях с недифференцированным подходом (ОИМ любой локализации, отсутствие связи с тромболитической терапией) также не было получено четких указаний на эффективность иАПФ в ранней стадии ОИМ (табл. 4).

Совершенно иные данные получены при более позднем начале использования иАПФ при ОИМ. В иссле-

довании AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy) было включено 2006 больных с признаками сердечной недостаточности в остром периоде ИМ. Больным назначали рамиприл или плацебо с 3-10-го дня после ИМ. Критериями включения в исследование являлись III добавочный тон при синусовой тахикардии, хрипы в легких при аускультации, признаки венозного застоя по данным рентгенологического обследования. Суточная доза рамиприла составляла 5 мг в течение первых двух дней, затем ее увеличивали до 10 мг. Сроки наблюдения составили в среднем 15 мес. На фоне лечения рамиприлом было выявлено снижение смертности на 27% в первые 30 дней и на 20% в течение всего периода наблюдения. Более эффективным оказалось применение рамиприла у больных старше 65 лет при наличии АГ. Проведенная ранее тромболитическая терапия не оказывала существенного влияния на эффективность терапии рамиприлом. Различия результатов при раннем (до 5-го дня от начала ОИМ) и более позднем назначении рамиприла оказались незначительными [7]. В исследовании AIREX изучалось влияние терапии рамиприлом, начатой на 2-9 день развития ОИМ, на летальность и заболеваемость у 603 больных с клиническими признаками сердечной недостаточности (средний возраст 65 лет, 75% мужчины). К моменту выписки 13,7% больных из группы рамиприла и 5,3% больных из группы плацебо не принимали предписанные препараты. В конце испытания (минимальная продолжительность наблюдения — 42 мес, средняя — 59 мес) умерло 83 (28%) больных из группы рамиприла и 117 (39%) из группы плацебо. Относительный риск смерти снизился на 36% ( $p=0,002$ ) [8]. Аналогичные результаты были получены и в исследовании TRACE, в котором в качестве иАПФ использовали трандолаприл.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ОИМ отмечается: «В настоящее время четко установлено, что иАПФ следует давать всем больным ОИМ с нарушенной фракцией выброса или тем, у кого развилась сердечная недостаточность в ранней фазе. Исследования GISSI-3, ISIS-4 и Chinese Study показали, что иАПФ, назначенные в первый день, снижают смертность в последующие 4-6 нед на небольшую, но достоверную величину. Хотя исследование CONSENSUS II не показало преимуществ иАПФ, это могло быть случайным результатом или следствием использования внутривенной формы... В настоящее время существует общее соглашение начинать терапию иАПФ в первые 24 ч при отсутствии если только нет противопоказаний к их применению...» [9].

Преимущества рамиприла перед другими иАПФ были продемонстрированы в недавно опубликованном исследовании канадских авторов [10]. Ими был проведен ретроспективный анализ данных 109 стационаров провинции Квебек. Всего в исследование включи-

Таблица 4. Смертность больных ОИМ при раннем начале терапии иАПФ [6]

| Исследование                                                                            | Изменение относительного риска, % | Число спасенных жизней на 1000 пролеченных больных |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>Недифференцированный подход (ОИМ любой локализации, любая сопутствующая терапия)</b> |                                   |                                                    |
| CONSENSUS II (эналаприл)                                                                | 9                                 | - 9                                                |
| ISIS-4 (каптоприл)                                                                      | - 7                               | 5                                                  |
| GISSI-3 (лизиноприл)                                                                    | - 11                              | 8                                                  |
| CCS-1 (каптоприл)                                                                       | - 5                               | 6                                                  |
| <b>Дифференцированный подход (передний ОИМ, тромболитическая терапия)</b>               |                                   |                                                    |
| SPIRIT (периндоприл)                                                                    | +13                               | нд                                                 |
| CAPTIN (каптоприл)                                                                      | (точные данные отсутствуют)       | - 13                                               |
| CATS (каптоприл)                                                                        | +50                               | -20                                                |
| FAMIS (фозиноприл)                                                                      | (точные данные отсутствуют)       | нд                                                 |
| нд - нет данных                                                                         |                                   |                                                    |

ли 7512 пациентов старше 65 лет с ОИМ. Сравнивали показатели годичной выживаемости на фоне терапии различными иАПФ. Применение эналаприла, фозиноприла, каптоприла, квинаприла и лизиноприла ассоциировалось с более высокой смертностью по сравнению с рамиприлом. Скорректированные отношения риска и 95% ДИ составляли соответственно 1,47 (1,14 – 1,89), 1,71 (1,29 – 2,25), 1,56 (1,13 – 2,15), 1,58 (1,10 – 2,82), 1,28 (0,98 – 1,67). Скорректированное отношение риска для периндоприла составило 0,98 (0,60 – 1,60) (Рис. 1).

## Литература

1. Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16 Suppl 6:S1-6.
2. Pfeffer MA, Pfeffer JM. Reversing cardiac hypertrophy in hypertension. N Engl J Med 1990;322:1388-90.
3. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 2001;141:334-41.
4. Недогода С.В., Сергеев В.С., Брель У.А. Зофеноприл при артериальной гипертензии – один из многих или не равный многим? Consilium Medicum 2005;7(11):893-6.
5. Subissi A, Evangelista S, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. Cardiovasc Drug Rev 1999;17:115-33.
6. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Першуков И.В. и др. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в остром периоде инфаркта миокарда: место зофеноприла. Кардиология 2006;46(5):89-95.

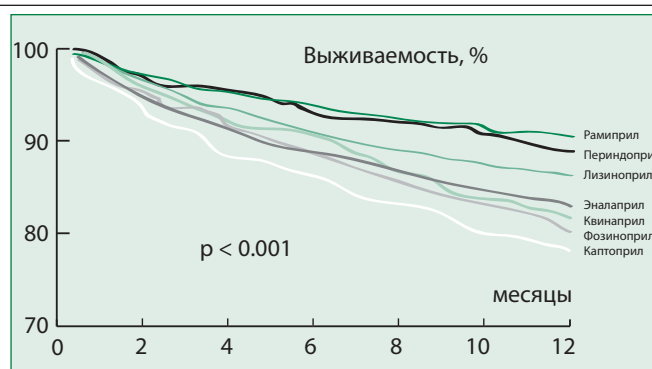


Рисунок 1. Ретроспективный анализ данных 109 госпиталей провинции Квебек, Канада (18453 больных с ОИМ в возрасте старше 65 лет; 01.04.96 - 31.03.00) [13]

Таким образом, улучшение выживаемости в течение первого года после острого инфаркта у пациентов 65 лет и старше различается в зависимости от иАПФ. Наименьшая смертность характерна для применения рамиприла [10].

## Заключение

Применение иАПФ при ОИМ уменьшает патологическое ремоделирование сердца и предупреждает развитие застойной сердечной недостаточности. Длительный прием (более 1 года) этих лекарственных средств уменьшает риск повторных ишемических событий и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Фармакокинетические и фармакодинамические особенности рамиприла позволяют характеризовать его в качестве одного из иАПФ первой линии в лечении пациентов после ОИМ.

В заключение следует отметить, что в настоящее время рамиприл доступен на российском рынке под названием Хартил (Эгис).

7. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet 1993;342:821-8.
8. Hall AS, Murray GD, Ball SG. Follow-up study of patients randomly allocated to ramipril or placebo for heart failure after acute myocardial infarction: AIRE Extension (AIREX) Study. Acute Infarction Ramipril Efficacy. Lancet 1997;349:1493-7.
9. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:28-66.
10. Pilote L, Abrahamowicz M, Rodrigues E, Eisenberg MJ, Rahme E. Mortality rates in elderly patients who take different angiotensin-converting enzyme inhibitors after acute myocardial infarction: a class effect? Ann Intern Med 2004;141(2):102-12.

# Защищая сосуды, пролеживает жизнь



**ХАРТИЛ** (рамиприл). **Форма выпуска.** Таблетки с насечкой по 2,5, 5 и 10 мг по 14 или 28 таблеток в упаковке. **Показания и применение.** **Артериальная гипертензия:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. Поддерживающая доза - 2,5-5 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза - 1,25 мг один раз в день. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Состояние после острого инфаркта миокарда (через 3-10 дней):** начальная доза - 2,5 мг/сут. Поддерживающая доза - 5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 10 мг. **Недиабетическая или диабетическая нефропатия:** начальная доза - 1,25 мг 1 раз в сутки. Поддерживающая доза - 2,5 мг/сут. Максимальная суточная доза - 5 мг. **Профилактика инфаркта миокарда, инсульта или смерти от сердечно-сосудистых нарушений:** начальная доза - 2,5 мг один раз в день. В зависимости от переносимости, через 1 неделю дозу следует повысить вдвое. Эту дозу следует вновь удвоить после 3 недель приема. Поддерживающая доза - 10 мг один раз в день. **Противопоказания.** Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Беременность и лактация. Первичный гиперальдостеронизм. Клиренс креатинина - менее 20 мл/мин.

Регистрационный номер: ЛС-000346 от 03.06.2005.

## ХАРТИЛ®

рамиприл: таб. 2,5; 5; 10 мг N 14,28



Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва  
123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29  
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:  
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67



# Пропанорм®

АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ  
Ic класса со свойствами  $\beta$ -адрено-  
блокаторов и антагонистов кальция

Пропафенона гидрохлорид, табл. 150мг, 300мг

ВОССТАНОВИТ,  
СОХРАНИТ  
ПРАВИЛЬНЫЙ  
СЕРДЕЧНЫЙ РИТМ



Рег.уд.: №ЛС-001169 от 19.01.2006г.



- Препарат первого ряда для купирования и профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий (с продолжительностью пароксизма менее 7 суток) у пациентов без выраженных органических изменений в сердце:  
**Рекомендации Европейских, Американского и Российского Кардиологических Обществ - ESC / ACC / АНА / ВНОК.**

- Высокоэффективен также при следующих состояниях:
  - Рецидивирующая наджелудочковая тахикардия, в том числе при синдроме WPW
  - Предсердно - желудочковая «re-entry» тахикардия
  - Желудочковая экстрасистология

- Высокая эффективность доказана ведущими медицинскими центрами России  
- **ПРОМЕТЕЙ** - многоцентровое Национальное  
Российское исследование - **2005 - 2007**

- Произведен согласно стандартам качества Европейского Союза (сертификат GMP и ISO)

 **PRO.MED.CS**  
**Praha a.s.**

Представительство в Москве:  
тел./факс (495) 679 - 0703

679 - 5605

E-mail: [promedcs@sonet.ru](mailto:promedcs@sonet.ru)



# АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## ПАРОКСИЗМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ВЫБОР КУПИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Б.А. Татарский

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

### Пароксизмальные формы фибрилляции предсердий: выбор купирующей терапии

Б.А. Татарский

НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Представлены характеристика и классификация различных вариантов пароксизмальных форм фибрилляции предсердий. Приводятся основные показания к восстановлению синусового ритма. Даны характеристики основных препаратов, используемых для купирования фибрилляции предсердий. Рассматривается вопрос о выборе конкретного антиаритмического препарата, подчеркивается необходимость индивидуального подхода при определении тактики лечения.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, фармакологическая кардиоверсия, эффективность и безопасность антиаритмической терапии.  
**РФК 2007; 4:63–70**

### Paroxysmal atrial fibrillation: choice of cardioversion therapy

B. A. Tatarskii

Cardiologic Research Institute named after V.A. Almazov, St. Petersburg

Characteristics and classification of different patterns of paroxysmal atrial fibrillation are presented. Main indications to restoration of sinus rhythm are discussed. The features of main medications used to terminate of atrial fibrillation are given. The choice of antiarrhythmic drug is considerate. Necessity of individual approach to therapy tactics is proved.

**Key words:** atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, efficacy and safety of antiarrhythmic therapy.

**Rational Pharmacoter. Card. 2007;4:63–70**

## Эпидемиология фибрилляции предсердий

В настоящее время фибрилляция предсердий (ФП) является причиной приблизительно трети госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Распространенность ФП оценивается от 0,4% до 1% среди населения в целом; она увеличивается с возрастом и при наличии органической патологии сердца. ФП ассоциируется приблизительно с двукратным увеличением смертности, в значительной степени обусловленной развитием инсульта и прогрессированием сердечной недостаточности (СН) [1,2].

Подсчитано, что 2,3 млн человек в Северной Америке и 4,5 млн в Европейском Союзе страдают пароксизмальной или персистирующей ФП. За предыдущие 20 лет частота госпитализаций по поводу ФП увеличилась на 66% вследствие старения населения, повышения распространенности хронических заболеваний сердца, улучшения диагностики на амбулаторном этапе и других факторов. Прогнозируется возрастание обращаемости по поводу ФП, поскольку к 2010 г. количество лиц старше 85 лет в развитых странах должно вырасти в 4 раза [3,4].

На долю пароксизмальной формы ФП приходится более 40% всех случаев [5]. Однако ее распространенность должна быть значительно выше, поскольку большое количество эпизодов пароксизмальной ФП протекает бессимптомно. По нашим данным, почти у трети пациентов с эпизодами ФП отсутствовали явные симптомы аритмии или заметное снижение качества жизни [6]. Пароксизмальная ФП несколько чаще, чем хроническая форма, регистрируется при отсутствии органических поражений сердца. Так, у каждого четвертого пациента с пароксизмальной ФП отсутствовали структурные заболевания сердца [7]. В другом исследовании среди больных с идиопатической ФП в 60% выявлялась пароксизмальная ФП, причем за 8-летний период наблюдения она трансформировалась в хроническую в 17% случаев [8].

## Особенности течения фибрилляции предсердий

Течение пароксизмальной ФП, для которой характерна склонность к самостоятельному купированию, различается по частоте и длительности: от редких, быстро проходящих эпизодов (секунды-минуты) до редких, но

длительных (часы-дни). Частые пароксизмы могут продолжаться от часов до суток. Персистирующая (устойчивая) форма ФП может длиться от 7 суток до 1 года, и ее купирование возможно лишь с помощью фармакологической или электрической кардиоверсии (КВ). Таким образом, эти формы ФП разнородны по проявлениям и не могут рассматриваться как единое нарушение. Также отличается и их прогноз. Характер заболеваний, лежащих в основе ФП, особенности пароксизмов (длительность, частота сокращений желудочков (ЧСЖ), выраженность клинических проявлений) и другие особенности (церебральные расстройства, размеры сердца) должны учитываться при управлении ритмом. На тактику лечения может также влиять механизм, лежащий в основе ФП (re-entry, проявления фокального автоматизма, возможность трансформации из другой аритмии или индуцируемость через дополнительные проводящие пути).

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

### Возможности фармакотерапии фибрилляции предсердий

Несмотря на значимые достижения в хирургии ФП, лечение этой аритмии в большинстве случаев остается медикаментозным. При определении тактики лечения пароксизмальной ФП, равно как и для всех форм ФП, существует дилемма: осуществлять контроль частоты сокращений желудочков или контроль ритма. В эксперименте доказана возможность "ФП порождать ФП", и нет клинических подтверждений того, что сохранение СР может препятствовать прогрессированию пароксизмальной ФП в хроническую форму [10]. Вместе с тем, в последние годы получены первые обнадеживающие данные, позволяющие предположить, что «синусовый ритм рождает синусовый ритм» [11].

Преимущества восстановления СР не вызывают сомнения: восстановление физиологического контроля над ритмом, сохранение "вклада" систолы предсердий в сердечный выброс, улучшение сердечной гемодинамики, восстановление нормальной электрофизиологии, предотвращение развития дилатации левого предсердия и дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Сохранение СР может уменьшать клинические проявления ФП, улучшая сократительную функцию левого желудочка. Однако профилактическая антиаритмическая терапия имеет ограниченную эффективность и связана со значимым риском возникновения проаритмических и органо-токсических эффектов [12].

В настоящее время продолжаются дискуссии о приоритете контроля ритма и контроля частоты. Исследования PIAF и STAF [13, 14], которые проводились на небольших популяциях пациентов, и крупные исследования AFFIRM и RACE изучали эти две стратегии лечения ФП. Результаты, полученные в этих исследованиях, можно экстраполировать лишь на выделенные группы пациентов при определении долговременной терапии [15, 16]. Представляется, что до тех пор, пока не будут получены дополнительные данные, стратегия лечения должна быть индивидуальной.

Основная цель лечения пациентов с пароксизмальной формой ФП – устранение или уменьшение симптомов аритмии и минимизация риска тромбоэмболических осложнений. Восстановление СР у пациентов с пароксизмальной (персистирующей) формой ФП возможно с помощью электрической или медикаментозной КВ. Необходимость в КВ может быть непосредственной, когда аритмия – основной фактор, ответственный за острую сердечную недостаточность, гипотензию или ухудшение течения стенокардии у пациентов с ишемической болезнью сердца. Однако проведение КВ ассоциировано с риском возникновения тромбоэмболии, если профилактическая антикоагуляция не начата до проведения КВ, и этот риск увеличивается при длительности ФП свыше двух суток. На сегодняшний день не выявлено различий в риске тромбоэмболии при фармакологической или электрической КВ. Рекомендации по антикоагулянтной терапии одинаковы для обоих методов восстановления СР [4].

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

ААП играют большую роль в восстановлении СР. Так, в ряде исследований [18, 12] была показана высокая (более 80%) купирующая эффективность различных ААП, но группы пациентов были разнородными, не учитывались особенности клинического течения эпизодов ФП. Поскольку в этих исследованиях купирующий эффект обычно оценивался через 12-24 часа, эффективность различных классов ААП оказывалась сходной.

Представляется, что определенные факторы должны приниматься во внимание при сравнении купирующего эффекта ААП и оценки реальной разницы между ними: способ назначения, время наступления эффекта, продолжительность ФП, функция ЛЖ и наличие или отсутствие органического поражения сердца. Следует также учитывать и такой важный фактор, как эффект плацебо.

Эффективное и безопасное лечение ФП невозможно без строго детерминированных стандартов терапии. Особое значение в этом плане имеют консолидированные международные рекомендации, которые основаны на данных доказательной медицины. К таким данным относят выводы, полученные в плацебоконтролируемых, рандомизированных многоцентровых исследованиях, а в случае их отсутствия – соглашения, принятые ведущими специалистами мирового уровня. В настоящее время приняты рекомендации Американской коллегии кардиологов, Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (ACC/ANA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). В предыдущей редакции такие рекомендации выходили в 2001 г, но за последние 5 лет был завершен ряд крупномасштабных исследований, в ходе которых были получены новые сведения, существенно изменившие подход к лечению ФП.

Для фармакологической кардиоверсии ФП Guidelines ACC/ANA/ESC-2006 г. предусматривает следующую классификацию:

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

#### Класс IIa.

1. Для фармакологической КВ оправдано назначение амиодарона (уровень доказательности А).
2. Единичная болюсная пероральная доза пропафенона или флекаинида («таблетка в кармане») может применяться для купирования персистирующей формы ФП вне стационара или в больнице у определенных пациентов без дисфункции синусоватриального или атриовентрикулярного (АВ)

узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или заболеваний сердца со структурными изменениями. Перед назначением антиаритмических препаратов IC классов в ряде случаев следует ввести пациенту бета-адреноблокатор или недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов для предотвращения возможного быстрого проведения импульсов по АВ узлу в случае наличия у больного трепетания предсердий (уровень доказательности С).

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

#### Класс IIb.

Для фармакологической кардиоверсии ФП могут использоваться хинидин и прокаинамид, однако в настоящее время применение этих лекарственных средств имеет недостаточную доказательную базу (уровень доказательности С).

#### Класс III.

1. Для фармакологического купирования приступов ФП назначение дигоксина и соталола может быть опасным и поэтому не рекомендуется (уровень доказательности А).
2. Хинидин, прокаинамид, дизопирамид или дофетилид не должны использоваться для купирования ФП вне стационара (уровень доказательности В).

В данном сообщении не рассматриваются вопросы методики и техники проведения электрической КВ; они достаточно полно изложены в специальной литературе. Вместе с тем представляется целесообразным привести, согласно последним Рекомендациям, показания к электрической КВ:

#### Класс I.

1. В случае отсутствия быстрого желудочкового ответа на проводимую антиаритмическую терапию у пациентов с ФП, а также при начинающейся ишемии миокарда, стенокардии, симптомной гипотензии, сердечной недостаточности рекомендована немедленная синхронизированная с зубцом R электрическая КВ (уровень доказательности С).
2. Немедленная КВ постоянным током показана пациентам ФП и наличием аномальных путей проведения в случае очень высокой тахикардии или нестабильной гемодинамики (уровень доказательности В).
3. Рекомендуется КВ для пациентов ФП со стабиль-

ной гемодинамикой, но субъективно тяжело переносимых приступах ФП. В случае рецидива ФП последующая электрическая КВ может быть принята после назначения ААП (уровень доказательности С).

### Класс IIa.

1. Электрическая КВ может использоваться для восстановления ритма как часть долгосрочной стратегии лечения пациентов с ФП (уровень доказательности В).
2. Следует принимать во внимание предпочтение пациента в выборе нечасто повторяемых КВ для лечения симптомной или рецидивирующей ФП (уровень доказательности С).

### Класс III.

1. Не рекомендуется частое повторение электрической КВ пациентам с короткими периодами СР в межприступном периоде, рецидивами после множественных КВ, несмотря на профилактический прием ААП (уровень доказательности С).
2. Электрическая КВ противопоказана пациентам с дигиталисной интоксикацией или гипокалиемией (уровень доказательности С).

Несмотря на то, что фармакологическую и электрическую КВ не сравнивали напрямую, фармакологический подход представляется более простым, но менее эффективным. Необходимо помнить, что успех КВ сомнителен при наличии следующих маркеров уменьшения вероятности достижения и/или поддержания СР: размер левого предсердия более 50 мм; хроническая ФП (более 12 мес); тяжелая левожелудочковая недостаточность, порок митрального клапана, ревматическое поражение сердца, болезни легких, пожилой

возраст, дисфункция синусового узла, множественная предшествующая лекарственная устойчивость.

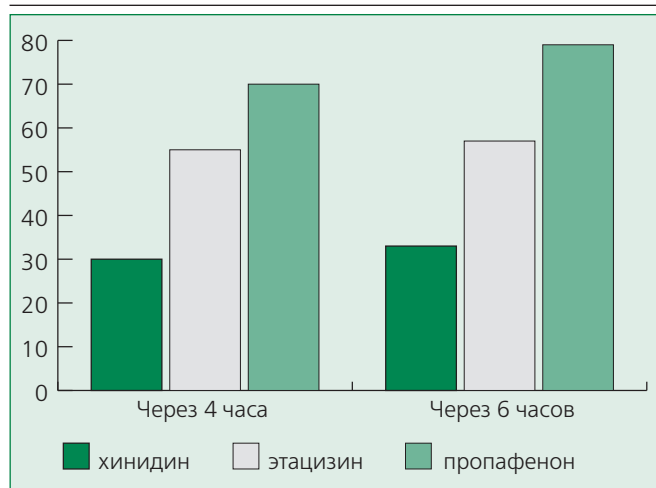
Цели антиаритмической терапии: а) снижение частоты пароксизмов; б) уменьшение продолжительности пароксизмов; в) снижение опасности пароксизмов; г) минимизация проаритмических и органо-токсических эффектов. Антиаритмическая терапия у пациентов с пароксизмальной формой ФП используется для: а) восстановления СР; б) повышения эффективности электрической КВ за счет снижения порога дефибрилляции; в) профилактики ранних рецидивов ФП после КВ; г) поддержания СР после КВ; д) облегчения трансформации ФП в трепетание предсердий, которое может быть купировано чреспищеводной кардиостимуляцией.

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

В рекомендациях ACC/ANA/ESC-2006 по диагностике и лечению ФП все ААП, рекомендуемые для медикаментозной КВ пароксизмальной и устойчивой

Таблица 1. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП до 7 дней

| Препарат                                                    | Путь введения      | Класс рекомендаций | Уровень признака |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Препараты с доказанной эффективностью</b>                |                    |                    |                  |
| Дофетилид                                                   | Перорально         | I                  | A                |
| Флекаинид                                                   | Перорально или в/в | I                  | A                |
| Ибутилид                                                    | в/в                | I                  | A                |
| Пропафенон                                                  | Перорально или в/в | I                  | A                |
| Амиодарон                                                   | Перорально или в/в | IIa                | A                |
| <b>Менее эффективные и недостаточно изученные препараты</b> |                    |                    |                  |
| Дизопирамид                                                 | в/в                | IIb                | B                |
| Прокаионамид                                                | в/в                | IIb                | B                |
| Хинидин                                                     | Перорально         | IIb                | B                |
| <b>Препараты, запрещенные к применению</b>                  |                    |                    |                  |
| Дигоксин                                                    | Перорально или в/в | III                | A                |
| Соталол                                                     | Перорально или в/в | III                | A                |



**Рисунок 1. Ретроспективный анализ данных 109 госпиталей провинции Квебек, Канада (18453 больных с ОИМ в возрасте старше 65 лет; 01.04.96 - 31.03.00) [13]**

форм ФП, разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью, менее эффективные и недостаточно изученные препараты и препараты, запрещенные к применению (рис. 1). Кроме того, выбор ААП, в первую очередь, зависит от функции ЛЖ.

При возникновении пароксизмальной ФП продолжительностью менее 7 дней у пациентов с нормальной функцией ЛЖ целесообразнее назначать ААП IC класса - флекаинид и пропафенон (табл. 1). Их эффективность составляет около 80% в течение 6-8 ч со средним временем купирования 3 ч. Эти ААП можно назначать как внутривенно, так и перорально [19,20]. Болюсные дозы флекаинида и пропафенона при внутривенном введении составляют 2 мг/кг (в течение 5-15 мин) с продолжаемой длительной инфузией 0,007 мг/кг в 1 мин. Учитывая сравнимую эффективность препаратов при пероральном и внутривенном введении, была предпринята попытка разработки стратегии, получившей название «таблетка в кармане».

Необходимость такого подхода была связана с тем, что существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться только лишь к назначению купирующей терапии. У этой группы пациентов отмечаются редкие, хорошо переносимые пароксизмы ФП, тем не менее требующие госпитализации. Пероральная профилактическая терапия не является методом лечения первой линии для таких пациентов. Поэтому альтернативный метод лечения – «таблетка в кармане», при котором пациент принимает однократную дозу ААП в момент начала ФП. Таким образом, основа стратегии «таблетка в кармане» состоит в приеме однократной пероральной дозы лекарственного средства (в данном случае пропафенона или флекаинида) вскоре после начала симптоматической ФП, чтобы улучшить качество жизни и

уменьшить случаи госпитализации. Рекомендации для внебольничного дискретного использования ААП различны для пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП.

У больных с пароксизмальной ФП цель лечения состоит в том, чтобы купировать эпизод или предотвратить рецидив. У больных с персистирующей ФП цель лечения - достижение фармакологической КВ, устранение потребности в электрической КВ или повышение ее эффективности за счет снижения порога дефибрилляции и предотвращения раннего рецидива ФП.

У больных с ФП без структурных заболеваний сердца препараты IC класса могут быть назначены вне стационара. Для многих пациентов без признаков дисфункции синусового или АВ узла, блокады ножек пучка Гиса, удлинения интервала QT, синдрома Бругада или структурной болезни сердца, назначение «таблетки в кармане» пропафенона или флекаинида вне больницы становится выбором, если лечение оказалась безопасным в больнице. В ряде случаев, прежде чем начать применение этих средств, рекомендуются бета-блокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция для предотвращения быстрого АВ проведения в случае предсердного трепетания. Если АВ проведение не ухудшено, бета-блокаторы короткого действия или недигидропиридиновые блокаторы кальция нужно давать, по крайней мере, за 30 мин перед приемом препарата IC класса.

Поскольку завершение пароксизмальной ФП может быть связано с брадикардией вследствие дисфункции синусового и АВ узлов, начальное купирование пароксизма ФП флекаинидом и пропафеноном должно быть предпринято в больнице прежде, чем пациент начнет использование этих препаратов на амбулаторном этапе для преобразования последующих рецидивов ФП.

Стратегия «таблетка в кармане» представляется выполнимым и безопасным методом для определенных пациентов с ФП, но решение начать терапию при выписке из больницы должно быть тщательно индивидуализировано.

По нашим данным [21], время от начала пароксизма до приема пропафенона (пропанорм) составляет 5-10 мин. Препарат был эффективен при 115 из 153 (75%) эпизодов ФП. Среднее время купирования пароксизмов ФП составило  $210 \pm 63$  мин. В 3 случаях пароксизмы купировались через 6 ч после приема пропанорма; при этом за медицинской помощью пациенты не обращались. В 5 случаях, несмотря на развившийся пароксизм ФП, пациенты препарат не принимали. Большинство этих случаев объяснялось хорошей переносимостью эпизодов аритмии. Из 153 эпизодов ФП в 7 случаях потребовалось обращение за медицинской помощью: у одного пациента пароксизм длился более

8 ч (купировался без дополнительного лечения в приемном отделении больницы), у двух больных регистрировался ускоренный сердечный ритм, возникший после приема препарата и также не требовавший дополнительного лечения. В оставшихся случаях была необходима госпитализация для продолжения лечения.

За время наблюдения на фоне приема пероральной купирующей терапии пропанормом не отмечено уменьшения числа пароксизмов, хотя количество госпитализаций и обращений за медицинской помощью значительно уменьшилось. Побочные эффекты и проаритмические эффекты во время одного или более эпизодов были отмечены у 3-х из 41 пациента, принимавшего препарат. В одном случае только на третьем пароксизме ФП на ЭКГ был зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий 1:1, что потребовало добавления бета-адреноблокаторов. У остальных пациентов регистрировались внесердечные побочные эффекты: тошнота, астения, парестезии, головокружения.

Сравнение купирующего эффекта хинидина, этацизина и пропафенона через 4 и 6 ч после приема болюсных доз (см. рис. 1) показало, что наиболее выраженный эффект отмечался у группы пациентов, принимавших пропафенон.

По данным исследования «Прометей» [22], при пероральном приеме нагрузочной дозы пропанорма (600 мг) СР был восстановлен у 84% пациентов. Время восстановления СР составило в среднем  $220 \pm 60$  мин. Купирующий эффект пропанорма первые 4 ч от приема препарата наступил у 64% больных. Побочные эффекты при приеме нагрузочной дозы были обнаружены у 6% пациентов: нарушение внутрижелудочковой проводимости – у 3% больных, атриовентрикулярная блокада II степени – у 3%, диспепсические явления – у 0,9% больных. Снижение артериального давления до 100/70 мм рт.ст. наблюдалось в 10% случаях. Побочные эффекты дополнительного лечения не требовали и исчезли самостоятельно.

Таким образом, стратегия «таблетка в кармане» значительно снизила количество обращений за медицинской помощью, что способствовало улучшению психологического статуса больных. Во время наблюдения аритмические эпизоды и сопутствующее лечение пропанормом оценивались по основным симптоматическим проявлениям аритмии. Вместе с тем, нельзя исключить потенциальной возможности возникновения других типов нарушений ритма.

В целом, можно констатировать, что использование данного подхода представляется эффективным и безопасным методом купирования редких эпизодов ФП после селекции пациентов по базовым клиническим признакам и результатам стационарной терапии.

Анализ 21-го контролируемого исследования [23] позволил сделать вывод, что единичная доза пропафе-

нона, принятая перорально, является терапией первой линии в конверсии ФП с недавним началом. Возможная проаритмия во время лечения с помощью пропафенона или флекаинида – трепетание предсердий с проведением 1:1, которое было выявлено менее чем у 0,5% пациентов. Несомненным преимуществом использования пропафенона был низкий уровень возникновения побочных эффектов.

Таким образом, у пациентов с ФП препарат IC класса пропанорм целесообразно использовать при: а) отсутствии структурных заболеваний сердца; б) минимальных структурных изменениях сердца при отсутствии факторов, приводящих к проаритмии; в) артериальной гипертонии без выраженной гипертрофии или ишемии.

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

Возможно использование амиодарона внутривенно: болюс 5 мг/кг в течение 15-20 мин с последующим инфузионным введением 500-900 мг в течение 12 ч. Уровень эффективности составляет 50-60% со средним временем купирования 12 ч. Побочные эффекты сводятся, в основном, к гипотензии. Также было показано [26], что амиодарон в единичной пероральной дозе эффективен и безопасен для пациентов с недавним началом ФП: к 8-ому часу около 50% пациентов в группе амиодарона и 20% в группе плацебо восстановили СР, а после 24 ч пропорции пациентов с СР были 87% и 35%, соответственно. По-видимому использование амиодарона предпочтительнее у пациентов с СН, ИБС и после операции реваскуляризации. Дофетилид, другой препарат III класса, изучался у пациентов с ФП и трепетанием предсердий. Восстановление СР происходило у 30% пациентов, но эти данные относятся, в основном, к длительно продолжающимся эпизодам ФП. В двух исследованиях EMERALD и SAFIRE-D [27,28] при использовании дофетилида 500 мкг дважды в день в течение 3 дней в 30% достигнуто восстановление СР. Назначение дофетилида также может сопровождаться развитием *torsades de pointes*.

При длительности ФП более 7 суток эффективность ААП снижается (не более чем на 50%). Эта группа пациентов нуждается в проведении антикоагулянтной терапии до КВ. Препараты, рекомендуемые для медика-

Таблица 2. Рекомендации по фармакологической кардиоверсии ФП больше 7 дней

| Препарат                                                  | Путь введения      | Класс рекомендаций | Уровень признака |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| <b>Препараты с доказанной эффективностью</b>              |                    |                    |                  |
| Дофетилид                                                 | Перорально         | I                  | A                |
| Амиодарон                                                 | Перорально или в/в | IIa                | A                |
| Ибутилид                                                  | в/в                | IIa                | A                |
| <b>Малоэффективные и недостаточно изученные препараты</b> |                    |                    |                  |
| Дизопирамид                                               | в/в                | IIb                | B                |
| Флекаинид                                                 | Перорально         | IIb                | B                |
| Прокаинамид                                               | в/в                | IIb                | C                |
| Пропафенон                                                | Перорально или в/в | IIb                | B                |
| Хинидин                                                   | Перорально         | IIb                | B                |
| <b>Препараты, запрещенные к применению</b>                |                    |                    |                  |
| Дигоксин                                                  | Перорально или в/в | III                | B                |
| Соталол                                                   | Перорально или в/в | III                | B                |

ментозной КВ устойчивых форм ФП, разделены на 3 категории: препараты с доказанной эффективностью (дофетилид, амиодарон, ибутилид), менее эффективные и недостаточно изученные препараты (дизопирамид, флекаинид, прокаинамид, пропафенон, хинидин) и препараты, запрещенные к применению (дигоксин, соталол).

У пациентов с персистирующей ФП возможны два варианта проведения электрической КВ: первый связан с более коротким временем конверсии у пациентов, получавших антикоагулянтную терапию, либо у тех, кому была выполнена чреспищеводная Эхо-КГ для выявления тромбов в предсердиях. В этих случаях с помощью ибутилида было достигнуто купирование в 30-40% случаях, а инфузия амиодарона была менее эффективной [4]. Второй вариант лечения требует больше времени до электрической КВ, что связано с назначением варфарина. В ряде исследований по использованию амиодарона (600-800 мг/сут) или пропафенона (600-900 мг/сут) как ААТ перед электрической КВ было отмечено, что среднее время медикаментозного купирования составило 15 дней, а уровень эффективности - 35-50% с несколько более выраженным эффектом пропафенона [29,30]. В табл. 2 представлены рекомендации по фармакологической КВ ФП длительно более 7 дней.

Представляется, что прогрессирование ФП находится в обратной связи с сохранением и удержанием СР. Наличие СР обеспечивает физиологический контроль частоты сердечных сокращений, регулярный ритм, нормальное возбуждение и сокращение предсердий, правильную последовательность АВ проведения, нормальную гемодинамику и функции АВ клапанов. Исходя из этих рассуждений, одинаковый статус страте-

гий сохранения СР и контроля частоты не может быть распространен на всех пациентов с ФП. Уже цитируемые исследования описывали пациентов с факторами риска инсульта и средним возрастом  $69 \pm 10$  лет. В эти исследования не были включены важные группы пациентов, включая молодых индивидуумов с единственным диагнозом ФП, больных с выраженной симптоматикой ФП, застойной СН, лица старческого возраста (> 80 лет) с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Проведенный анализ [17] показал, что пациенты с идиопатической ФП, умеренной гипертрофией ЛЖ, незначительными структурными изменениями сердца составляют до 45% всех пациентов с ФП. Кроме того, существуют особые обстоятельства, при которых патофизиологически обоснованно восстановление и поддержание СР. В первую очередь, это относится к больным с выраженной клиническими симптомами ФП, несмотря на попытки контроля ЧСЖ, что было подтверждено в исследовании AFFIRM [15]. В частности, пациенты со сниженной диастолической функцией ЛЖ плохо переносят потерю предсердной насосной функции, и их состояние улучшается после восстановления СР. Кроме того, в таких случаях возможны трудности достижения адекватного контроля ЧСЖ. Неадекватный контроль ЧСЖ может приводить к развитию тахи-индуцированной кардиомиопатии. Восстановление СР приводит к предотвращению ремоделирования предсердий, что позволяет пациенту оставаться кандидатом на новые виды терапии. Одним из таких новых видов лечения являются катетерные методы лечения. В новых Рекомендациях представлены достижения в технологии катетерной абляции и показания к ее проведению. Подробно освещены новые тенденции в методике отбора пациентов для этой манипуляции, оптимальное поло-

жение катетера, критерии эффективности лечения и пока неполные данные о частоте возникновения осложнений при проведении этой процедуры.

## Заключение

Главное ограничение в исследованиях по фармакологической КВ – это обширный список критериев исключения, используемых в большинстве работ. Так, пациенты с нестабильной или прогрессирующей структурной болезнью сердца были исключены из этих исследований. Кроме того, большинство исследований, по оценке фармакологической КВ, были либо обзорными, либо в них отсутствовал плацебо-контроль, что

вызывало сложности в трактовке эффективности препарата, поскольку с течением времени все больше и больше пациентов спонтанно переходили на СР. Следовательно, в большинстве случаев практически невозможно разделить эффект препарата от спонтанной КВ, особенно в отдаленном периоде. Представляется, что длительность периода после приема препарата – важный определяющий фактор эффективности лекарственного средства. Поэтому требуется проведение дополнительных, тщательно организованных исследований по оценке купирующих эффектов ААП у пациентов с пароксизмальными формами ФП при возможной минимизации эффекта спонтанной КВ.

## Литература

1. Kannel W., Wolf P., Benjamin E. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N.
2. Benajmim E., Levy D., Vaziri S. et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;171:840–4.
3. Reiffel J., Curtis A. Antiarrhythmic Drugs. In: ACCSAP 4: Adult Clinical Cardiology Self-Assessment Program. American College of Cardiology, 2005. p. 15–53.
4. ACC/AHA/ESC guidelines for management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2006;114:700–52.
5. Miller J., Zipes D. Management of the patient with cardiac arrhythmias. In: *Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. Ed. by E. Braunwald, D.P. Zipes, P. Libby. Philadelphia: Saunders, 2001. p. 731–736.
6. Татарский Б.А. Бессимптомная форма фибрилляции предсердий. *Сердечная недостаточность* 2002;(5):217–21.
7. Khan I.A. Oral loading single dose flecainide for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;87:121–8.
8. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2005;149:489–96.
9. Сулимов В.А. Медикаментозная терапия фибрилляции предсердий: настоящее и будущее. *Кардиология* 1999;(7):69–75.
10. Wijffels M., Kirchhof C., Dorland R., et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954–68.
11. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219–26.
12. Slavik R., Tisdale J., Borzak S. Pharmacologic conversion of atrial fibrillation: a systematic review of available evidence. *Prog Cardiovasc Dis* 2001;44:121–52.
13. Hohnloser S., Kuch K., Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation: Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF) – a randomised trial. *Lancet* 2000;356:1789–94.
14. Carlsson J., Miketic S., Windeler J., et al. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1690–6.
15. Wyse D., Waldo A., DiMarco J., et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
16. Pelargonio G., Prystowsky E. Rate versus rhythm control in the management of patients with atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:514–21.
17. Prystowsky E., Benson D., Fuster V., et al. Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996;93:1262–77.
18. Camm J., Haffajee C., Sheldon R., et al. International Consensus Roundtable on Atrial Fibrillation. *Cardiol Rev* 2000;17(Suppl):1–19.
19. Capucci A., Villani G.Q., Piepoli M.F. Reproducible efficacy of loading oral propafenone in restoring sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1345–7.
20. Lenzi T., Boriani G., Botto G., et al. Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1992;70:69–72.
21. Татарский Б.А. Стратегия «таблетка в кармане» при купировании фибрилляции предсердий. *Росс кардиол журн* 2005;(1):45–54.
22. Фомина И.И., Таризманова А.И., Ветлужский А.В., и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. *Кардиоваск тер профилактик* 2005;(4):65–69.
23. Prystowsky E.N. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions. *Am J Cardiol* 2000;85:3–11.
24. Li H., Natale A., Tomassoni G., et al. Usefulness of ibutilide in facilitating successful external cardioversion of refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999;84:1096–8.
25. Reisinger J., Gatterer E., Lang W. et al. Flecainide versus ibutilide for immediate cardioversion of atrial fibrillation of recent onset. *Eur Heart J* 2004;25:1318–24.
26. Khan I.A., Mehta N.J., Gowda R.M. Amiodarone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2003;89:239–48.
27. Greenbaum R.A., Campbell T.J., Channer K.S., et al. Conversion of atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm by dofetilide. The EME-RALD study (European and Australian Multicenter Evaluative Research on atrial fibrillation Dofetilide) Study. *Circulation* 1998;98:1633–9.
28. Singh S., Zoble R.G., Yellen L., et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000;102:2385–90.
29. UK Propafenone PSVT Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of propafenone in the prophylaxis of paroxysmal supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 1995;92:2550–7.
30. Bianconi L., Mennuni M., Lukic V., et al. Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of atrial fibrillation: a placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:700–6.

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



Рабочая группа по диабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета

Авторы (члены рабочей группы): L. Ryden (сопредседатель), E. Standl (сопредседатель), M. Bartnik, G. Van den Berghe, J. Betteridge, M.J. de Boer, F. Cosentino, B. Jonsson, M. Laakso, K. Malmberg, S. Priori, J. Ostergren, J. Tuomilehto, I. Thrainsdottir

Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal (2007) 28, 88-136

© 2007 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов.

Ниже приведены классы рекомендаций и уровни доказательств, на основании которых члены рабочей группы оценивали пользу и эффективность различных вмешательств.

### Классы рекомендаций

- Класс I** Польза и эффективность диагностического метода или лечебного вмешательства доказаны и/или общепризнаны
- Класс II** Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности метода лечения
- Класс IIa** Имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного вмешательства
- Класс IIb** Польза/эффективность менее убедительны
- Класс III\*** Имеющиеся данные или общее мнение свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

\* Применение класса III Европейским обществом кардиологов не рекомендуется

### Уровни доказательств

- A** Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа
- B** Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
- C** Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

### Введение

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто оказываются разными сторонами одной монеты: СД считают эквивалентом коронарной болезни сердца (КБС) и, наоборот, многие пациенты с КБС страдают СД или преддиабетом. В связи с этим для диабетологов и кардиологов пришло время объединить свои усилия, чтобы улучшить качество медицинской помощи миллионам больных сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями.

Европейское общество кардиологов и Европейская ассоциация по изучению диабета разработали рекомендации по ведению пациентов с СД и ССЗ. Рабочей группой экспертов предложен алгоритм обследования пациентов (рис. 1), который должен помочь диагностике ССЗ у больных СД и выявлять метаболические нару-

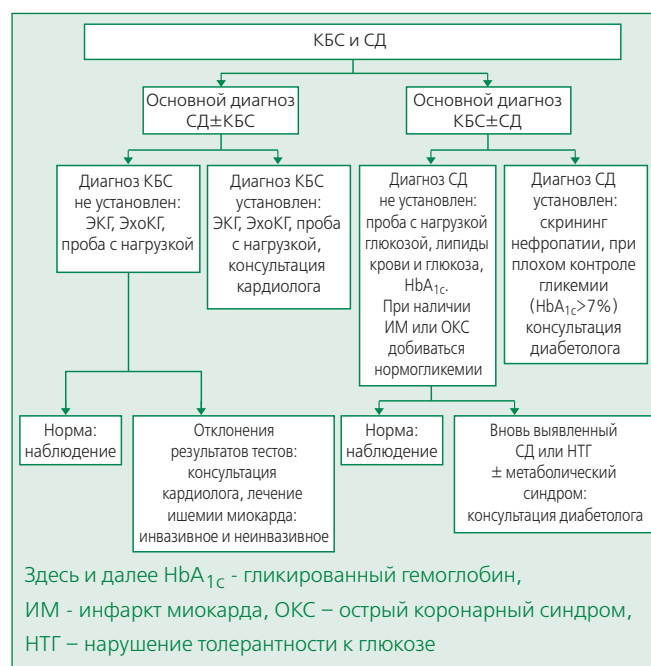


Рис. 1. Алгоритм обследования больных КБС и СД

шения у пациентов с КБС.

Приводимый ниже сокращенный вариант рекомендаций предназначен для практических врачей. Более детальную информацию можно найти в основном документе. В частности, в нем рассматриваются связи между гипергликемией и ССЗ, а также обсуждаются экономические аспекты ведения пациентов. Полный текст руководства можно найти на сайтах [www.escardio.org](http://www.escardio.org) и [www.easd.org](http://www.easd.org).

## Определение, классификация и скрининг диабета и преддиабета

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                  | Класс | Уровень |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Критерии диагностики СД и преддиабета должны учитывать риск ССЗ                                                                                                                                                               | I     | B       |
| Начальные стадии нарушения обмена глюкозы и бессимптомный СД лучше всего диагностировать с помощью пероральной пробы с нагрузкой глюкозой, которая позволяет оценить уровни гликемии натощак и через 2 ч после приема глюкозы | I     | B       |
| Для первичного скрининга СД2 лучше всего использовать опросники (оценка риска) в сочетании с пробой с пероральной нагрузкой глюкозой у пациентов высокого риска                                                               | I     | A       |

СД – это метаболическое заболевание различной этиологии, которое характеризуется хронической гипергликемией и нарушениями обмена углеводов, жиров и

белков, связанными с изменениями секреции и/или действия инсулина [1]. При СД 1 типа (СД1) фактически отсутствует секреция эндогенного инсулина клетками поджелудочной железы, в то время как при СД 2 типа (СД2) уровень глюкозы в крови повышается в результате сочетания инсулинорезистентности, обусловленной генетической предрасположенностью, нездоровой диетой, малоподвижным образом жизни и повышением массы тела (центральное ожирение). СД приводит к развитию поздних осложнений, связанных с поражением микрососудов. Кроме того, у больных СД резко повышен риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и поражения периферических артерий.

## Определение и классификация диабета

Критерии диагностики нарушений метаболизма, предложенные Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [4,5] и Американской ассоциацией диабета (ADA) [6,7], приведены в табл. 1.

СД классифицируют (табл. 2) по этиологии и клиническим стадиям гипергликемии [8]. В рекомендациях ВОЗ выделены СД1, СД2, другие специфические типы СД и гестационный диабет [4].

**Сахарный диабет 1 типа.** Характеризуется дефицитом инсулина, связанным с деструкцией бета-клеток поджелудочной железы. Обычно наблюдается у молодых людей, хотя может развиваться в любом возрасте [9]. При наличии антител к панкреатическим бета-клеткам, например, GADA (антител к декарбоксилазе глютаминовой кислоты), высока вероятность острого или постепенного развития инсулинзависимого СД [10,11].

**Сахарный диабет 2 типа.** Развивается в результате снижения секреции инсулина и чувствительности пе-

Таблица 1. Критерии диагностики нарушений обмена глюкозы ВОЗ (1999) и ADA (1997,2003) (приведены уровни глюкозы в плазме венозной крови)

| Категории                               | Организация | Критерии, ммоль/л (мг%)                                             |
|-----------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------|
| Нормальная регуляция гликемии           | ВОЗ         | Гликемия натощак <6,1 (110) + 2-часовая ПГ <7,8 (140)               |
|                                         | ADA, 1997   | Гликемия натощак <6,1 (110)                                         |
|                                         | ADA, 2003   | Гликемия натощак <5,6 (100)                                         |
| Нарушение гликемии натощак              | ВОЗ         | Гликемия натощак ≥6,1 (110) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)  |
|                                         | ADA, 1997   | Гликемия натощак ≥6,1 (110) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)  |
|                                         | ADA, 2003   | Гликемия натощак ≥5,6 (100) и <7,0 (126) + 2-часовая ПГ <7,0 (126)  |
| Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) | ВОЗ         | Гликемия натощак <7,0 (126) + 2-часовая ПГ ≥7,8 (126) и <11,1 (200) |
| Нарушение гомеостаза глюкозы            | ВОЗ         | Нарушение гликемии натощак или НТГ                                  |
| Сахарный диабет                         | ВОЗ         | Гликемия натощак ≥7,0 (126) или 2-часовая ПГ ≥11,1 (200)            |
|                                         | ADA, 1997   | Гликемия натощак ≥7,0 (126)                                         |
|                                         | ADA, 2003   | Гликемия натощак ≥7,0 (126)                                         |

2-часовая ПГ – 2-часовая постприандиальная гликемия (1 ммоль/л = 18 мг/дл). НТГ может быть диагностировано только с помощью пероральной нагрузки с глюкозой, которую проводят утром после 8-14-часового голодания. Забор крови производят до и через 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды в течение 5 минут.

**Таблица 2. Этиологическая классификация нарушений гликемии**

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Тип 1                                                                             | (деструкция бета-клеток, которая обычно приводит к абсолютной недостаточности инсулина)<br>Аутоиммунный<br>Идиопатический                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Тип 2                                                                             | (может быть следствием преобладающей инсулинорезистентности с относительной недостаточностью инсулина или нарушения секреции инсулина, сочетающейся или не сочетающейся с инсулинорезистентностью)                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Другие типы                                                                       | <p>Генетические дефекты функции бета-клеток</p> <p>Генетические дефекты действия инсулина</p> <p>Заболевания поджелудочной железы</p> <p>Эндокринопатии</p> <p>Вызванный лекарствами или химическими веществами (кортизол, антидепрессанты, бета-блокаторы, тиазиды и др.)</p> <p>Инфекции</p> <p>Редкие формы иммуноопосредованного диабета</p> <p>Другие генетические заболевания, иногда ассоциирующиеся с диабетом (синдром Дауна, атаксия Фридрейха, синдром Кляйнфельтера, синдром Вольфрама)</p> |
| Гестационный диабет*                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| В будущем классификация может быть дополнена по мере идентификации новых форм СД. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| * Включает НТГ и СД                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

риферических тканей к гормону. На начальных стадиях наблюдается инсулинорезистентность, которая приводит к развитию постпрандиальной гипергликемии. В последующем нарушается первая фаза секреции инсулина [12]. Доля СД2 в структуре заболеваемости диабетом у взрослых превышает 90%. В типичном случае он развивается в среднем возрасте. Пациенты часто страдают ожирением и ведут малоподвижный образ жизни.

**Гестационный диабет.** Любые нарушения регуляции гликемии, появляющиеся во время беременности и проходящие после родов. Примерно у 70% женщин с гестационным диабетом в последующем развивается СД [13].

Классификация СД, предложенная ВОЗ [4] и ADA [7], в настоящее время пересматривается. ВОЗ рекомендует диагностировать нарушения обмена глюкозы на основании измерения гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой и предлагает проводить стандартную пероральную пробу с нагрузкой 75 г глюкозы при отсутствии явной гипергликемии [4]. В качестве критериев диагностики СД используются значения гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозы, при ко-

торых возрастает частота диабетической микроангиопатии. Хотя макроангиопатия является основной причиной смерти пациентов с СД2 и с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), наличие макрососудистых осложнений не было учтено при разработке классификации. National Diabetes Data Group [2] и ВОЗ [3] выделили НТГ, которая занимает промежуточное положение между нормальным обменом глюкозы и СД. ADA [6] и эксперты ВОЗ [4] несколько изменили критерии диагностики СД и выделили новую категорию – гипергликемию натощак. ADA недавно предложила снизить критерий диагностики этого состояния с 6,1 до 5,6 ммоль/л [7], однако это предложение было подвергнуто критике и пока не принято экспертами ВОЗ, которые рекомендуют придерживаться старых критериев, разработанных в 1999 г. Эти критерии были пересмотрены новой группой экспертов ВОЗ в 2005 г.

С целью стандартизации результатов анализа гликемии ее было рекомендовано измерять в плазме. Многие приборы предполагают использование цельной, венозной или капиллярной крови. В табл. 3 приведены критерии диагностики, которые следует использовать при анализе этих образцов.

**Таблица 3. Формулы перевода значений глюкозы**

|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,558 + 1,119 x глюкоза цельной крови (ммоль/л)     |
| Глюкоза плазмы (ммоль/л) = 0,102 + 1,066 x глюкоза капиллярной крови (ммоль/л) |
| Глюкоза плазмы (ммоль/л) = - 0,137 + 1,047 x глюкоза сыворотки (ммоль/л)       |

Диагностические категории, установленные на основании результатов анализа гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозы, могут отличаться. Нормальный уровень глюкозы плазмы натощак предполагает наличие адекватной базальной секреции инсулина и адекватной чувствительности печени к действию гормона, который контролирует образование глюкозы в этом органе. При выполнении пероральной пробы с нагрузкой глюкозой в норме происходят подавление выброса глюкозы печенью и увеличение утилизации ее в печени и скелетных мышцах. Чтобы обеспечить нормальную постпрандиальную гликемию, необходима адекватная и своевременная секреция инсулина бета-клетками в сочетании с нормальной чувствительностью печени и мышечной ткани к инсулину [1,16,17].

### Гликированный гемоглобин

Гликированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) – полезный показатель эффективности сахароснижающей терапии, отражающий контроль гликемии на протяжении предыдущих 6-8 нед (срок жизни эритроцитов) [18].

HbA<sub>1c</sub> никогда не рекомендовали использовать для диагностики СД. В низком диапазоне его значения мало информативны. Нормальный уровень HbA<sub>1c</sub> не позволяет исключить наличие сахарного диабета или НТГ.

### Маркеры нарушения обмена глюкозы

Трудности диагностики СД связаны с отсутствием биологических маркеров, которые бы позволили дифференцировать пациентов с нарушенной гликемией натощак, НТГ или СД и людей с нормальным обменом глюкозы. Обсуждалось диагностическое значение диабетической ретинопатии. Однако это состояние проявляется только спустя несколько лет после развития гипергликемии [1,5-10]. Пока общая смертность и ССЗ не учитывались при выделении категорий нарушений обмена на гликемии, ассоциирующихся с высоким риском. Однако подавляющее большинство больных СД умирают от ССЗ, а бессимптомные нарушения метаболизма глюкозы более, чем вдвое, увеличивают риск смерти, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. ССЗ являются более тяжелым и затратным осложнением СД, чем ретинопатия, поэтому их необходимо учитывать при выделении критериев оценки гликемии.

### Сравнение гликемии натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой

Исследование DECODE показало, что риск смерти у пациентов с повышенной гликемией натощак зависит от уровней гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой [15,19,20]. В связи с этим современный критерий диагностики СД на основании постприандиальной гликемии ( $\geq 11,1$  ммоль/л) может быть завышенным. Показано, что повышение гликемии натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л и через 2 ч после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л часто не совпадает. В исследовании DECODE [21] оба критерия имелись только у 28% пациентов, гипергликемия натощак – у 40%, постприандиальная гликемия – у 31%. Среди пациентов с СД, диагностированным на основании постприандиальной гипергликемии, гипергликемия натощак отсутствовала у 52% пациентов, а среди больных СД, диагностированным на основании гликемии натощак, постприандиальная гипергликемия не была выявлена в 59% случаев.

### Скрининг недиагностированного диабета

Полагают, что в мире СД страдают 195 млн человек. К 2030 г. их число увеличится до 330, а возможно и до 500 млн [23,24]. Примерно в 50% случаев СД остается недиагностированным [21,22,24], так как заболевание на протяжении многих лет протекает бессимптомно. Выявление больных СД имеет большое значение. Массовый скрининг бессимптомного диабета не рекомендовался, так как не доказано, что ранняя диагностика и лечение могут улучшить прогноз у таких паци-

ентов [25,26]. Однако не прямые данные свидетельствуют о том, что скрининг может оказаться полезным, учитывая возможность профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, у пациентов с НТГ модификация образа жизни или фармакотерапия могут задержать развитие СД [27].



Рис. 2. Уровни глюкозы натощак и после нагрузки глюкозой позволяют идентифицировать пациентов с бессимптомным сахарным диабетом [21]

### Выявление пациентов группы высокого риска диабета

Пациенты группы высокого риска обычно не осознают, что у них велика вероятность развития или наличия СД. Традиционно большое внимание уделялось выявлению недиагностированного СД2. Только в последнее время стали больше заниматься менее выраженными нарушениями обмена глюкозы, факторы риска которых соответствуют таковым СД2. Выделяют три основных подхода к ранней диагностике: (1) измерение глюкозы крови с целью выявления нарушений гомеостаза глюкозы (позволяет, в лучшем случае, выявить недиагностированный СД); (2) использование демографических и клинических характеристик и лабораторных показателей для оценки вероятности развития СД (данная стратегия не позволяет уточнить текущее состояние обмена глюкозы); (3) применение вопросников для анализа наличия и выраженности этиологических факторов СД2 (в этом случае также не учитывается текущее состояние обмена глюкозы). Последние два подхода могут служить первичными затратно-эффективными методами скрининга. Они позволяют выделить пациентов, которым показано измерение гликемии. Второй подход больше годится для определенных групп пациентов, в частности, больных ССЗ и женщин, перенесших гестационный диабет, в то время как последний метод особенно оправдан в общей популяции (рис. 3). Во всех трех случаях необходимым вторым этапом является измерение гликемии, так как первоначальный скрининг не позволяет установить диагноз.

 Finish Diabetes Association

**Форма для оценки риска развития сахарного диабета 2 типа**

Выберите нужный ответ и сложите полученные баллы

**1. Возраст**

0 до 45 лет  
2 45 – 54 лет  
3 55 – 64 лет  
4 более 64 лет

**2. Индекс массы тела (см. на обороте)**

0 менее 25 кг/м<sup>2</sup>  
1 25 – 30 кг/м<sup>2</sup>  
3 более 30 кг/м<sup>2</sup>

**3. Окружность талии на уровне пупка**

**МУЖЧИНЫ**  
0 менее 94 см  
3 94 – 102 см  
4 более 102 см

**ЖЕНЩИНЫ**  
менее 80 см  
80 – 88 см  
более 88 см

**6. Вы когда-нибудь принимали регулярно антигипертензивные препараты?**

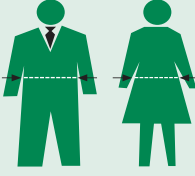
0 нет  
2 да

**7. У вас когда-нибудь находили повышенный уровень глюкозы крови (при диспансеризации, во время болезни, во время беременности)?**

0 нет  
5 да

**8. Страдал ли кто-либо из ваших прямых родственников сахарным диабетом?**

0 нет  
3 да: деды, бабушки, тети, дяди, двоюродные братья и сестры  
5 да: родители, братья, сестры, собственные дети



**Суммарное количество баллов**

Риск развития сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет составляет

Менее 7    низкий: 1 шанс из 100  
7 – 11    повышен: 1 шанс из 25  
12 – 14    умеренный: 1 шанс из 6  
15 – 20    высокий: 1 шанс из 3  
Более 20    очень высокий: 1 шанс из 2

Покалуйста переверните страницу

**Рис. 3. Шкала FINDRISC, которая используется для оценки 10-летнего риска развития СД 2 у взрослых [31]**

Использование различных стратегий позволяет повысить чувствительность ценой специфичности и наоборот. Ложный диагноз может оказаться проблемой только при использовании первого подхода, так как две другие стратегии предполагают оценку риска, а их результаты являются основанием только для модификации образа жизни [25]. Большее число измерений гликемии позволит точнее оценить гликемический статус, в то время как сокращение их числа приведет к большей неопределенности. Если та или иная стратегия не предполагают проведение пробы с пероральной нагрузкой глюкозой, то определить индивидуальную толерантность к глюкозе невозможно. Уровни глюкозы крови натощак и HbA<sub>1c</sub> не позволяют оценить колебания гликемии после еды или нагрузки глюкозой.

Необходимо выделять три объекта исследования: (1) общая популяция; (2) пациенты с предполагаемыми метаболическими нарушениями, например, с ожирением, артериальной гипертонией или отягощенным наследственным анамнезом по СД; (3) пациенты с ССЗ. В последнем случае нарушения гомеостаза глюкозы обычно характеризуются увеличением постпрандиальной гликемии, в то время как уровень глюкозы натощак часто остается нормальным [30]. В связи с этим, в подобных случаях не следует измерять только гликемию натощак. Наличие ССЗ само по себе указывает на

высокий риск, поэтому нет необходимости в отдельной оценке риска СД. Однако таким больным следует провести пробу с пероральной нагрузкой глюкозой. В общей популяции целесообразно начинать скрининг с оценки риска и проводить пробу с нагрузкой глюкозой у пациентов, относящихся к группе высокого риска [31]. Это позволяет предсказать 10-летний риск развития СД2 с точностью 85%; кроме того, он дает возможность выявить бессимптомный СД и НТГ [32,33].

## Эпидемиология сахарного диабета и нарушений обмена глюкозы и сердечно-сосудистый риск

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                   | Класс | Уровень |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Связь между гипергликемией и ССЗ следует рассматривать как континуум. Увеличение уровня HbA <sub>1c</sub> на 1 % сопровождается определенным увеличением риска ССЗ                                             | I     | A       |
| Сердечно-сосудистый риск у больных явным СД повышен в 2-3 раза у мужчин и в 3-5 раз у женщин                                                                                                                   | I     | A       |
| Постпрандиальная гликемия является более надежным маркером сердечно-сосудистого риска, чем гликемия натощак и позволяет выявить повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с нормальной гликемией натощак | I     | A       |
| Нарушения обмена глюкозы сопровождаются особенно высоким сердечно-сосудистым риском у женщин                                                                                                                   | Ila   | B       |

## Распространенность нарушений обмена глюкозы в зависимости от возраста

### Зависимость гликемии от возраста и пола

Средние концентрации глюкозы плазмы через 2 ч после еды у европейцев увеличиваются с возрастом, особенно после 50 лет. У женщин постпрандиальная гликемия значительно выше, чем у мужчин, особенно после 70 лет (возможно, это связано с меньшей продолжительностью жизни у мужчин). Средние концентрации глюкозы плазмы натощак незначительно увеличиваются с возрастом. В возрасте 30-69 лет у мужчин они выше, чем у женщин, а после 70 лет увеличиваются у женщин.

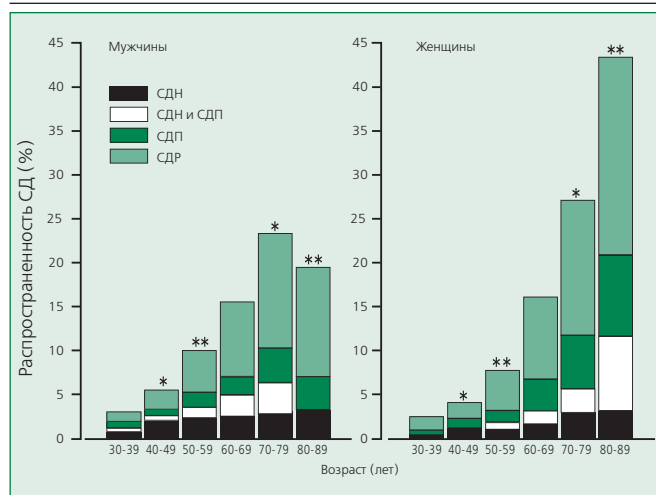


Рис. 4. Распространенность СД с поправкой на возраст и пол в 13 европейских странах в исследовании DECODE [14]

СДН – СД, диагностированный на основании гликемии натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л и постприандиальной гликемии  $< 11,1$  ммоль/л, СДП= СД, диагностированный на основании постприандиальной гликемии  $\geq 11,1$  ммоль/л и гликемии натощак  $< 7,0$  ммоль/л, СДН + СДП = СД, диагностированный на основании гликемии натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л и постприандиальной гликемии  $\geq 11,1$  ммоль/л; СДР = ранее диагностированный СД. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$  для различий распространенности между мужчинами и женщинами.

#### Распространенность сахарного диабета и нарушений обмена глюкозы

Распространенность СД увеличивается с возрастом до 70-80 лет как у мужчин, так и у женщин (рис. 4) [14]. Его частота составляет менее 10% в возрасте до 60 лет, 10-20% - в возрасте 60-69 лет и 15-20% - в старческом возрасте (в таком же проценте выявляется бессимптомный СД). Эти данные свидетельствуют о том, что пожизненный риск развития СД в европейской популяции составляет 30-40%.

Частота НТГ (в отличие от гипергликемии натощак) линейно увеличивается с возрастом. У людей среднего возраста распространенность нарушений гомеостаза глюкозы составляет около 15%, а у пожилых европейцев – 35-40%. Распространенность СД и НТГ, диагностированных на основании постприандиальной гипергликемии, у женщин выше, чем у мужчин, однако частота СД и гипергликемии натощак, диагностированных на основании гипергликемии натощак, у мужчин выше, чем у женщин [14].

#### Сахарный диабет и коронарная болезнь сердца

Основной причиной смерти европейцев, страдающих СД, является КБС. В ряде исследований было показано, что риск смерти от КБС в 2-3 раза выше, чем у людей без диабета [39]. Частота КБС значительно отличается у больных СД1 [40] и СД2, а также в различных популяциях. В исследовании EURODIAB IDDM Complication Study у 3250 больных СД1 из 16 стран Ев-

ропы частота ССЗ составила 9% у мужчин и 10% у женщин [43]. Она увеличивалась с 6% в возрастной группе 15-29 лет до 25% в возрастной группе 45-59 лет, а также зависела от длительности СД. Через 20 лет после начала болезни КБС диагностируют у 29% больных СД1 и нефропатией и 2-3% больных без нефропатии [44].

В ряде исследований сравнивали риск сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирующийся с СД2 и КБС в анамнезе. В финском исследовании в течение, в среднем, 17 лет наблюдали 51735 мужчин и женщин в возрасте 25-74 года (9201 из них умер). Относительный риск коронарной смерти с поправкой на другие факторы риска [49] у мужчин с СД, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) и обоими заболеваниями составил 2,1, 4,0 и 6,4, соответственно, по сравнению с мужчинами, у которых отсутствовали СД или ИМ. У женщин относительный риск составил 4,9, 2,5 и 9,4, соответственно. Относительный риск смерти от любых причин составил 1,8, 2,3 и 3,7 у мужчин и 3,2, 1,7 и 4,4 у женщин. У мужчин и женщин с СД общая смертность была сопоставимой, однако коронарная смертность была значительно выше у мужчин. Таким образом, наличие СД и ИМ в анамнезе сопровождается значительным увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности. Относительный эффект СД был более выраженным у женщин, а ИМ – у мужчин. Повышенный риск развития КБС у больных СД можно было лишь частично объяснить сопутствующими факторами риска, включая артериальную гипертонию, ожирение, дислипидемию и курение. Таким образом, СД и гипергликемия сама по себе и ее последствия являются важными факторами риска КБС и коронарной смертности. Связь между СД и ИМ была подтверждена в исследовании Interheart [160]. СД ассоциировался более чем с двукратным увеличением риска у мужчин и женщин независимо от этнической принадлежности.

#### Нарушения обмена глюкозы и коронарная болезнь сердца

##### Сердечно-сосудистый риск и постприандиальная гипергликемия

Эксперты ВОЗ и ADA расходятся во мнении о том, следует ли диагностировать СД на основании гликемии натощак или через 2 ч после нагрузки глюкозой. В связи с этим важно иметь представление о связи этих состояний со смертностью и сердечно-сосудистым риском [63]. В Japanese Funagata Diabetes Study при анализе выживаемости был сделан вывод о том, что НТГ, но не гипергликемия натощак является фактором риска ССЗ [63]. В финском исследовании было показано, что НТГ является независимым фактором риска развития ССЗ и преждевременной смерти от любых причин и сердечно-сосудистой смертности; развитие явного диабета во

время исследования не отражалось на этом результате [29]. В Chicago Heart Study были включены примерно 12000 мужчин без СД. У белых мужчин с бессимптомной гипергликемией (гликемия через 1 ч после нагрузки глюкозой  $\geq 11,1$  ммоль/л, или 200 мг%) риск сердечно-сосудистой смерти был выше, чем у мужчин с низкой постпрандиальной гликемией ( $< 8,9$  ммоль/л, или 160 мг%) [58]. В нескольких исследованиях изучалась связь между сердечно-сосудистой заболеваемостью и уровнями глюкозы плазмы натощак и через 2 ч после еды. В длительном исследовании, проводившемся в Маврикии [62], у пациентов с изолированной постпрандиальной гипергликемией риск сердечно-сосудистой смерти был вдвое выше, чем у пациентов без диабета, в то время как изолированная гипергликемия натощак не сопровождалась достоверным увеличением смертности (гликемия натощак  $\geq 7,0$  ммоль/л или 126 мг%, и гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой  $< 11,1$  ммоль/л или 200 мг%). Самым убедительным подтверждением связи между НТГ и повышенным риском КБС являются результаты исследования DECODE, в котором были объединены данные 10 европейских когортных исследований (более 22000 пациентов) [68,69]. У пациентов с СД, диагностированным на основании гипергликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой, смертность от всех причин, ССЗ и КБС была выше, чем у людей без постпрандиальной гипергликемии. Значительное увеличение смертности наблюдали также у пациентов с НТГ, в то время как у пациентов с нарушенной и нормальной гликемией натощак смертность не отличалась. Многофакторный анализ показал, что высокая гликемия через 2 ч после нагрузки глюкозой позволяет предсказать смертность от всех причин, ССЗ и КБС (с поправкой на другие основные сердечно-сосудистые факторы риска), тогда как гипергликемия натощак сама по себе не имела предсказательного значения. Высокая постпрандиальная гликемия была фактором риска смерти независимо от гликемии натощак, в то время как повышенная смертность у пациентов с гипергликемией натощак была в значительной степени связана с одновременным увеличением гликемии через 2 ч после нагрузки глюкозой. Максимальное увеличение смертности от ССЗ было выявлено у пациентов с НТГ, особенно с нормальной гликемией натощак. Связь между постпрандиальной гликемией и смертностью была линейной, в то время как сходная ассоциация с гликемией натощак отсутствовала.

#### **Контроль гликемии и сердечно-сосудистый риск**

Хотя в нескольких проспективных исследованиях доказано, что постпрандиальная гипергликемия повышает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, тем не менее возможность уменьшения этого риска путем снижения уровня глюкозы крови через 2 ч после на-

грузки пока не установлена. В исследовании STOP-NIDDM было выявлено статистически значимое снижение частоты ССЗ у больных с НТГ, получавших акарбозу, по сравнению с плацебо [70]. Акарбоза снижает именно постпрандиальную гликемию. Следует отметить низкую статистическую силу анализа из-за очень небольшого числа конечных точек.

Дизайн исследования UKPDS - самого крупного клинического исследования у больных СД2 - не предполагал проверку гипотезы о том, что интенсифицированная сахароснижающая терапия может снизить риск развития ИМ, хотя он уменьшился на 16% (пограничная статистическая значимость) по сравнению с таковой на стандартной терапии. В этом исследовании постпрандиальную гликемию не измеряли. В течение 10 лет разница в концентрациях HbA<sub>1c</sub> между группами больных, получавших интенсифицированную и стандартную сахароснижающую терапию, составила всего 0,9% (7,0 и 7,9% соответственно). Более того, препараты, которые изучались в этом исследовании, в том числе производные сульфонилмочевины, инсулин длительного действия и метформин, в основном влияют на гликемию натощак, а не постпрандиальную гликемию. German Diabetes Intervention Study - это единственное исследование, в которое включали пациентов с вновь выявленным СД2. Оно показало, что контроль постпрандиальной гликемии (через 1 ч после завтрака) оказывает более выраженное влияние на сердечно-сосудистую и общую смертность, чем уменьшение гликемии натощак [72]. В течение 11 лет неадекватный контроль гликемии натощак не сопровождался существенным повышением риска смерти или ИМ, в то время как недостаточный контроль постпрандиальной гликемии ассоциировался со значением увеличением смертности. Дополнительным подтверждением служат результаты мета-анализа 7 длительных исследований, в которых изучалось влияние акарбозы у больных СД2. Риск ИМ в группе акарбозы достоверно снизился по сравнению с группой плацебо [72].

#### **Зависимость частоты коронарной болезни сердца при сахарном диабете от пола**

В среднем возрасте риск КБС у мужчин в 2-5 раз выше, чем у женщин [74,75]. Во фрамингемском исследовании впервые показано, что у женщин с СД в определенной степени утрачивается протективный эффект в отношении КБС [76]. Причина более высокого относительного риска КБС у женщин с СД по сравнению с мужчинами остается неясной. При мета-анализе 37 проспективных когортных исследований, включавших в себя 447064 больных СД, изучали зависимость риска коронарной смертности от пола [81]. У больных СД она была выше, чем у людей, не страдающих СД (5,4 и 1,6%, соответственно). У женщин с СД относитель-

ный риск был значительно выше (3,50; 95% доверительный интервал 2,70-4,53), чем у мужчин (2,06; 95% доверительный интервал 1,81-2,34).

## Обмен глюкозы и цереброваскулярная болезнь

### Диабет и инсульт

Цереброваскулярная болезнь является одной из главных причин заболеваемости и смертности больных СД1 и СД2. В нескольких крупных популяционных исследованиях была подтверждена более высокая частота инсульта у пациентов с СД [85,88]. По данным 15-летнего проспективного исследования, проводившегося в Финляндии, СД является мощным фактором риска развития инсульта (у мужчин 3,4; у женщин 4,9) [82]. СД может также привести к развитию микроатером в мелких сосудах и лакунарного инсульта, который является одним из самых распространенных подтипов ишемического инсульта. Наличие СД у больного инсультом или гипергликемии в острую фазу нарушения мозгового кровообращения сопровождается повышением смертности, ухудшением неврологических исходов и более выраженной инвалидизацией [82,90-101].

Информации о риске инсульта у больных СД1 значительно меньше, чем у пациентов с СД2. В международном исследовании, проводившемся ВОЗ, было выявлено увеличение цереброваскулярной смертности у больных СД1, хотя оно значительно отличалось в разных странах [103]. В финском когортном исследовании (более 5000 пациентов с СД1) было показано, что к возрасту 50 лет (т.е. через 20-40 лет после начала СД) риск острого инсульта соответствует риску острых коронарных осложнений и не зависит от пола [44]. Наличие диабетической нефропатии было самым мощным предиктором инсульта и ассоциировалось с 10-кратным увеличением риска.

### Нарушение толерантности к глюкозе и инсульт

Сведений о частоте бессимптомного СД и НТГ у больных инсультом значительно меньше. В австрийском исследовании [104] из 238 пациентов с инсультом СД имелся у 20% больных, вновь выявленный СД – у 16%, НТГ – у 23%, гипергликемия натощак – у 0,8%. У 20% пациентов значения гипергликемии нельзя было классифицировать из-за отсутствия результатов пробы с пероральной нагрузкой глюкозой. Таким образом, гомеостаз глюкозы был нормальным только у 20% пациентов. В итальянское исследование были включены 106 больных острым ишемическим инсультом без СД в анамнезе. При выписке нарушения обмена глюкозы определялись у 81 (84%) из них (НТГ у 39%, вновь диагностированный СД у 27%), а через 3 мес – у 62 (66%) [105].

## Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нарушениями обмена глюкозы

Хотя в развитых странах за последние десятилетия сердечно-сосудистая смертность снизилась, полагают, что у больных СД она уменьшилась в меньшей степени или вообще не изменилась [106]. В недавно завершеном исследовании было отмечено снижение сердечно-сосудистой заболеваемости на 50% у взрослых больных СД. Однако абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний был в 2 раза выше, чем у людей без СД [161]. Необходимы дополнительные исследования для изучения этого вопроса в европейской популяции.

Необходимо также доказать, что профилактика и контроль постпрандиальной гипергликемии позволяют снизить сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность и риск других поздних осложнений у больных СД2. Следует также пересмотреть критерии диагностики гипергликемии [20]. Преждевременная смертность, ассоциирующаяся с нарушениями обмена глюкозы, регистрируется, в основном, у пациентов с НТГ [15,19]. В связи с этим очевидно, что необходимо уделять больше внимания пациентам с постпрандиальной гипергликемией. Первый шаг – идентификация таких пациентов путем систематического скрининга в группах высокого риска (см. выше). Оптимальным методом профилактики негативных последствий гипергликемии может быть профилактика развития СД2. В настоящее время проводятся контролируемые клинические исследования у пациентов с бессимптомной гипергликемией.

## Идентификация высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний или диабета

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Класс | Уровень |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Метаболический синдром сопровождается повышенным сердечно-сосудистым риском по сравнению с таковым в общей популяции, хотя по информативности он может не иметь преимуществ перед таблицами оценки риска на основании основных сердечно-сосудистых факторов риска (гипертония, курение, гиперхолестеринемия) | II    | B       |
| Существует несколько методов оценки сердечно-сосудистого риска, которые могут быть использованы у пациентов, страдающих и не страдающих СД                                                                                                                                                                   | I     | A       |
| Оценка риска СД2 должна быть частью стандартной оценки риска                                                                                                                                                                                                                                                 | II    | A       |
| Пациентам с ССЗ необходимо проводить пероральную пробу с нагрузкой глюкозой                                                                                                                                                                                                                                  | I     | B       |

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                   | Класс | Уровень |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| При наличии высокого риска СД2 следует рекомендовать модификацию образа жизни и при необходимости проводить фармакотерапию с целью снижения риска развития СД. Такая стратегия может снизить риск развития ССЗ | I     | A       |
| Пациентам с СД следует рекомендовать физическую активность с целью снижения сердечно-сосудистого риска                                                                                                         | I     | A       |

### Метаболический синдром

В 1988 году Reaven [118] описал синдром, включавший в себя инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию, повышение уровня триглицеридов, снижение содержания липопротеидов высокой плотности (ЛВП) и высокое артериальное давление (АД). В последующем этот синдром получил название «метаболического синдрома» [120]. Недавно было предложено считать компонентами этого синдрома маркеры воспаления, микроальбуминурию, гиперурикемию и нарушения фибринолиза и свертывания [121].

### Определения

В настоящее время существует, по крайней мере, 5 определений метаболического синдрома, предложенных ВОЗ в 1998 г. [122] (пересмотрено в 1999 г. [4]), Европейской группой по изучению инсулинорезистентности (EGIR) в 1999 г. [124,125], Советом экспертов национальной образовательной программы по холестерину (АТР III NCEP) в 2001 г. [126,127], Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) в 2003 г. [128,129] и Международной федерацией диабета (IDF) [130]. Критерии ВОЗ и EGIR были предназначены, в основном, для исследовательских целей, а критерии NCEP и AACE – для клинической практики. Критерии IDF 2005 года также нацелены на клиническую практику. Различные критерии приведены в полном тексте рекомендаций ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

Связь между метаболическим синдромом и заболеваемостью/смертностью изучалась в немногочисленных исследованиях. В нескольких исследованиях, проводившихся в Европе, было показано, что метаболический синдром ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [131-134], однако результаты нескольких американских исследований оказались неоднозначными. У 2341 взрослых американцев в возрасте 30-75 лет, принимавших участие в NHANES II, метаболический синдром сопровождался умеренным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, но не оказывал достоверного влияния на риск смерти от любых причин, КБС или инсульта [136]. В San Antonio Heart Study после исключения

больных СД относительный риск общей смертности, ассоциировавшийся с метаболическим синдромом, значительно снизился с 1,45 (1,07-1,96) до 1,06 (0,71-1,58) при использовании критериев NCEP и с 1,23 (0,90-1,66) до 0,81 (0,53-1,24) при использовании модифицированных критериев ВОЗ [127]. Недавно было показано, что критерии NCEP имеют меньшее предсказательное значение, чем существующие модели оценки вероятности СД2 или ССЗ [138]. Lawlor и соавт. [139] установили, что наличие метаболического синдрома по предсказательной ценности сопоставимо с отдельными его компонентами. Это указывает на нецелесообразность объединения отдельных факторов риска в синдром при оценке вероятности сердечно-сосудистой смертности. Критерии диагностики метаболического синдрома по информативности уступают количественным показателям.

### Таблицы риска

Еще в 1967 г. во фраммингемском исследовании были выделены основные сердечно-сосудистые факторы риска, в том числе пол, возраст, систолическое АД, общий холестерин, курение сигарет и СД. Недавно к ним были отнесены также холестерин ЛВП и гипертрофия левого желудочка [140]. Индексы риска изучались в различных популяциях [141-149]. На основании сравнительных исследований был сделан вывод о том, что абсолютный риск может отличаться в разных выборках, в то время как относительный риск является сходным. Была сопоставлена предсказательная ценность критериев метаболического синдрома, предложенных NCEP, и фраммингемского индекса сердечно-сосудистого риска. Результаты San Antonio Study [138] показали, что фраммингемский индекс позволяет предсказать сердечно-сосудистый риск точнее, чем метаболический синдром. Это не удивительно, так как фраммингемский индекс был специально разработан для оценки вероятности сердечно-сосудистых осложнений и в отличие от метаболического синдрома включает в себя курение.

Недавно был предложен European Heart Score (Европейский сердечный индекс) на основании объединения результатов наблюдения более 200000 мужчин и женщин [150]. В когортных исследованиях не были использованы единые критерии диагностики СД, поэтому последний не был включен в индекс риска. Однако указано, что наличие СД позволяет отнести пациента к группе высокого риска. Результаты ряда когортных исследований, особенно DECODE, свидетельствуют о том, что гликемия натощак или через 2 ч после нагрузки глюкозой являются независимыми факторами риска общей и сердечно-сосудистой смертности даже у пациентов без диагностированного СД [15,19,20,69]. Группа исследователей DECODE разработала индекс сер-

дечно-сосудистого риска. В настоящее время он является единственным индексом, включающим в себя НТГ или гипергликемию натощак [157].

В 1982 г. в отчете экспертного комитета ВОЗ по профилактике КБС была предложена популяционная стратегия борьбы с ССЗ путем модификации образа жизни и факторов окружающей среды, определяющих высокую распространенность КБС. Даже небольшое снижение абсолютного риска на уровне всей популяции приводит к улучшению здоровья очень большого числа людей [158]. Эффективность такого подхода была установлена в Финляндии [159]. Для системы здравоохранения необходимо иметь инструмент, позволяющий оценить сердечно-сосудистый риск на основании легко доступной информации. Финский индекс риска диабета (FINDRISC) позволяет предсказать 10-летний риск развития СД2 с точностью 85%. Кроме того, он дает возможность выявить бессимптомный диабет и НТГ [32, 111]. FINDRISC позволяет предсказать развитие ИМ и инсульта [163].

### Профилактика прогрессирования сахарного диабета

Развитию СД2 часто предшествуют различные метаболические нарушения, включая НТГ, дислипидемию и инсулинорезистентность [170]. Хотя СД развивается не у всех пациентов с нарушениями метаболизма, тем не менее его риск у таких людей повышен. В клинических исследованиях было показано [174-178], что модификация образа жизни и фармакотерапия позволяют предупредить или, по крайней мере, затормозить развитие СД2 у пациентов высокого риска.

В шведском исследовании (Malmö) физическая активность и снижение массы тела в течение 5 лет у пациентов с НТГ снизили риск развития СД2 более чем вдвое по сравнению с контрольной группой [174].

В китайском исследовании 577 пациентов с НТГ были рандомизированы на 4 группы: только физические нагрузки, только диета, диета + нагрузка и контроль [175]. Кумулятивная частота развития СД2 в течение 6 лет в первых трех группах была значительно ниже, чем в контрольной (41%, 44%, 46% и 68%, соответственно).

В финском исследовании снижение массы тела, по крайней мере, на 5% на фоне программы интенсивной диетотерапии и физических упражнений у мужчин и женщин среднего возраста с избыточной массой тела и НТГ привело к снижению риска развития СД2 на 58% ( $p < 0,001$ ) [176]. Снижение риска было прямо связано с выраженностью изменений образа жизни, в частности СД в течение 1 года не развился ни у одного из пациентов, достигших, по крайней мере, 4-х целей вмешательства [108, 179].

В исследовании US Diabetes Prevention Programme было показано, что модификация образа жизни у взрослых американцев с избыточной массой тела и НТГ снижает частоту развития СД2 на 58% [109]. Целью программы было снижение массы тела, по крайней мере, на 7% и увеличение физической активности, по крайней мере, до 150 мин в неделю. Кумулятивная частота СД в группах пациентов, получавших немедикаментозную профилактику или метформин, и в контрольной группе составила 4,8, 7,8 и 11,0 на 100 человеко-лет, соответственно. Таким образом, одного случая СД можно избежать путем модификации образа жизни у 7 пациентов с НТГ в течение 3-х лет или применения метформина у 14 пациентов.

С учетом этих результатов американская ассоциация диабета и Национальный институт диабета, желудочно-кишечных и почечных заболеваний (NIDDK) рекомендовали проводить скрининг гипергликемии у всех людей в возрасте старше 45 лет с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>. Пациентам с преддиабетом целесообразно рекомендовать программу диетотерапии и физических тренировок [180]. У пациентов с метаболическим синдромом повышен риск ССЗ и смертности [131, 132, 136], поэтому модификация образа жизни у пациентов с ожирением или гипергликемией должна способствовать улучшению общего состояния здоровья и увеличению ожидаемой продолжительности жизни. Число пациентов, которых необходимо пролечить (NNT), чтобы предупредить один случай СД2 путем модификации образа жизни у больных НТГ очень низкое (табл. 4).

В недавно завершенном индийском исследовании (Indian Diabetes Prevention Programme) модификация

Таблица 4. Результаты немедикаментозной профилактики СД2 у пациентов с НТГ в 4-х исследованиях

| Исследование  | Размер когорты | Средний ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | Длительность, лет | Снижение ОР, % | Снижение АР, % | NNT |
|---------------|----------------|--------------------------------|-------------------|----------------|----------------|-----|
| Malmö [174]   | 217            | 26,6                           | 5                 | 63             | 18             | 28  |
| DPS [108]     | 523            | 31,0                           | 3                 | 58             | 12             | 22  |
| DPP [109]     | 2161*          | 34,0                           | 3                 | 58             | 12             | 21  |
| Dq Qing [175] | 500            | 25,8                           | 6                 | 46             | 27             | 25  |

ОР – относительный риск, АР – абсолютный риск, NNT – число больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного случая диабета в течение 12 мес.

\* группы пациентов, получавших плацебо или немедикаментозные меры (диета и нагрузка)

образа жизни и метформин в одинаковой степени снижали частоту развития СД, однако их комбинация не привела к улучшению результатов профилактики [37].

В исследовании DREAM [268,318] изучалась эффективность рамиприла и розиглитазона в профилактике развития СД у пациентов с НТГ и/или нарушенной гликемией натощак. Первичной конечной точкой были СД или смерть. Медиана длительности наблюдения составила 3 г. Частота комбинированной конечной точки достоверно не отличалась в группах рамиприла и плацебо (18,1% и 19,5%, соответственно; отношение шансов 0,91, 95% доверительный интервал 0,81-1,03). В то же время, розиглитазон значительно снизил частоту конечной точки по сравнению с плацебо (11,6% и 26,0%, соответственно; отношение шансов 0,40; доверительный интервал 0,35-0,46;  $p<0,0001$ ). Общая частота сердечно-сосудистых исходов достоверно не отличалась между группами розиглитазона и плацебо. Однако в группе розиглитазона было отмечено значительное увеличение массы тела ( $p<0,0001$ ) и числа случаев сердечной недостаточности (0,5% и 0,1%;  $p<0,01$ ). Дизайн исследования DREAM не предполагал анализа сердечно-сосудистых исходов, так как для этого требовалось увеличение длительности наблюдения. Длительное наблюдение необходимо также для того, чтобы оценить, сохранится ли профилактический эффект розиглитазона после его отмены или нет. Таким образом, розиглитазон до получения дополнительных данных нельзя считать адекватным средством профилактики ССЗ у пациентов с нарушенным обменом глюкозы. Исследование IDPP-1 показало, что модификация образа жизни и метформин позволяют предупредить СД2 у индийцев с НТГ [37].

Исследование STOP-NIDDM впервые показало, что снижение постпрандиальной гликемии эффективно в профилактике острых сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НТГ [70]. В исследовании NHANES III было установлено, что контроль холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП), холестерина ЛВП и АД у пациентов с метаболическим синдромом (без диабета и КБС) приводит к снижению риска коронарных осложнений на 51% у мужчин и 43% у женщин. Снижение этих факторов риска до оптимальных уровней привело бы к профилактике 81% и 82% исходов, соответственно [183].

### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний путем увеличения физической активности

Регулярные физические нагрузки сопровождаются снижением сердечно-сосудистой и общей смертности [186-191]. В исследовании Aerobic Cetner Longitudinal Study невысокая физическая активность ассоциировалась с увеличением относительного риска смерти от лю-

бых причин [186]. Физические нагрузки вызывали снижение сердечно-сосудистой смертности у больных СД [191]. У людей, занимающихся физическим трудом, сердечно-сосудистая смертность была на 40% ниже, чем у людей, чья работа не связана с физическими нагрузками. Высокая и умеренная физическая активность ассоциировалась со снижением сердечно-сосудистой смертности на 33% и 17% по сравнению с таковой у людей, ведущих малоподвижный образ жизни [190]. Таким образом, снижение сердечно-сосудистого риска под влиянием физических нагрузок у больных СД может быть сопоставимо с эффектом фармакотерапии. ADA, эксперты NCEP и IDF (Европейский регион) рекомендовали физическую активность в качестве меры первичной и вторичной профилактики ССЗ у больных СД [127,193,194]. Уровень физической активности можно оценить с помощью простых вопросников и шагометров. Важно, чтобы медицинские работники рекомендовали больным СД увеличение физической активности.

### Снижение сердечно-сосудистого риска

| Рекомендации                                                                                                | Класс | Уровень |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Структурированное обучение пациентов позволяет улучшить контроль метаболизма и АД                           | I     | A       |
| Модификация образа жизни улучшает контроль метаболизма                                                      | I     | A       |
| Самостоятельное мониторирование глюкозы улучшает контроль гликемии                                          | I     | A       |
| Близкий к норме контроль гликемии ( $HbA_{1c}<6,5\%$ ) снижает риск микрососудистых осложнений              | I     | A       |
| снижает риск макрососудистых осложнений                                                                     | I     | A       |
| Интенсифицированная инсулинотерапия снижает заболеваемость и смертность больных СД1                         | I     | A       |
| Ранняя эскалация сахароснижающей терапии приводит к снижению заболеваемости и смертности больных СД2        | Ila   | B       |
| При неадекватном контроле гликемии у больных СД2 следует обсуждать возможность назначения инсулина          | Ilb   | C       |
| У пациентов с избыточной массой тела и СД2 в качестве препарата первого ряда следует использовать метформин | Ila   | B       |

### Модификация образа жизни

Хроническая гипергликемия при СД1 и СД2 приводит к развитию микрососудистых осложнений со стороны сетчатки и почек и макрососудистых осложнений со стороны сердца, головного мозга и нижних конечностей, а также нейропатии с поражением вегетативной

и периферической нервной системы [286-294]. Макрососудистые осложнения встречаются примерно в 10 раз чаще, чем тяжелые микрососудистые осложнения. Их обнаруживают еще до развития явного СД2 [295-297]. Гипергликемия является одним из сосудистых факторов риска, которые часто объединяют в метаболический синдром [118,131,135,300]. В связи с этим фармакотерапия должна быть комплексной и проводиться на фоне немедикаментозных мер, включающих в себя модификацию образа жизни и самостоятельное мониторирование гликемии [301-305]. Большое значение имеет прекращение курения.

Перед рандомизацией пациенты, включенные в UKPDS, в течение 3-х мес получали немедикаментозное лечение. На фоне снижения массы тела в среднем на 5 кг уровень  $HbA_{1c}$  снизился примерно на 2% (до значения, близкого к 7%) [303]. Следовательно, немедикаментозные мероприятия, по крайней мере, не уступают по эффективности сахароснижающей терапии, которая снижает средний уровень  $HbA_{1c}$  на 1,0-1,5% (табл. 5).

Немедикаментозные меры включают в себя физические нагрузки по 30 мин, по крайней мере, 5 раз в неделю, снижение калорийности пищи до 1500 ккал/сут, ограничение потребления жиров до 30-35% от общей калорийности пищи (10% мононенасыщенных жирных кислот, например, оливковое масло), увеличение потребления клетчатки до 30 г/сут, ограничение потребления жидких моно- и дисахаров [108,109,301,303,307,308].

При решении вопроса о лечении необходимо учитывать наличие сопутствующих болезни артериальной гипертензии, дислипидемии и микроальбуминурии [131,135,275,298-300]. Наличие инсулинорезистентности и висцерального ожирения имеет ключевое значение для выбора адекватной терапии не только гипергликемии, но и артериальной гипертензии и дислипидемии [269-300]. Уменьшение различных факторов риска у пациентов с СД2 приводит к значительному улучшению исходов [309]. В исследовании Steno лечение

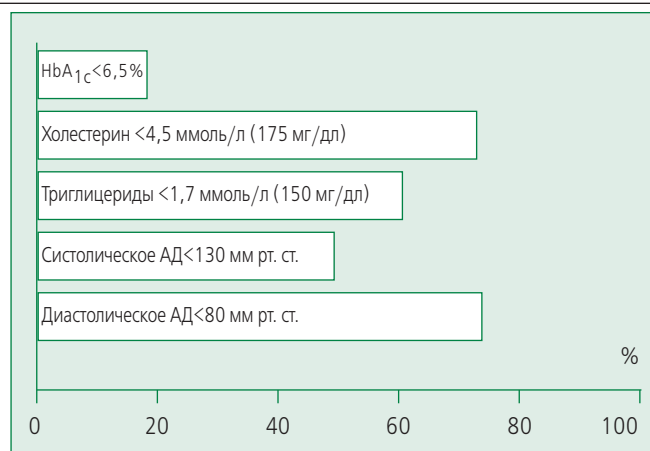


Рис. 5. Процент больных, достигших целевых уровней интенсифицированной терапии в исследовании Steno-2 [309]

ние гипергликемии, артериальной гипертензии и дислипидемии в сочетании с применением ацетилсалициловой кислоты у пациентов высокого риска с микроальбуминурией сопровождалось снижением риска основных сердечно-сосудистых исходов более чем на 50% (NNT составило всего 5 за 8 лет) ( $p=0,008$ ). Коррекция факторов риска оказалась высоко-эффективной в профилактике сердечно-сосудистых осложнений, что подтверждало результаты UKPDS. В исследовании Steno-2 далеко не всегда удавалось достичь целевых значений факторов риска. Труднее всего было обеспечить необходимое снижение уровня  $HbA_{1c}$  (рис. 5).

Этот факт, выявленный также в исследовании UKPDS [71,291], демонстрирует целесообразность комбинированной сахароснижающей терапии по аналогии с лечением артериальной гипертензии. Достижение целевых значений факторов риска имеет ключевое значение при лечении СД. При наличии признаков поражения сосудов (микро- или макро-) всем пациентам с СД следует назначать антитромбоцитарные средства, особенно ацетилсалициловую кислоту [309,310]. Целевые уровни факторов риска приведены в табл. 13. Следует подчеркнуть необходимость снижения уровня  $HbA_{1c}$  до целевого значения, что определяет целесообразность ранней эскалации сахароснижающей терапии.

## Контроль гликемии

### Связь с микроангиопатией и нейропатией

Рандомизированные контролируемые исследования убедительно доказали, что жесткий контроль гликемии позволяет снизить риск развития диабетической микроангиопатии и нейропатии [71,286,287,291,309,314] и оказывает благоприятное влияние на течение ССЗ [288-291,295]. Нефропатия ускоряет их прогрессирование, а автономная нейропатия может маскировать сердечно-сосудистые симптомы. Необходимо ежегодно проводить скрининг на микроальбуминурию и ретинопатию.

Таблица 5. Эффективность сахароснижающих средств у больных СД2 [53,54,331]

| Препараты                     | Среднее снижение $HbA_{1c}$ (%) |
|-------------------------------|---------------------------------|
| Ингибиторы альфа-глюкозидаз   | 0,5-1,0                         |
| Бигуаниды                     | 1,0-1,5                         |
| Глиниды                       | 0,5-1,5                         |
| Глитазоны                     | 1,0-1,5                         |
| Инсулин                       | 1,0-2,0                         |
| Производные сульфонилмочевины | 1,0-1,5                         |

Интенсифицированная сахароснижающая терапия, обеспечивающая снижение уровня  $HbA_{1c}$  до близких к норме значений, вызывала значительное снижение частоты и тяжести микрососудистых и нейропатических осложнений у больных СД1 и СД2. Ее эффективность доказана не только при первичной, но и при вторичной профилактике [71,286,287,314]. В исследованиях DCCT и UKPDS выявлена линейная связь между уровнем  $HbA_{1c}$  и микрососудистыми осложнениями [287,295]. В DCCT снижение концентрации  $HbA_{1c}$  на 10% ассоциировалось со снижением риска развития и прогрессирования ретинопатии на 40-50%, хотя абсолютное снижение риска было менее значительным при уровнях  $HbA_{1c}$  менее 7,5%. В исследовании UKPDS снижение уровня  $HbA_{1c}$  на каждый 1,0% сопровождалось уменьшением риска микрососудистых осложнений на 25%, хотя и в этом случае абсолютный риск был достаточно низким при концентрации  $HbA_{1c}$  менее 7,5%. При наличии нефропатии и ретинопатии необходимо дополнительное лечение, включая адекватный контроль АД с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и/или блокаторов рецепторов ангиотензина II, и прекращение курения.

#### Связь с макроангиопатией

Связь гипергликемии с макроангиопатией менее очевидна, чем с микроангиопатией [71,286,288,295,309,310,314]. В исследовании EDIC показано, что жесткий контроль гликемии (средний уровень  $HbA_{1c}$  близкий к 7% в течение первых 7-10 лет) вызывает снижение частоты сердечных на 42% [316]. Риск ИМ и инсульта, а также смерти от ССЗ снизился на 57%. Единственным фактором, который мог повлиять на результаты исследования, была более высокая частота микроальбуминурии и протеинурии у больных с недостаточным контролем гликемии (эти осложнения прямо зависят от контроля гликемии). Снижение уровня  $HbA_{1c}$  оказалось главным фактором, определявшим снижение сердечно-сосудистого риска. Снижение концентрации  $HbA_{1c}$  на каждый 1,0% ассоциировалось с уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений на 21%. В исследовании UKPDS такое же снижение уровня  $HbA_{1c}$  вызывало снижение частоты ИМ на 14%, а также смертности от диабета и общей смертности [71,295]. В исследовании KUMAMOTO более низкие уровни  $HbA_{1c}$  (7,0 против 9,0%) ассоциировались со снижением частоты сердечно-сосудистых исходов в течение 10 лет более чем в 2 раза по сравнению с контролем. Однако эта разница не достигла статистической значимости из-за низкого абсолютного числа исходов [315].

Практически во всех проспективных исследованиях увеличение риска макрососудистых осложнений отмечалось при показателях гликемии, незначительно превышавших норму или находившихся на верхней гра-

нице нормы [292,295-297]. Уровни глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки глюкозы позволяют точнее предсказать риск сердечно-сосудистых исходов, чем гликемия натощак [15,62,63,178]. Снижение постпрандиальной гликемии с помощью ингибитора альфа-глюкозидазы предупреждало развитие явного СД2 на стадии НТГ и сопровождалось снижением частоты сердечно-сосудистых исходов. Однако число осложнений было относительно небольшим, поэтому эти результаты следует интерпретировать с осторожностью [70,178]. При анализе результатов рандомизированных исследований с применением ингибитора альфа-глюкозидазы была подтверждена профилактическая эффективность контроля постпрандиальной гликемии [73]. Инсулинорезистентность является еще одним мощным фактором риска ССЗ [131,135,300]. Контроль постпрандиальной гликемии оказывал благоприятное влияние на другие компоненты метаболического синдрома, такие как артериальная гипертензия и нарушения липидного обмена [319]. Уменьшение инсулинорезистентности и уровня  $HbA_{1c}$  в исследовании PROACTIVE ассоциировалось со снижением риска смерти, ИМ и инсульта на 16% (абсолютная разница 2,1%; NNT=49) [320].

#### Связь с острым коронарным синдромом

Результаты большого числа исследований свидетельствуют о том, что уровни сахара крови при поступлении больных острым коронарным синдромом (ОКС) тесно коррелируются с риском ближайших и поздних исходов [393,321-324]. Более высокие концентрации сахара крови у больных СД, в том числе впервые выявленным, позволяли предсказать ухудшение прогноза как в стационаре, так и после выписки [319-324]. В исследовании DIGAMI изучалась эффективность снижения острой гипергликемии, выявленной при поступлении у больных с ОКС с помощью инфузии инсулина-глюкозы. В течение 24 ч гликемия значительно снизилась в основной группе. Абсолютное снижение смертности составило 11% (NNT=9). Благоприятный эффект сохранялся через 3,4 года (снижение относительного риска смерти примерно на 30%) [323,325]. DIGAMI 2 подтвердило, что контроль гликемии позволяет предсказать риск смерти через 2 года, хотя клинически значимой разницы между различными схемами сахароснижающей терапии выявлено не было [326]. В недавно опубликованном исследовании, в котором больных наблюдали в течение всего 3-х мес, снижение уровня гликемии ассоциировалось с уменьшением смертности больных СД, перенесших ИМ, хотя инсулинотерапия сама по себе не снижала риска смерти [66].

Влияние снижения острой гипергликемии у больных СД и ОКС изучалось также в регистре ИМ (Schwabing Myocardial Infarction Registry). Если бы все остальные вмешательства в равной мере применялись у пациентов без

СД и с СД, то контроль гликемии приводил к «нормализации» смертности в течение первых 24 ч, а госпитальная летальность была бы сопоставимой у больных, страдавших и не страдавших СД.

#### Современные методы контроля гликемии

При СД1 золотым стандартом является интенсифицированная инсулинотерапия, предполагающая адекватную диетотерапию и самостоятельное мониторирование уровней глюкозы крови. Целью ее является снижение уровня  $HbA_{1c} < 7\%$ . При титровании дозы инсулина необходимо учитывать частоту эпизодов гипогликемии (частота тяжелых гипогликемических реакций в идеале должна быть ниже 15 на 100 человеко-лет [310,328]).

При СД2 цели фармакотерапии однозначно не определены. Различные ассоциации диабетологов рекомендуют снижать уровень  $HbA_{1c}$  до 7,0 или 6,5% [310,328,329] (табл. 6).

К сожалению, в исследованиях UKPDS и Steno 2-го целевого контроля гликемии в течение длительного срока удалось добиться у меньшинства больных [71,309]. Основным достижением в борьбе с СД2 было внедрение комбинированной терапии, польза которой была первоначально показана в исследовании UKPDS [330].

Комбинированное лечение рекомендуют назначать на более ранних этапах, чтобы добиться максимально-го эффекта и свести к минимуму нежелательные реакции.

Основанием для подобного подхода является тот факт, что при применении средних доз сахароснижающих средств степень снижения гликемии составляет около 80% от максимальной. При этом уменьшаются побочные эффекты, такие как увеличение массы тела, желудочно-кишечный дискомфорт и гипогликемические реакции [331]. Если пероральные сахароснижающие средства в адекватных дозах и в комбинации с немедикаментозными методами не позволяют достичь целевого контроля гликемии, целесообразно раннее назначение инсулина. Основными факторами, определяющими выбор терапии, являются индекс массы тела (ИМТ), риск гипогликемии, почечная и сердечная недостаточность (табл. 7) [331].

При подборе сахароснижающей терапии следует учитывать стадию болезни и метаболический фенотип [331-334], а также характер нарушения гомеостаза глюкозы (табл. 8). При отсутствии противопоказаний важным компонентом сахароснижающей терапии (как монотерапии, так и комбинированной) является метформин [291].

Таблица 6. Целевые показатели контроля гликемии у больных СД [107,110.420]

| Организация | $HbA_{1c}$ , % | Гликемия натощак, ммоль/л | Постприандиальная гликемия, ммоль/л |
|-------------|----------------|---------------------------|-------------------------------------|
| ADA         | $<7$           | $\leq 6,7$ (120)          | Нет                                 |
| IDF-Europe  | $\leq 6,5$     | $\leq 6,0$ (108)          | $\leq 7,5$ (135)                    |
| AACE        | $\leq 6,5$     | $\leq 6,0$ (108)          | $<7,8$ (140)                        |

ADA – Американская ассоциация диабета, AACE – американская ассоциация клинических эндокринологов, IDF – международная федерация диабета. В скобках – мг%

Таблица 7. Возможные побочные эффекты сахароснижающих средств у больных СД2 [331]

| Возможные проблемы                | Препараты, применения которых следует избегать              |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Прибавка массы тела               | Производные сульфонилмочевины, глиниды, глитазоны, инсулин  |
| Желудочно-кишечные нарушения      | Бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы                     |
| Гипогликемия                      | Производные сульфонилмочевины, глиниды, инсулин             |
| Нарушение функции почек           | Бигуаниды, производные сульфонилмочевины                    |
| Нарушение функции печени          | Глиниды, глитазоны, бигуаниды, ингибиторы альфа-глюкозидазы |
| Нарушение функции сердца и легких | Бигуаниды, глитазоны                                        |

Таблица 8. Тактика выбора сахароснижающих средств с учетом нарушения гомеостаза глюкозы

|                                 |                                                                                                                                           |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Постприандиальная гипергликемия | Ингибиторы альфа-глюкозидазы, коротко действующие производные сульфонилмочевины, глиниды, инсулин короткого действия или аналоги инсулина |
| Гипергликемия натощак           | Бигуаниды, длительно действующие производные сульфонилмочевины, глитазоны, длительно действующие инсулин или аналоги инсулина             |
| Инсулинорезистентность          | Бигуаниды, глитазоны, ингибиторы альфа-глюкозидаз                                                                                         |
| Дефицит инсулина                | Производные сульфонилмочевины, глиниды, инсулин                                                                                           |

Эффективная многокомпонентная сахароснижающая терапия предполагает самостоятельное мониторирование уровня глюкозы крови. Схема мониторирования гликемии зависит от выбора сахароснижающих препаратов и метаболического фенотипа. Если целью лечения является близкая к норме гликемия, то следует учитывать уровень глюкозы крови не только натощак, но и после еды. Monnier и соавт. [312] показали, что для достижения адекватного контроля гликемии ( $HbA_{1c} < 8\%$ ) необходимо снижать постпрандиальную гликемию. Результаты недавнего мета-анализа продемонстрировали пользу мониторирования гликемии у больных СД2, не получающих инсулин [311, 312].

Накапливаются данные о том, что близкий к норме контроль гликемии снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Целевые показатели гликемии у больных СД1 и СД2 приведены в табл. 6. Однако их следует подбирать индивидуально с учетом риска гипогликемических и других нежелательных реакций.

## Дислипидемия

| Рекомендации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Класс | Уровень |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Повышенный уровень ЛНП и низкий уровень ЛВП являются важными факторами риска у больных СД                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | I     | A       |
| Статины являются средствами первого ряда в лечении высокого уровня холестерина ЛНП у больных СД                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | I     | A       |
| У больных СД с ССЗ лечение статинами начинают независимо от исходного уровня холестерина ЛНП; целевое его значение составляет $<1,8-2,0$ ммоль/л (70-77 мг%)                                                                                                                                                                                                                                                                  | I     | B       |
| Взрослым больным СД2, не страдающим ССЗ, статины следует назначать, если уровень холестерина ЛНП превышает 3,5 ммоль/л (135 мг%); целесообразно добиваться его снижения на 30-40%                                                                                                                                                                                                                                             | IIb   | B       |
| Учитывая высокий риск развития ССЗ у всех больных СД1, достигших 40-летнего возраста, следует обсуждать возможность терапии статинами. В возрасте 18-39 лет (СД1 или СД2) статины следует применять только при наличии других факторов риска, таких как нефропатия, плохой контроль гликемии, ретинопатия, гипертония, гиперхолестеринемия, метаболический синдром или отягощенный семейный анализ по сосудистым заболеваниям | IIb   | C       |
| У больных СД и гипертриглицеридемией (более 2 ммоль/л, или 177 мг%), сохраняющейся после снижения уровня холестерина ЛНП до целевого значения на фоне терапии статинами, необходимо увеличить дозу статина, чтобы добиться снижения уровня холестерина не-ЛВП. В некоторых случаях возможна комбинированная терапия с использованием эзетимиба, никотиновой кислоты или фибратов                                              | IIb   | B       |

## Эпидемиология

Дислипидемия является компонентом метаболического синдрома и преддиабета. У больных СД2 ее часто обнаруживают сразу после установления диагноза. Дислипидемия сохраняется, несмотря на сахароснижающую терапию, поэтому при наличии нарушений липидного обмена необходимы диета, модификация образа жизни и применение липидоснижающих препаратов. У большинства пациентов имеются умеренная гипертриглицеридемия, снижение уровня холестерина ЛВП и постпрандиальная гиперлипидемия. Уровни общего холестерина и холестерина ЛНП сходны с таковыми у пациентов без СД, однако частицы ЛНП являются плотными и имеют небольшие размеры. Такие ЛНП оказывают атерогенное действие. Кроме того, происходит накопление атерогенных ремнантных частиц, содержащих много холестерина.

Дислипидемия часто встречается у больных СД2. По данным исследования Botnia (4483 мужчин и женщин в возрасте 35-70 лет; 1697 больных СД и 798 пациентов с гипергликемией натощак), частота снижения уровня холестерина ЛВП ( $<0,9$  ммоль/л [35 мг%] у мужчин и  $<1,0$  ммоль/л [39 мг%] у женщин) и/или повышения уровня триглицеридов ( $>1,7$  ммоль/л [151 мг%]) у больных СД была в 3 раза выше, чем у пациентов с нормальной толерантностью к глюкозе. У пациентов с гипергликемией натощак частота дислипидемии была в 2 раза выше, чем у здоровых людей [131]. В этом и других исследованиях дислипидемия у женщин была более выраженной, чем у мужчин.

## Дислипидемия и сосудистый риск

Хотя уровни общего холестерина и холестерина ЛНП у больных СД2 сходны с таковыми у пациентов без СД, они являются важными сосудистыми факторами риска [335-337]. В исследовании UKPDS было показано, что увеличение уровня холестерина ЛНП на 1 ммоль/л (38,7 мг%) ассоциируется с увеличением частоты сердечно-сосудистых исходов на 57%. Низкий уровень холестерина ЛВП также оказался важным фактором: его увеличение на 0,1 ммоль/л (4 мг%) сопровождалось снижением сердечно-сосудистого риска на 15% [336]. Учитывая сложное взаимодействие триглицеридов и других липопротеидов и вариабельность концентраций триглицеридов, очевидно, что подтвердить их прогностическое значение с помощью математических методов, таких как многофакторный регрессионный анализ, сложно. При мета-анализе популяционных когортных исследований было показано, что при увеличении уровня триглицеридов на 1 ммоль/л (89 мг%) сердечно-сосудистый риск повышается на 32% у мужчин и 76% у женщин [338]. С поправкой на уровень холестерина ЛВП степень повышения сердечно-сосудистого риска уменьшилась вдвое (37% у женщин).

и 14% у мужчин), но сохранила статистическое значение. В крупном когортном исследовании у больных СД2, которых наблюдали в течение 7 лет, высокие уровни триглицеридов и низкие уровни холестерина ЛВП достоверно ассоциировались с риском коронарных осложнений и коронарной смерти [339].

## Эффективность статинов

### Вторичная профилактика

В крупных исследованиях эффективность статинов при вторичной профилактике у больных СД специально не изучалась, тем не менее при анализе результатов лечения более чем у 5000 таких пациентов было доказано, что они сопоставимы с таковыми у пациентов без СД (снижение риска как коронарных осложнений, так и инсульта).

В исследовании Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) симвастатин сравнивали с плацебо у 4444 больных КБС и уровнем общего холестерина 5,5-8 ммоль/л (193-309 мг%) [341]. Исходно 202 из больных страдали СД (средний возраст 60 лет, 78% мужчин). Эта подгруппа была небольшой и атипичной, так как у пациентов определялись гиперхолестеринемия, а содержание триглицеридов было невысоким (<2,5 ммоль/л, или 220 мг%). Изменения уровней липидов во время исследования у больных СД были сходными с таковыми у всех пациентов. Терапия симвастатином привела к снижению риска коронарных осложнений на 55% ( $p=0,002$ ). Число больных СД было недостаточным для анализа влияния симвастатина на общую смертность, хотя она и

снизилась на 43% [342]. При дополнительном анализе исследования 4S на основании исходных показателей гликемии плазмы были идентифицированы еще 483 больных СД. В этой когорте частота основных коронарных осложнений достоверно снизилась на 42%, а частота реваскуляризаций – на 48% [343]. Полученные данные подтверждены другими исследованиями [Health Protection Study (HPS)] (табл. 9). Очевидно, что снижение риска у больных СД сопоставимо с таковым у пациентов без СД. Учитывая более высокий абсолютный риск, число пациентов с СД, которых необходимо пролечить для профилактики одного сердечно-сосудистого исхода, ниже. Тем не менее, «остаточный» риск у больных СД остается высоким, несмотря на лечение статинами, что подчеркивает необходимость комплексного воздействия на различные факторы риска.

Степень снижения сердечно-сосудистого риска линейно зависит от степени снижения уровня ЛНП. Недавно была продемонстрирована важность дополнительного снижения концентрации холестерина ЛНП до более низких значений. В исследовании PROVE-IT сравнивали эффективность стандартной (правастатин 40 мг/сут) и интенсивной (аторвастатин 80 мг/сут) терапии статинами у 4162 больных с ОКС. Лечение начинали в течение первых 10-ти дней после развития ОКС и продолжали в течение, в среднем, 24-х мес [345]. Более интенсивная терапия (средний уровень холестерина ЛНП снизился до 1,6 ммоль/л, или 62 мг%) ассоциировалась с достоверным снижением сердечно-сосудистого риска на 16% по сравнению с таковым при

**Таблица 9. Подгруппы больных СД в основных исследованиях эффективности статинов для вторичной профилактики и снижение риска у пациентов, страдавших и не страдавших СД**

| Исследование,<br>число больных СД | Конечные точки                                                                                                   | Лечение             | Частота исходов, % |    | Снижение отноc. риска, % |    |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|----|--------------------------|----|
|                                   |                                                                                                                  |                     | СД                 |    | Группы                   |    |
|                                   |                                                                                                                  |                     | Нет                | Да | Все                      | СД |
| 4S, n=202                         | Смерть от КБС или нефатальный ИМ                                                                                 | Симвастатин         | 19                 | 23 | 32                       | 55 |
|                                   |                                                                                                                  | Плацебо             | 27                 | 45 |                          |    |
| 4S, n=483                         | Смерть от КБС или нефатальный ИМ                                                                                 | Симвастатин         | 19                 | 24 | 32                       | 42 |
|                                   |                                                                                                                  | плацебо             | 26                 | 38 |                          |    |
| HPS, n=3050                       | Основные коронарные исходы, инсульт или реваскуляризация                                                         | Симвастатин         | 20                 | 31 | 24                       | 18 |
|                                   |                                                                                                                  | Плацебо             | 25                 | 36 |                          |    |
| CARE, n=586                       | Смерть от КБС или нефатальный ИМ                                                                                 | Правастатин         | 12                 | 19 | 23                       | 25 |
|                                   |                                                                                                                  | плацебо             | 15                 | 23 |                          |    |
| LIPID, n=782                      | Смерть от КБС, нефатальный ИМ или реваскуляризация                                                               | Правастатин         | 19                 | 29 | 24                       | 19 |
|                                   |                                                                                                                  | Плацебо             | 25                 | 37 |                          |    |
| LIPS, n=202                       | Смерть от КБС, нефатальный ИМ или реваскуляризация                                                               | Флувастатин         | 21                 | 22 | 22                       | 47 |
|                                   |                                                                                                                  | Плацебо             | 25                 | 38 |                          |    |
| GREACE, n=313                     | Смерть от КБС, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, реваскуляризация или инсульт | Аторвастатин        | 12                 | 13 | 51                       | 58 |
|                                   |                                                                                                                  | Стандартная терапия | 25                 | 30 |                          |    |

стандартной терапии (средний уровень холестерина ЛНП 2,5 ммоль/л, или 97 мг%). В исследование PROVE-IT были включены 734 больных СД (18%). В этой выборке был достигнут сходный эффект.

В исследовании TNT сравнивали эффективности интенсивной и стандартной терапии статином (аторвастатин в дозах 80 и 10 мг/сут, соответственно) у 10001-го больного стабильной КБС [346]. Интенсивная терапия (средний уровень ЛНП 2,0 ммоль/л, или 77 мг%) привела к снижению сердечно-сосудистого риска на 22% по сравнению со стандартной (средний уровень ЛНП 2,6 ммоль/л, или 101 мг%). Медиана длительности наблюдения составила 4,9 г. Среди 1501-го больного СД 735 получали аторвастатин в дозе 10 мг/сут и 748 – в дозе 80 мг/сут. К концу исследования средние уровни холестерина ЛНП снизились до 2,6 ммоль/л (99 мг%) и 2,0 ммоль/л (77 мг%), соответственно. Первичную конечную точку зарегистрировали у 135-ти (17,9%) и 103-х (13,8%) больных, соответственно (отношение шансов 0,75;  $p=0,026$ ). Достоверная разница между двумя группами была также выявлена при анализе времени до развития цереброваскулярных осложнений (0,69; 95% доверительный интервал 0,48–0,98;  $p=0,037$ ) и любых сердечно-сосудистых исходов (0,85; 95% доверительный интервал 0,73–1,00;  $p=0,044$ ) [181].

#### Цели вторичной профилактики

На основании результатов рандомизированных контролируемых исследований третья рабочая группа Европейских обществ по профилактике ССЗ в клинической практике [347] рекомендовала снижать уровень общего холестерина у больных ССЗ до  $<4,5$  ммоль/л (174 мг%), а уровень холестерина ЛНП – до  $<2,5$  ммоль/л (97 мг%). Этот целевой уровень холестерина ЛНП соответствует рекомендациям АТР III NCEP (США) [348]. Рекомендации NCEP были недавно пересмотрены с учетом результатов последних рандомизированных контролируемых исследований [348]. У пациентов, относящихся к группе очень высокого риска (например, страдающих СД и ССЗ), предложено снижать уровень холестерина ЛНП до 1,8 ммоль/л (70 мг%) и менее.

#### Первичная профилактика

Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск у больных СД и высокую их летальность, ассоциирующуюся с первым исходом, снижение уровней липидов является важным компонентом стратегии первичной профилактики у больных СД2. Это подтверждает анализ результатов лечения в крупных когортах больных СД, включенных в исследования HPS [344] и ASCOT-LLA [349]. В последнем исследовании аторвастатин в дозе 10 мг сравнивали с плацебо у 10305 больных артериальной гипертензией с уровнем общего холестерина не

натошак 6,5 ммоль/л (251 мг%) или менее; 2532 из них страдали СД2. В течение, в среднем, 3,3 лет терапия аторвастатином привела к снижению риска нефатального ИМ и смерти от ИБС, на 36%. У пациентов с СД ( $n=2532$ ) был достигнут сходный эффект, хотя число исходов ( $n=84$ ) было недостаточным для надежной оценки. В исследовании HPS принимали участие 2912 больных СД без клинических проявлений ССЗ [344]. В этой выборке снижение сердечно-сосудистого риска при лечении симвастатином в дозе 40 мг/сут составило 33% ( $p=0,0003$ ). В исследовании CARDS сравнивали аторвастатин 10 мг и плацебо у больных СД2 (в возрасте 40–75 лет) без высокого уровня холестерина (исходный ЛНП 3,0 ммоль/л, или 116 мг%), у которых имелся, по крайней мере, один сердечно-сосудистый фактор риска: артериальная гипертензия, ретинопатия, протеинурия или курение. Медиана длительности наблюдения составила 3,9 г. Снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов составило 37% ( $p=0,001$ ). Во всех трех исследованиях эффективность лечения была близкой при различных исходных уровнях холестерина ЛНП и других липидов [350].

#### Цели первичной профилактики

В рекомендациях Европейских обществ целевые уровни липидов при первичной профилактике у больных СД соответствуют таковым у больных с ССЗ: общий холестерин  $<4,5$  ммоль/л (174 мг%) и холестерин ЛНП  $<2,5$  ммоль/л (97 мг%). Эти рекомендации распространяются на больных СД1 и протеинурией [347]. В рекомендациях АТР III пациенты с СД без клинических проявлений ССЗ отнесены к группе высокого риска, а рекомендуемый целевой уровень холестерина ЛНП составляет  $<2,6$  ммоль/л (100 мг%). В исследованиях HPS и CARDS у больных СД с низкими уровнями холестерина ЛНП эффект статинов был сопоставим с таковыми у пациентов с более высокими концентрациями холестерина ЛНП. В связи с этим возникает вопрос о том, следует ли начинать лечение статином у больных с уровнем холестерина ЛНП  $<2,6$  ммоль/л (100 мг%). В настоящее время решение рекомендуется принимать с учетом общего риска [346]. У пациентов с СД, относящихся к группе более низкого риска, гиполипидемическая терапия может быть начата, если уровень холестерина ЛНП повышается до 3,4 ммоль/л (131 мг%). В последнем руководстве ADA у больных СД с уровнем общего холестерина  $>3,5$  ммоль/л (135 мг%) рекомендовано начинать лечение статином с целью снижения концентрации холестерина ЛНП на 30–40% независимо от исходного его уровня [351].

У больных СД1 пожизненный риск развития ССЗ также высокий, однако целесообразность применения статинов для первичной профилактики не доказана.

## Исследования фибратов

Эффективность фибратов в рандомизированных контролируемых исследованиях изучена в меньшей степени. В исследовании VANIT гемфиброзил сравнивали с плацебо у 2531-го мужчины со стабильной КБС и низким уровнем холестерина ЛВП (0,8 ммоль/л, или 31 мг%) и близким к норме уровнем холестерина ЛНП (2,8 ммоль/л, или 108 мг%). В течение, в среднем, 5,1 г. лечение гемфибозилом привело к снижению риска нефатального ИМ и смерти от ИБС на 22% по сравнению с плацебо ( $p=0,006$ ). У 309 больных СД частота коронарной смерти, инсульта и ИМ снизилась на 32% (коронарная смертность на 41%, а риск инсульта на 40%). Терапия гемфибозилом не влияла на уровень холестерина ЛНП, но повышала уровень холестерина ЛВП на 6% и снижала содержание триглицеридов на 31% [353,354].

В исследовании FIELD сравнивали эффективность микролизированного фенофибрата (200 мг/сут) и плацебо у больных СД2 с ССЗ ( $n=2131$ ) и без них ( $n=7664$ ) [355]. Средняя длительность наблюдения составила 5 лет. Лечение фенофибратом привело к снижению относительного риска развития нефатального ИМ и коронарной смерти на 11% (отношение шансов 0,89; 95% доверительный интервал 0,75-1,05;  $p=0,16$ ). Частота нефатального ИМ достоверно снизилась (отношение шансов 0,76; 95% доверительный интервал 0,62-0,94;  $p=0,01$ ), однако смертность от КБС недостоверно увеличилась (относительный риск 1,19; 95% ДИ 0,90-1,57;  $p=0,22$ ). Общая частота сердечно-сосудистых исходов (сердечная смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация коронарных и каротидных артерий) достоверно снизилась ( $p=0,035$ ). Общая смертность составила 6,6% в группе плацебо и 7,3% в группе фенофибрата ( $p=0,18$ ). Лечение фенофибратом ассоциировалось с уменьшением частоты коронарных исходов у больных, не страдавших ССЗ, но не давало такого эффекта при наличии последних ( $p=0,03$ ). Возможно, выраженность исходной дислипидемии (общий холестерин 5,0 ммоль/л, или 195 мг%, триглицериды 2,0 ммоль/л, или 173 мг%, холестерин ЛНП 3,1 ммоль/л, или 119 мг%, холестерин ЛВП 1,1 ммоль/л, или 43 мг%) была недостаточной для оптимального эффекта препарата. В исследовании VANIT, которое продемонстрировало пользу вторичной профилактики гемфибозилом, исходная концентрация холестерина ЛВП составляла 0,8 ммоль/л. На результатах исследования могли отразиться более высокая частота назначения статинов в группе плацебо, нежелательное влияние фенофибрата на уровень гомоцистеина (увеличение на 3,7 мкмоль/л) и относительно небольшое снижение содержания холестерина ЛНП и повышение уровня холестерина ЛВП (всего на 2% к концу исследования). На основании результатов исследо-

вания FIELD, можно сделать вывод, что статины остаются препаратами выбора у большинства больных сахарным диабетом.

## Уровни холестерина липопротеидов высокой плотности и триглицеридов – рекомендации

Учитывая малочисленность контролируемых исследований, в рекомендациях нередко отсутствует четкая информация о целевых уровнях холестерина ЛВП и триглицеридов. В совместных Европейских рекомендациях указано, что низкое содержание холестерина ЛВП ( $<1$  ммоль/л, или 39 мг% у мужчин и  $<1,2$  ммоль/л, или 46 мг% у женщин) и повышение содержания триглицеридов натошак  $>1,7$  ммоль/л (151 мг%) являются сердечно-сосудистыми факторами риска. В последних рекомендациях АТР III отмечено, что у пациентов, относящихся к группе очень высокого риска (например, больных СД, страдающих ССЗ, при наличии гипертриглицеридемии и низкого уровня холестерина ЛВП) возможно применение фибрата или никотиновой кислоты в сочетании со статином [348]. Если при лечении статином уровень холестерина ЛНП снижается до целевого значения, а содержание триглицеридов превышает 2,3 ммоль/л (189 мг%), то целесообразно добиваться снижения уровня холестерина не-ЛВП (разница уровней общего холестерина и холестерина ЛВП). Его содержание должно быть на 0,8 ммоль/л (31 мг%) выше целевого уровня холестерина ЛНП.

## Артериальное давление

| Рекомендации                                                                                                                                                                                    | Класс | Уровень |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|---------|
| У больных СД и АГ целевое АД составляет 130/80 мм рт. ст.                                                                                                                                       | I     | B       |
| У больных СД и АГ значительно повышен сердечно-сосудистый риск. Его можно существенно снизить путем лечения АГ                                                                                  | I     | A       |
| Больным СД для адекватного контроля АД обычно требуется комбинированная антигипертензивная терапия                                                                                              | I     | A       |
| В состав комбинированной антигипертензивной терапии у больных СД должны входить ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы                                                                        | I     | A       |
| Скрининг микроальбуминурии и адекватное лечение АГ с использованием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину снижает риск микро- и макрососудистых осложнений у больных СД1 и СД2 | I     | A       |
| АГ – артериальная гипертензия                                                                                                                                                                   |       |         |

**Общая информация**

У больных СД артериальная гипертензия (АГ) встречается в 3 раза чаще, чем у пациентов без СД [356,357]. Она также часто встречается у больных СД1. В последнем случае развитию АГ обычно предшествует нефропатия, а повышение АД ускоряет прогрессирование микро- и макроангиопатии. Факторами риска развития АГ у больных СД являются ожирение, пожилой возраст и поражение почек [358].

СД и АГ являются аддитивными факторами риска атеросклероза и ССЗ. У больных СД их риск при наличии АГ увеличивается в большей степени, чем у пациентов с нормогликемией, что было показано, например, в исследованиях MRFIT [359,360] и PROCAM [361]. Повышение сердечно-сосудистого риска может быть связано с увеличением чувствительности сосудов к повышению АД. Миокард у больных СД может оказаться более чувствительным к другим сердечно-сосудистым факторам риска, что способствует развитию его гипертрофии, ишемии и сердечной недостаточности [362]. Кроме того, АГ вызывает прогрессирование диабетической нефропатии, что приводит к формированию порочного круга [363]. Следует отметить, что причиной почечной недостаточности и АГ при СД может быть стеноз почечной артерии. При наличии рефрактерной АГ и/или почечной недостаточности необходимо исключать наличие этого состояния.

**Цели лечения**

В исследованиях UKPDS и HOT показано, что интенсивная антигипертензивная терапия снижает частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных СД [364,365]. Более жесткий контроль АД сопровождался снижением риска инсульта и поражения почек по сравнению с таковым у больных с более высокими целевыми значениями АД. У больных СД рекомендуется добиваться более низких значений АД (<130/80 мм рт. ст.), чем у пациентов без СД (140/90 мм рт. ст.). У больных с диабетической нефропатией целевое АД может быть еще ниже,

если пациент хорошо переносит лечение. Активное снижение АД может первоначально осложниться повышением уровня креатинина в сыворотке, однако в отдаленные сроки приводит к улучшению функции почек.

**Как следует снижать артериальное давление?**

Модификация образа жизни является основой лечения всех больных АГ. Однако немедикаментозные мероприятия обычно недостаточны. Большинству пациентов требуется медикаментозная терапия, в том числе комбинированная. По данным регистров и клинических исследований, даже в этом случае у многих больных СД не удается добиться снижения АД до целевого значения (130/80 мм рт. ст.) [366,367]. Число крупных проспективных рандомизированных исследований, в которых специально изучалась эффективность антигипертензивной терапии у больных СД, невелико. Однако в нескольких плацебоконтролируемых исследованиях принимало участие большое число больных СД (табл. 10). Во всех исследованиях было продемонстрировано значительное снижение риска сердечно-сосудистых исходов при лечении антигипертензивными препаратами по сравнению с плацебо. Этот результат был получен при изучении антигипертензивных средств всех классов.

В клинических исследованиях убедительно доказана эффективность диуретиков, бета-блокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [368-373]. В последние годы различные антигипертензивные средства сравнивали друг с другом (табл. 11). Создается впечатление, что блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет определенные преимущества, особенно у больных СД, относящихся к группе высокого риска [374-376]. В последних клинических исследованиях продемонстрирована эффективность ингибиторов АПФ (в сравнении с антагонистами кальция) в профилактике развития или прогрессирования микроальбуминурии у больных АГ и СД [377]. В исследовании LIFE у пациентов с АГ и гипертрофией левого же-

**Таблица 10. Эффекты антигипертензивных препаратов в сравнении с плацебо и менее интенсивным лечением в рандомизированных клинических исследованиях**

| Исследование   | Группы сравнения                  | Первичные конечные точки                  | Снижение риска (%) |     |                    |     |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|--------------------|-----|--------------------|-----|
|                |                                   |                                           | Абсолютный – СД    |     | Относительный – СД |     |
|                |                                   |                                           | Да                 | Нет | Да                 | нет |
| HDFP [383]     | Диуретики или стандартная терапия | Общая смертность                          | 27                 | 21  | 4,2                | 3,0 |
| SHEP [368]     | Диуретик или плацебо              | Инсульт                                   | 54                 | 23  | 8,8                | 3,1 |
| Syst-Eur [370] | Антагонист кальция или плацебо    | Инсульт                                   | 69                 | 36  | 18,3               | 4,5 |
| HOT [365]      | <80 или <90 мм рт. ст. ДАД        | ИМ/инсульт/сердечно-сосудистая смертность | 51                 | 11  | 12,5               | 1,0 |
| HOPE [372,373] | Ингибитор АПФ или плацебо         | ИМ/инсульт/сердечно-сосудистая смертность | 25                 | 21  | 4,5                | 2,2 |

Таблица 11. Результаты рандомизированных клинических исследований, в которых сравнивали различные антигипертензивные средства у больных СД2

| Исследования  | Группы сравнения          | n    | КБС*             | Эффект           |                  | Сердечно-сосудистая смертность    |
|---------------|---------------------------|------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------------|
|               |                           |      |                  | Инсульт          | Смертность       |                                   |
| UKPDS [364]   | Ингибитор АПФ или ББ      | 1148 | нд               | нд               | нд               | нд                                |
| FACET [375]   | Ингибитор АПФ или АК      | 380  | нд               | нд               | нд               | нд                                |
| ABCD [374]    | Ингибитор АПФ или АК      | 470  | 0,18 (0,07-0,48) | нд               | нд               | нд                                |
| CAPP [3786]   | Ингибитор АПФ или ББ/Т    | 572  | 0,34 (0,17-0,67) | нд               | 0,54 (0,31-0,96) | 0,48 (0,21-1,10)                  |
| STOP-2 [384]  | Ингибитор АПФ или ББ/Т    | 488  | 0,51 (0,28-0,92) | нд               | нд               | нд                                |
| STOP-2 [384]  | АК или ББ/Т               | 484  | нд               | нд               | нд               | нд                                |
| NORDIL [385]  | АК или ББ/Т               | 727  | нд               | нд               | нд               | нд                                |
| INSIGHT [386] | АК или ББ/Т               | 1302 | нд               | нд               | нд               | нд                                |
| ALLHAT [380]  | Ингибитор АПФ или Т       | 6929 | нд               | нд               | нд               | нд                                |
| ALLHAT [380]  | АК или Т                  | 7162 | нд               | нд               | нд               | нет данных                        |
| LIFE [378]    | БРА/Т или ББ/Т            | 1195 | нд               | 0,79 (0,55-1,14) | 0,61 (0,45-0,84) | 0,63 (0,42-0,95)                  |
| ASCOT [387]   | АК/ингибитор АПФ или ББ/Т | 5145 | нет данных       | –                | –                | Разные исходы<br>0,86 (0,76-0,98) |

АК – антагонисты кальция, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ББ – бета-блокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, Т – тиазиды. нд – недостоверно. \* в основном, инфаркт миокарда

лудочка антигипертензивная терапия, которую начинали с блокатора рецепторов ангиотензина II лозартана, более эффективно снижала риск сердечно-сосудистых исходов, чем терапия селективным бета-блокатором атенололом. Благоприятный эффект лозартана оказался еще более выраженным у пациентов с СД [378]. Следует отметить, что подавляющее большинство больных в этом исследовании получало гидрохлортиазид в дополнение к блокатору ангиотензиновых рецепторов или бета-блокатору.

Как видно из табл. 10, абсолютное снижение риска при лечении АГ у больных СД более значительно, чем у пациентов без СД; при этом выбор препарата или комбинации антигипертензивных средств имеет меньшее значение. Однако ингибитор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы должен быть компонентом комбинированной фармакотерапии. При использовании ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов рекомендуется контролировать функцию почек, особенно с учетом риска ее ухудшения при наличии стеноза почечной артерии [182].

В последние десятилетия установлено, что лечение тиазидами и бета-блокаторами ассоциируется с увеличением риска СД2 по сравнению с таковым при приме-

нении антагонистов кальция и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [379,380]. Однако не доказано, что бета-блокаторы и/или тиазиды могут вызывать клинически значимые метаболические эффекты у больных с установленным диагнозом СД2. В исследовании ALLHAT результаты применения диуретика, ингибитора АПФ или антагониста кальция были сходными [381]. Однако подгруппа пациентов с гипергликемией натошак была меньше подгрупп пациентов с СД и нормогликемией. Применение препаратов, оказывающих негативное влияние на метаболизм, в частности, комбинации тиазида и бета-блокатора, вероятно, следует избегать на первой ступени лечения АГ у больных метаболическим синдромом, однако у больных СД снижение АД до целевых значений имеет более важное значение, чем небольшие изменения метаболических показателей [382]. В исследовании ASCOT комбинированная терапия атенололом/тиазидом снижала АД в меньшей степени, чем комбинация амлодипина/ периндоприла [155]. Предполагается, что это может быть причиной меньшей профилактической эффективности первой комбинации.

(окончание в следующем номере)

## Литература

- DeFronzo RA. International Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Chichester, West Sussex; Hoboken, NJ: John Wiley; 2004.
- Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. Diabetes 1979; 28:1039–1057.
- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus, World Health Organization. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus Second Report. Geneva: World Health Organization; 1980.
- WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation; 1999.
- WHO Study Group on Diabetes Mellitus, World Health Organization. Diabetes mellitus report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization; 1985.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183–1197.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–3167.
- Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. Diabetes Care 1997; 20: 219–220.
- Laakso M, Pyörälä K. Age of onset and type of diabetes. Diabetes Care 1985;8:114–117.
- Gottsaeter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Lernmark A, Sundkvist G. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. Diabetes Care 1993;16:902–910.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-independent diabetes mellitus before clinical onset of disease. Lancet 1994;343:1383–1385.
- Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes 1988;37:736–744.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care 2002;25:1862–1868.
- The DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. Diabetes Care 2003;26:61–69.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and two-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001;161:397–405.
- Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Moses A, Owens D et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. Arch Intern Med 2004;164:2090–2095.
- Ward WK, Beard JC, Halter JB, Pfeifer MA, Porte D Jr. Pathophysiology of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care. 1984;7:491–502.
- Pecoraro RE, Chen MS, Porte D Jr. Glycosylated hemoglobin and fasting plasma glucose in the assessment of outpatient glycaemic control in NIDDM. Diabetes Care 1982;5:592–599.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Lancet 1999;354:617–621.
- The DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? Diabetes Care 2003;26:688–696.
- The DECODE Study Group. Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. BMJ 1998;317:371–375.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Diabetes Care 1998; 21: 518–524.
- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 1998;21:1414–1431.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27:1047–1053.
- Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, Borch-Johnsen K, Narayan KM. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. Diabetes Technol Ther 2004;6:874–882.
- Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH. Screening for type 2 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1563–1580.
- Tuomilehto J, Lindstrom J. The major diabetes prevention trials. Curr Diab Rep 2003;3:115–122.
- Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. Diabetes Care 2003;26:2910–2914.
- Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. Diabetes Care 2003;26: 1770–1780.
- Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, Öhrvik J, Pyörälä K, Standl E, Ferrari R, Simoons-Soler J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease. Heart 2007;93:72–77.
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care 2003;26:725–731.
- Saarto T, Peltonen M, Lindstrom J, Saarikoski L, Sundvall J, Eriksson JG et al. Cross-sectional evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score: a tool to identify undetected type 2 diabetes, abnormal glucose tolerance and metabolic syndrome. Diab Vasc Dis Res 2005;2:67–72.
- De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S et al. Longitudinal assessment of quality of life in patients with type 2 diabetes and self-reported erectile dysfunction. Diabetes Care 2005;28:2637–2643.
- Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening—The Kora survey 2000. Diabetologia 2003;46:182–189.
- Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Ann Med 1996;28:323–333.
- King H, Rewers M and WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global Estimates for Prevalence of Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Adults. Diabetes Care 1993;16:157–177.
- Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). Diabetologia 2006; 49:289–297.
- Qiao Q et al. Epidemiology and Geography of Type 2 Diabetes Mellitus. In DeFronzo RA et al., eds. International Textbook of Diabetes Mellitus. John Wiley & Sons; Milan: 2004. p33–56.
- Laakso M., Hyperglycaemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes 1999;48:937–942.
- Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care 2000; 23:1516–1526.
- Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu M. Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. Diabetologia 2001;44(Suppl. 2):S3–S13.
- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia 2001;44(Suppl. 2):S14–S21.
- Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, Ebeling P, Muggeo M, Stephenson J, Idzior-Walus B. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. Diabetes Care 1996;19:689–697.
- Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, Forsen T, Rastenyte D, Sarti C, Reunanen A. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-independent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. Diabetologia 1998;41:784–790.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B et al. Intensive diabetes treatment and cardio-

- vascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653.
46. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, Smithline Kinder L, Ellis D, Becker DJ. Insulin resistance-related factors, but not glycaemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003;26:1374–1379.
47. Juutilainen A et al. Type 2 diabetes as a 'coronary heart disease equivalent': an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901–2907.
48. Hu FB et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161:1717–1723.
49. Hu G et al. Sex differences in cardiovascular and total mortality among diabetic and non-diabetic individuals with or without history of myocardial infarction. *Diabetologia* 2005;48:856–861.
50. International Collaborative Group. Asymptomatic hyperglycaemia and coronary heart disease: a series of papers by the International Collaborative Group based on studies in fifteen populations. *J Chron Dis* 1979;32:683–837.
51. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycaemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 1998;21:1236–1239.
52. Barzilay JI et al. Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 1999;354:622–625.
53. Scherthner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a doubleblind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6068–6076.
54. Charbonnel BH, Matthews DR, Scherthner G, Hanefeld M, Brunetti P; QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, doubleblind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005;22:399–405.
55. Borch-Johnsen K. The new classification of diabetes mellitus and IGT: a critical approach. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109 (Suppl.2): S86–S93.
56. Fontbonne A et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989;32:300–304.
57. Fuller JH et al. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet* 1980;1:1373–1376.
58. Lowe LP et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycaemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163–169.
59. Rodriguez BL et al. Glucose intolerance and 23-year risk of coronary heart disease and total mortality: The Honolulu Heart Programme. *Diabetes Care* 1999;22:1262–1265.
60. Saydah SH et al. Postchallenge hyperglycaemia and mortality in a national sample of U.S. adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397–1402.
61. Scheidt-Nave C et al. Sex differences in fasting glycaemia as a risk factor for ischemic heart disease death. *Am J Epidemiol* 1991;133:565–576.
62. Shaw JE et al. Isolated post-challenge hyperglycaemia confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050–1054.
63. Tominaga M et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:920–924.
64. Coutinho M et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233–240.
65. Pyorala K et al. Glucose tolerance and coronary heart disease: Helsinki Policemen Study. *J Chronic Dis* 1979;32:729–745.
66. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycaemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) Study. A randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765–770.
67. Saydah SH et al. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447–453.
68. The DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003;46:608–617.
69. The DECODE Study Group. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999;22:1667–1671.
70. Chiasson JL et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494.
71. UKPDS, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
72. Hanefeld M et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996;39:1577–1583.
73. Hanefeld M et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10–16.
74. Tunstall-Pedoe H et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90:583–612.
75. Tuomilehto J, Kuulasmaa K. WHO MONICA Project: assessing CHD mortality and morbidity. *Int J Epidemiol* 1989;18(Suppl. 1):S38–S45.
76. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035–2038.
77. Barrett-Connor EL et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265:627–631.
78. Juutilainen A et al. Gender difference in the impact of Type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898–2904.
79. Janghorbani M et al. A prospective population based study of gender differential in mortality from cardiovascular disease and 'all causes' in asymptomatic hyperglycaemics. *J Clin Epidemiol* 1994;47:397–405.
80. Kanaya AM et al. Glycaemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9.
81. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–78.
82. Adams HP Jr et al. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 1984;41:1033–1035.
83. Barrett-Connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol* 1988;128:116–123.
84. Kittner SJ et al. Black-white differences in stroke incidence in a national sample. The contribution of hypertension and diabetes mellitus. *JAMA* 1990;264:1267–1270.
85. Lehto S et al. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. *Stroke* 1996;27:63–68.
86. Rodriguez BL et al. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Programme and the Framingham Study: A comparison of incidence and risk factor effects. *Stroke* 2002;33:230–236.
87. Tuomilehto J et al. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27:210–215.
88. Wolf PA et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:312–318.
89. Yusuf HR et al. Impact of multiple risk factor profiles on determining cardiovascular disease risk. *Prev Med* 1998;27:1–9.
90. Ayala C et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995–1998. *Stroke* 2002;33:1197–1201.
91. Mohr JP et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. *Neurology* 1978;28:754–762.
92. Qureshi AI et al. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998;43:22–26; discussion 26–27.
93. Thorvaldsen P et al. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. *World Health Organization Monitoring Trends*

- and Determinants in Cardiovascular Disease. *Stroke* 1995;26:361–367.
94. Longstreth WT Jr et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2002;33:2376–2382.
95. Vermeer SE et al. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002;33:21–25.
96. Simpson RK Jr et al. The influence of diabetes mellitus on outcome from subarachnoid hemorrhage. *Diabetes Res* 1991;16:165–169.
97. Hu HH et al. Prevalence of stroke in Taiwan. *Stroke* 1989;20:858–863.
98. Oppenheimer SM et al. Diabetes mellitus and early mortality from stroke. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;291:1014–1015.
99. Kiers L et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:263–270.
100. Kushner M et al. Relation of hyperglycaemia early in ischemic brain infarction to cerebral anatomy, metabolism, and clinical outcome. *Ann Neurol* 1990;28:129–135.
101. Toni D et al. Does hyperglycaemia play a role on the outcome of acute ischaemic stroke patients? *J Neurol* 1992;239:382–386.
102. Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty-one. I. Survival, causes of death, and complications. *Diabetologia* 1978;14:363–370.
103. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. International variations in cardiovascular mortality associated with diabetes mellitus: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Ann Med* 1996;28:319–322.
104. Matz K et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care* 2006;29:792–797.
105. Vancheri F et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM* 2005;98:871–878.
106. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999;281:1291–1297.
107. American Diabetes Association. Clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl. 1):S1–S114.
108. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in life style among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343–1350.
109. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
110. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr Pract* 2002;8(Suppl. 1):1–82.
111. Franciosi M, De Berardis G, Rossi MC et al. Use of the diabetes risk score for opportunistic screening of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance: the IGLOO (Impaired Glucose Tolerance and Long-Term Outcomes Observational) study. *Diabetes Care* 2005;28:1187–1194.
112. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009.
113. Kylin E. Studies of the hypertension-hyperglycaemia hyperuricemia syndrome. (Studien ueber das hypertonie-hyperglykämiehyperurikämiesyndrom.) *Zentral-blatt fuer Innere Medizin* 1923; 44:105–127.
114. Vague J. La differenciation sexuelle. Facteur determinant des formes de l'obesite. *Press Med* 1947;30:339–340.
115. Hanefeld M, Leonhardt W. Das metabolische syndrom. *Dtsch Ges Wesen* 1981;36:545–551.
116. Kissebah AH, Vydelingum N, Murray R et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:254–260.
117. Krotkiewski M et al. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest* 1983;72:1150–1162.
118. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–1607.
119. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP et al. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 1992;41:715–722.
120. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999;83:25F–29F.
121. Meigs JB. Invited commentary: insulin resistance syndrome? Syndrome X? Multiple metabolic syndrome? A syndrome at all? Factor analysis reveals patterns in the fabric of correlated metabolic risk factors. *Am J Epidemiol* 2000;152:908–911; discussion 912.
122. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553.
123. 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;339:1349–1357.
124. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28:364–376.
125. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16:442–443.
126. Adult Treatment Panel III. Third Report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–3421.
127. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
128. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome, 25–26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 2003;26:933–939.
129. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome, American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract* 2003;9:237–252.
130. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–1062.
131. Isomaa B et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683–689.
132. Lakka HM et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709–2716.
133. The DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004;164:1066–1076.
134. Juutilainen A et al. Proteinuria and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular death in non-diabetic and type 2 diabetic men and women. *Diabetologia* 2006;49:56–65.
135. Resnick HE et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study. *Diabetes Care* 2003;26:861–867.
136. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004;173:309–314.
137. Hunt KJ et al. National Cholesterol Education Programme versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251–1257.
138. Stern MP et al. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004;27:2676–2681.
139. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British

- Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006;49:41–48.
140. Wilson PW et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837–1847.
141. Knuiman MW, Vu HT. Prediction of coronary heart disease mortality in Busselton, Western Australia: an evaluation of the Framingham, national health epidemiologic follow up study, and WHO ERICA risk scores. *J Epidemiol Community Health* 1997;51:515–519.
142. Thomsen TF et al. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002;31:817–822.
143. Haq IU et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999;81:40–46.
144. D'Agostino RB Sr et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–187.
145. Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus—a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabet Med* 2001;18:355–359.
146. Bastuji-Garin S et al. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1973–1980.
147. Cappuccio FP et al. Application of Framingham risk estimates to ethnic minorities in United Kingdom and implications for primary prevention of heart disease in general practice: cross sectional population based study. *BMJ* 2002;325:1271.
148. Hense HW et al. Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003;24:937–945.
149. Empana JP et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J* 2003;24:1903–1911.
150. Conroy RM et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987–1003.
151. EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. Life style and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554–572.
152. De Bacquer D et al. Predictive value of classical risk factors and their control in coronary patients: a follow-up of the EUROASPIRE I cohort. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003;10:289–295.
153. Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Didangelos TP, Pehli- vanidis AN, Bouloukos VI, Mikhailidis DP; GREACE Study Collabora- tive Group. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Angiol- ogy* 2003;54:679–690.
154. Arampatzis CA, Goedhart D, Serruys P, Saia F, Lemos P, de Feyter P. Fluvastatin reduces the impact of diabetes on long-term outcome after coronary intervention—A Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) substudy. *Am Heart J* 2005;149:329–335.
155. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M, CAFE Investigators, Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical out- comes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;7:1213–1225.
156. Jeppsson JO, Jerntorp P, Almer LO, Persson R, Ekberg G, Sundkvist G. Capillary blood on filter paper for determination of HbA1c by ion exchange chromatography. *Diabetes Care* 1996;19:142–145.
157. The DECODE Study Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DE- CODE Study. *Diabetologia* 2004;47:2118–2128.
158. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981;282:1847–1851.
159. Puska P, Tuomilehto J, Nissinen A, Vartiainen E. The North Karelia Project: 20 year results and experiences. Helsinki: National Public Health Institute; 1995.
160. Yusuf S, Hawken S, O unpun S, Dans T, Avezum A, Lanas F, Mc- Queen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
161. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB Sr, Wil- son PW, Savage PJ. Trends in cardiovascular complications of dia- betes. *JAMA* 2004;292:2495–2499.
162. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, Betteridge DJ, Camici PG, Ferranini E. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with type II diabetes. *Diabetolo- gia* 2002;45:1404–1409.
163. Silventoinen K et al. The validity of the Finnish Diabetes Risk Score for the prediction of the incidence of coronary heart disease and stroke, and total mortality. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12: 451–458.
164. McNeill AM et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of inci- dent cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communi- ties study. *Diabetes Care* 2005;28:385–390.
165. Greenland P et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291:210–215.
166. Braunwald E. Shattuck lecture—cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360–1369.
167. Akosah KO et al. Preventing myocardial infarction in the young adult in the first place: how do the National Cholesterol Education Panel III guidelines perform? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1475–1479.
168. Brindle P et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327: 1267.
169. Orford JL et al. A comparison of the Framingham and European So- ciety of Cardiology coronary heart disease risk prediction models in the normative aging study. *Am Heart J* 2002;144:95–100.
170. Knowler WC et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Di- abetes* 1995;44:483–488.
171. Costacou T, Mayer-Davis EJ. Nutrition and prevention of type 2 di- abetes. *Annu Rev Nutr* 2003;23:147–170.
172. Hu G et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical ac- tivity in relation to risk for type 2 diabetes in middle-aged Finnish men and women. *Diabetologia* 2003;46:322–329.
173. Hu G et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 di- abetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med* 2004;164:892–896.
174. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-depend- ent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891–898.
175. Pan X et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in peo- ple with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537–544.
176. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferranini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coro- nary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:3020–3024.
177. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krähenbühl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized tri- als. *Am Heart J* 2006;152:27–38.
178. Chiasson JL et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes melli- tus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002;359: 2072–2077.
179. Lindstrom J et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): life style intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Di- abetes Care* 2003;26:3230–3236.
180. American Diabetes Association. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:742–749.
181. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lower- ing LDL cholesterol substantially below currently recommended lev- els in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) Study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–1226.
182. Sawicki PT, Kaiser S, Heinemann L, Frenzel H, Berger M. Prevalence of renal artery stenosis in diabetes mellitus—an autopsy study. *J In-*

- tern Med 1991;229:489–492.
183. Wong ND et al. Preventing coronary events by optimal control of blood pressure and lipids in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91:1421–1426.
184. Glumer C et al. A Danish diabetes risk score for targeted screening: the Inter99 study. *Diabetes Care* 2004;27:727–733.
185. Spijkerman AM et al. The performance of a risk score as a screening test for undiagnosed hyperglycaemia in ethnic minority groups: data from the 1999 health survey for England. *Diabetes Care* 2004;27:116–122.
186. Wei M et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000;132:605–611.
187. Hu FB et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001;134:96–105.
188. Batty GD et al. Physical activity and cause-specific mortality in men with Type 2 diabetes/impaired glucose tolerance: evidence from the Whitehall study. *Diabet Med* 2002;19:580–588.
189. Gregg EW et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003;163:1440–1447.
190. Tanasescu M et al. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. *Circulation* 2003;107:2435–2439.
191. Hu G et al. Occupational, commuting, and leisure-time physical activity in relation to total and cardiovascular mortality among Finnish subjects with type 2 diabetes. *Circulation* 2004;110:666–673.
192. Ong AT, Serruys PW, Mohr FW et al. The SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery (SYNTAX) study: design, rationale, and run-in phase. *Am Heart J* 2006;151:1194–1204.
193. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26(Suppl. 1):S73–S77.
194. Working Party of the international Diabetes Federation (European Region). Hypertension in people with Type 2 diabetes: knowledge-based diabetes-specific guidelines. *Diabet Med* 2003;20:972–987.
195. Luscher TF, Vanhoutte PM. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, FL: CRC press; 1991.
196. Luscher TF, Noll G. The endothelium in coronary vascular control. *Heart Dis* 1995;3:1–10.
197. Wever RMF, Luscher TF, Cosentino F, Rabelink TJ. Atherosclerosis and the two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998;97:108–112.
198. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991;87:1643–1648.
199. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK et al. Acute hyperglycaemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695–1701.
200. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787–790.
201. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation* 2003;108:1527–1532.
202. Hink U, Li H, Mollnau H et al. Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88:E14–E22.
203. Guzik TJ, Mussa S, Gastaldi D et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2002;105:1656–1662.
204. Cosentino F, Eto M, De Paolis P et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells. *Circulation* 2003;107:1017.
205. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and the ugly. *Am J Physiol* 1996;271:C1424–C1437.
206. Van der Loo B, Labugger R, Skepper JN et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med* 2000;192:1731–1744.
207. Turko IT, Murad F. Protein nitration in cardiovascular diseases. *Pharmacol Rev* 2002;54:619–634.
208. Milstien S, Katusic Z. Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;263:681–684.
209. Vlassara H, Fuh H, Donnelly T et al. Advanced glycation endproducts promote adhesion molecule (VCAM-1, ICAM-1) expression and atheroma formation in normal rabbits. *Mol Med* 1995;1:447–456.
210. Tan KC, Chow WS, Ai VH et al. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1055–1059.
211. Park L, Raman KG, Lee KJ et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation end products. *Nat Med* 1998;4:1025–1031.
212. Du XL, Edelstein D, Dimmeler S et al. Hyperglycaemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001;108:1341–1348.
213. Lin KY, Ito A, Asagami T et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;106:987–992.
214. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567–574.
215. Uzuki LA, Poot M, Gerrity RG et al. Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis: lack of direct growthpromoting effects of high glucose levels. *Diabetes* 2001;50:851–860.
216. Fukumoto H, Naito Z, Asano G et al. Immunohistochemical and morphometric evaluations of coronary atherosclerotic plaques associated with myocardial infarction and diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 1998;5:29–35.
217. Bavenholm P, Proudler A, Tornvall P et al. Insulin, intact and split proinsulin, and coronary artery disease in young men. *Circulation* 1995;92:1422–1429.
218. Adachi H, Hirai Y, Tsuruta M et al. Is insulin resistance or diabetes mellitus associated with stroke? *Diabetes Res Clin Pract* 2001;51:215–223.
219. Pimenta W, Korytkowski M, Mitakou A, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Evron W, Dailey G, Gerich J. Pancreatic beta-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. *JAMA* 1995;273:1855–1861.
220. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Seminars in medicine of the Beth Israel hospital, Boston. Non-insulin-dependent diabetes mellitus—a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N Engl J Med* 1996;21:777–783.
221. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999;104:787–794.
222. Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 2001;24:89–94.
223. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Are risk factors for conversion to NIDDM similar in high and low risk populations? *Diabetologia* 1997;40:62–66.
224. Godsland IF, Jeffs JA, Johnston DG. Loss of beta-cell function as fasting glucose increases in the non-diabetic range. *Diabetologia* 2004;47:1157–1166.
225. Pratley RE, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001;44:929–945.
226. Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493–500.
227. Yeckel CW, Taksali SE, Dziura J, Weiss R, Burgert TS, Sherwin RS, Tamborlane WV, Caprio S. The normal glucose tolerance continuum in obese youth: evidence for impairment in beta-cell function independent of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:747–754. Epub November 2, 2004.
228. Fukushima M, Suzuki H, Seino Y. Insulin secretion capacity in the development from normal glucose tolerance to type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(suppl):S37–S43.
229. Yki-Jarvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev* 1992;13:415–431.

230. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and b-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32:14–23.
231. Paolisso G, Tagliamonte MR, Rizzo MR, Gualdiro P, Saccomanno F, Gambardella A, Giugliano D, D'Onofrio F, Howard BV. Lowering fatty acids potentiates acute insulin response in first degree relatives of people with type II diabetes. *Diabetologia* 1998;41:1127–1132.
232. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, Hamsten A, Malmberg K, Öhrvik J, Rydén L, Silveira A, Norhammar A. Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia* 2005;48:2229–2235.
233. Ting HH, Timimi FK, Boles KS et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1996;97:22–28.
234. Lonn E, Yusuf S, Hoogwerf B et al. Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Diabetes Care* 2002;25:1919–1927.
235. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
236. Kelley DE, Simoneau JA. Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:253–259.
237. Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic hyperapob: the unappreciated atherogenic dyslipoproteinemia in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2001;135:447–459.
238. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR et al. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2226–2233.
239. Sniderman A, Thomas D, Marpole D et al. Low density lipoprotein: a metabolic pathway for return of cholesterol to the splanchnic bed. *J Clin Invest* 1978;61:867–873.
240. Tsai EC, Hirsch IB, Brunzell JD et al. Reduced plasma peroxyl radical trapping capacity and increased susceptibility of LDL to oxidation in poorly controlled IDDM. *Diabetes* 1994;43:1010–1014.
241. Vinik AI, Erbas T, Park TS et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1476–1485.
242. Assert R, Scherk G, Bumbure A et al. Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. *Diabetologia* 2001;44:188–195.
243. Li Y, Woo V, Bose R. Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280: H1480–H1489.
244. Hafer-Macko CE, Ivey FM, Gyure KA et al. Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. *Diabetes* 2002;51:1957–1963.
245. Ceriello A, Giacomello R, Stel G et al. Hyperglycaemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995;44:924–928.
246. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A et al. Evidence for a hyperglycaemia-dependent decrease of antithrombin III–thrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990;33:163–167.
247. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H et al. Activation of tissue factor-induced coagulation and endothelial cell dysfunction in non-insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1114–1120.
248. Pandolfi A, Cetrullo D, Polishuck R et al. Plasilent myocardial ischaemiasilent myocardial ischaemia: angiotensin II type 1 is increased in the arterial wall of type II diabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1378–1382.
249. Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation* 2004;110:894–896.
250. Rodrigues B, Camm MC, McNeill GH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;180:53–57.
251. Murray AG, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004;364:1786–1788.
252. Swan GW, Anker SD, Walton C, Godslend EF, Clark AL, Leyva F et al. Insulin resistance in chronic failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527–532.
253. Pogatsa G. Metabolic energy metabolism in diabetes: therapeutic implications. *Coron Artery Dis* 2001;12(Suppl. 1):S29–S33.
254. Yokoyama I, Monomura S, Ohtake T, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1472–1477.
255. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse JS, Thompson MA, Rohrbeck SC et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1661–1669.
256. Ziegler D, Gries FA, Spuler M et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group: the epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 1992;6:49–57.
257. O'Brien IA, O'Hara JP, Lewin IG et al. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986;61:957–967.
258. A desktop to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabetic Med* 1999;16:716–730.
259. Vinik AI, Erbas T. Neuropathy. In Ruderman N, Devlin JT, Schneider SH, Kriska A, eds. *Handbook of Exercise in Diabetes*. Alexandria, VA: American Diabetes Association; 2002. p463–496.
260. Hilsted J, Parving HH, Christensen NJ et al. Hemodynamics in diabetic orthostatic hypotension. *J Clin Invest* 1981;68:1427–1434.
261. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C et al. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;70:591–597.
262. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease. The Hoorn Study. *Diabetes Care* 2001;24:1793–1798.
263. Wackers FJT, Joung LH, Inzucchi SE et al. Detection of silent myocardial ischaemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954–1961.
264. Janand-Delenne B, Savin B, Habib G et al. Silent myocardial ischaemia in patients with diabetes. Who to screen. *Diabetes Care* 1999; 22:1396–1400.
265. Vinik AL, Erbas T. Recognizing and treating diabetic autonomic neuropathy. *Cleve Clin J Med* 2001;68:928–944.
266. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2289–2304.
267. Gale EAM. Editorial: the myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;10:1873–1875.
268. The DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2005;355:1551–1562.
269. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI et al. Definition of metabolic syndrome report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–438.
270. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427–436.
271. Kereikes DJ, Willerson JT. Metabolic syndrome epidemic. *Circulation* 2003;108:1552.
272. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991; 34:416–422.
273. Hanley AJ, Williams K, Stern MP et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2002;25:1177–1184.
274. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM et al. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985; 248:e286–e291.
275. Ginsberg HN, Huang LS. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7:325–331.
276. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl. 3):C10–C13.

277. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181 (Suppl. 3):S462–S472.
278. Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:174–178.
279. Rocchini AP, Key J, Bondie D et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Engl J Med* 1989;321:580–585.
280. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;19:523–528.
281. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–47.
282. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities Study): a cohort study. *Lancet* 1999;353:1649–1652.
283. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327–334.
284. Ridker PM, Buring JE, Cook NR et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391–397.
285. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002;51:1131–1137.
286. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
287. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycaemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes* 1996;45:1289–1298.
288. Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:415–418.
289. Standl E, Balletshofer B, Dahl B et al. Predictors of 10 year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996;39:1540–1545.
290. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:421–431.
291. UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
292. Nathan DM, Meigs J, Singer DE. The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is or is it? *Lancet* 1997;350 (Suppl. 1):S14–9.
293. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000;43:1455–1469.
294. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234.
295. Stratton I, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.
296. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnoses of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1129–1134.
297. Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med* 2004;141:413–420.
298. Alberti KGMM, Balkau B, Standl E et al. Type 2 diabetes and the metabolic syndrome in Europe. *Eur Heart J* 2005;7 (Suppl. D):D1–D26.
299. Alberti KGMM. IDF Consensus on the Metabolic Syndrome: Definition and Treatment. 2005 <http://www.idf.org/webcast>.
300. Bonora E, Targher G, Formentini F et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona diabetes complications study. *Diabetic Med* 2002;21:52–58.
301. Pastors JG, Warshaw H, Daly H et al. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608–613.
302. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2518–39.
303. UK Prospective Diabetes Study Group: Response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients (UKPDS 7) *Metabolism* 1990;39:905–912.
304. NICE. Technology Appraisal 60. Guidance on the use of patient education models for diabetes. London, National Institute for Clinical Excellence, 2003. [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
305. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E et al. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *The Diabetes Educator* 2003;29:488–501.
306. Laaksonen DE, Lindstrom J, Lakka TA et al. Physical activity in the prevention of type 2 diabetes: the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes* 2005;54:158–165.
307. Diabetes Prevention Research Group. Impact of intensive life style and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Programme. *Diabetes Care* 2005;28:888–894.
308. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA et al. Evidence based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002;25:148–298.
309. Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
310. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabet* 2003;27 (Suppl. 2):1–140. <http://www.diabetes.ca>.
311. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004) *Curr Med Res Opin* 2005;21:173–183.
312. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28:1510–1517.
313. Monnier L, Lapinski H, Colette C Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003;26:881–885.
314. Rihl J, Biermann E, Standl E. Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes: Die IRIS-Studie. *Diabetes Stoffwechsel* 2002;11:150–158.
315. Okkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabet Res Clin Pract* 1995;28:103–117.
316. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
317. Temelkova-Kurktschiev TS, Koehler C, Henkel E et al. Post-challenge plasma glucose and glycaemic spikes are more strongly associated with atherosclerosis than fasting glucose or HbA1c level. *Diabetes Care* 2000;23:1830–1834.
318. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;68:1096–1105.
319. Reference taken out at proof stage.

320. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
321. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J et al. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996;13:80–83.
322. Norhammar AM, Ryde'n L, Malmberg K. Admission plasma glucose, independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827–1831.
323. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) Study. *Circulation* 1999;25:2626–2632.
324. Otter W, Kleybrink S, Doering W et al. Hospital outcome of acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004;21:183–187.
325. Malmberg K, Ryde'n L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI) study: effects on mortality at 1 year. *Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
326. Malmberg, Ryde'n L, Wedel H et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650–661.
327. Schnell O, Doering W, Schäfer O et al. Intensification of therapeutic approaches reduces mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. The Munich Registry. *Diabetes Care* 2004;27:455–460.
328. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(Suppl. 1):S4–S36.
329. Häring HU, Joost HG, Laube H et al. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Scherbaum WA, Landgraf R, eds. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. *Diabetes und Stoffwechsel* 2003;12(Suppl. 2). [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de) (updated 2004).
330. Turner RC, Cull CA, Frighi V et al. UKPDS 49. Glycaemic control with diet, sulphonylurea, metformin and insulin therapy in patients with type 2 diabetes: progressive requirement for multiple therapies. *JAMA* 1999;281:2005–2012.
331. Standl E, Füchtenbusch M. The role of oral antidiabetic agents: why and when to use an early-phase insulin secretion agent in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46(Suppl. 1):M30–M36.
332. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005;28:154–163.
333. Füchtenbusch M, Standl E, Schatz H. Clinical efficacy of new thiazolidinediones and glinides in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocr Diab* 2000;108:151–163.
334. Yki-Järvinen H. Comparison of insulin regimes for patients with type 2 diabetes. *Curr Opin Endocr Diabet* 2000;7:175–183.
335. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12 year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444.
336. Turner RC, Millns H, Neil HAW et al, for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *BMJ* 1998;316:823–828.
337. Howard BV, Robbins DC, Sievers ML et al. LDL cholesterol as a strong risk predictor of coronary heart disease in diabetic individuals with insulin resistance and low LDL. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:830–835.
338. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Plasma triglyceride 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;3:213–219.
339. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM et al. Dyslipidaemia and hypertriglyceridaemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:1354–1359.
340. Lehto S, Ronnema T, Pyörälä K et al. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000;43:148–155.
341. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994;344:1383–1389.
342. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–620.
343. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Int Med* 1999;159:2661–2667.
344. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
345. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al., for the 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;350:1495–1504.
346. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1424–1435.
347. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical practice. Executive Summary. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610.
348. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Programme. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227–239.
349. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al., for the 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149–1158.
350. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
351. Kharlip J, Naglieri R, Mitchell BD, Ryan KA, Donner TW. Screening for silent coronary heart disease in type 2 diabetes: clinical application of American Diabetes Association guidelines. *Diabetes Care* 2006;29:692–694.
352. Koskenen P, Manttarri M, Manninen V et al. Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study. *Diabetes Care* 1992;15:820–825.
353. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999;241:410–418.
354. Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al. Diabetes, plasma insulin and cardiovascular disease. Subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002;162:2597–2604.
355. FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mel-

- litus (the FIELD study): randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
356. Salomaa VV, Strandberg TE, Vanhanen H, Naukkarinen V, Sarna S, Miettinen TA. Glucose tolerance and blood pressure: long term follow up in middle aged men. *BMJ* 1991;302:493–496.
357. Teuscher A, Egger M, Herman JB. Diabetes and hypertension. Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989;149:1942–1945.
358. Baba T, Neugebauer S, Watanabe T. Diabetic nephropathy. Its relationship to hypertension and means of pharmacological intervention. *Drugs* 1997;54:197–234.
359. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434–444.
360. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997;278:2069–2074.
361. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
362. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1995;18:301–305.
363. Leese GP, Vora JP. The management of hypertension in diabetes: with special reference to diabetic kidney disease. *Diabet Med* 1996;13:401–410.
364. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713.
365. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
366. Nilsson PM, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B, Cederholm J, for the Steering Committee of the National Diabetes Register in Sweden. Hypertension in diabetes: trends in clinical control in repeated national surveys from Sweden 1996–99. *J Hum Hypertens* 2003;17:37–44.
367. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Ryde´n L on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* February 2007, in press. doi 10.1097/01.hjr.0000199496.23838.83.
368. Curb D, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel B, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276: 1886–1892.
369. Lievre M, Gueyffier F, Ekblom T et al. INDANA Steering Committee. Efficacy of diuretics and -blockers in diabetic hypertensive patients: results from a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;23(Suppl. 2): B65–B71.
370. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677–684.
371. Wang JG, Staessen JA, Gong L, Liu L, Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;160:211–220.
372. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G, Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
373. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MI-CROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
374. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–652.
375. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597–603.
376. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091–2096.
377. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) Investigators. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
378. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–1010.
379. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomized trial. *Lancet* 1999;353:611–616.
380. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
381. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration and normoglycaemia: Anti-Hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401–1409.
382. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–1053.

# КОММЕНТАРИИ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ПО ЛЕЧЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА, ПРЕДИАБЕТА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ан. А. Александров

Кардиологическое отделение, Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва

Цель публикации руководств и согласованных экспертных заключений помочь врачам в выборе наилучшей стратегии лечения и ведения пациентов с определенными заболеваниями, исходя из данных, обладающих наибольшей доказательной базой.

Потребность в рекомендациях, посвященных профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета (СД), остро ощущается как кардиологами, так и эндокринологами. СД и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются двумя сторонами одной медали. В настоящее время в мире имеется около 195 млн больных СД, более 90% которых составляют пациенты с СД 2-го типа (СД2). К 2030 г. количество больных СД увеличится до 330 млн или даже до 500 млн. В то же время более 50% больных СД2 даже не подозревают о наличии этого заболевания, так как в течение многих лет оно может протекать без видимой клинической симптоматики.

Наиболее частой причиной смерти у взрослых больных, страдающих СД, является коронарная болезнь сердца. Риск развития ССЗ у мужчин с СД в 2-3 раза, а у женщин – в 3-5 раз выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена.

Авторы Европейских рекомендаций поставили перед собой трудную задачу. В одном документе они попытались суммировать современные данные о профилактике и лечении СД и такого же уровня сведения о лечении хронической ишемической болезни сердца (ИБС), острого коронарного синдрома, недостаточности кровообращения, нарушений ритма сердца и инсульта у больных СД. Кроме того, в этот документ включили обсуждение проблем преддиабета, что, конечно, оправданно из-за тесной связи этого состояния с ранним развитием макрососудистых осложнений. Очень подробно обсуждаются патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при СД.

Отдельную часть рекомендаций составляет глава, посвященная тактике коррекции нарушенного углеводного обмена у больных, подвергающихся тяжелым операциям и находящимся в критическом состоянии. По-видимому, это связано с тем, что больные СД составляют наиболее тяжелую группу больных с недостаточностью кровообращения и инфарктом миокарда и что у них возникает наибольшее количество осложнений при опе-

рационных вмешательствах на сердце. Завершаются рекомендации лаконичной оценкой экономической эффективности предложенных методов профилактики и лечения сосудистых осложнений СД, которые в настоящее время поглощают значительную часть ресурсов Европейского здравоохранения.

Рекомендации весьма значительны по объему. Знакомство с ними требует и терпения, и, конечно, желания глубже разобраться в этой проблеме. Кардиолог найдет для себя много нового и непривычного в главах, посвященных СД, эндокринолог – еще раз убедится в стремительном развитии сегодняшней кардиологии. Рекомендации насыщены информацией по широкому спектру взаимосвязанных проблем. При этом каждая отдельная проблема обсуждается с максимальным профессионализмом и ответственностью. Это заслуга авторского коллектива. В первую очередь, хочется выделить Ларса Ридена – инициатора всемирно известных DIGAMI I-II и European Heart Diabetic Survey, отдавшего десятки лет изучению проблемы сердечно-сосудистых осложнений СД.

В комментариях практически невозможно упомянуть обо всех аспектах рекомендаций. Комментарии всегда субъективны и выбор обсуждаемых тем вытекает из клинического опыта и личных взглядов автора. Наиболее важными представляются разделы рекомендаций, связанные с СД и ИБС.

С самого начала необходимо обратить внимание на предлагаемый алгоритм обследования больного СД и ИБС. Основная идея алгоритма – у больного с поставленным диагнозом СД необходимо провести обследование на наличие ИБС, а при ее наличии – уточнить степень поражения сердца и проконсультировать больного у кардиолога. С другой стороны, у больного ИБС необходимо оценить состояние углеводного обмена и при наличии СД исследовать состояние почек, уровень гликированного гемоглобина в крови и проконсультировать у эндокринолога.

Подробно описываются современные классификации нарушений углеводного обмена: повышение уровня глюкозы крови на тощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и СД.

Особая диагностическая значимость в настоящее время придается повышению уровня глюкозы через 2 ч по-

сле приема пищи или углеводной нагрузки. Такие изменения могут быть как при НТГ (глюкоза  $> 7,8$  и  $< 11,1$  ммоль/л), так и при СД (глюкоза  $> 11,1$  ммоль/л). Этот показатель обычно исследуется в ходе перорального глюкозо-толерантного теста (ОГТТ) (прием 75 г глюкозы). Если ориентироваться только на уровень глюкозы натощак, то у 31 % больных диагноз СД может быть пропущен. Рекомендации прямо подчеркивают, что ранние стадии гипергликемии и бессимптомно протекающий СД лучше всего диагностировать с помощью ОГТТ, дающего представление как об уровне глюкозы натощак, так и о её уровне через 2 ч после нагрузки.

ОГТТ наиболее целесообразен у лиц с высоким риском СД, отобранных на основании подсчета количества баллов, присвоенных различным клинико-анамнестическим показателям больного. К таким показателям относят возраст, индекс массы тела, окружность талии, сведения о физической активности, потребляемых продуктах, наличии артериальной гипертензии, гипергликемии в анамнезе, семейного анамнеза СД. Суммирование всех очков позволяет определить степень риска СД. Очень практично и ясно.

Обнаружив НТГ или СД, врач, таким образом, выявляет лиц, у которых риск смерти от ИБС повышен, соответственно, на 40 % и 80 %. Этот риск особенно высок у женщин.

В рекомендациях очень много внимания уделяется преддиабету, состоянию, характеризующемуся НТГ, и метаболическому синдрому. Подробно обсуждая понятие метаболического синдрома, авторы, тем не менее, не уверены, что он обладает большей предсказательной ценностью в отношении смертности от ССЗ, чем комплексная оценка входящих в него индивидуальных факторов риска.

Особое значение в отношении риска развития СД и ИБС имеет уровень глюкозы через 2 ч после нагрузки. У людей с НТГ задержать ее переход в СД можно с помощью приема метформина, акарбозы и розиглитазона. Необыкновенно важно то, что у больных с подтвержденным наличием ССЗ обязательно рекомендуется проводить ОГТТ для характеристики их углеводного обмена.

Повышение уровня глюкозы в плазме сопровождается перманентным нарастанием ССЗ. Авторы рекомендаций еще раз подтверждают необходимость добиваться практически нормального уровня гликемии для предотвращения микро- и макрососудистых осложнений. У больных СД 1-го типа (СД1) это достигается назначением инсулина, а у больных СД2 - ступенчатой комбинированной терапией с ранним применением инсулина.

Метформин в качестве препарата первого выбора рекомендуется применять у больных с повышенной массой тела. Эта рекомендация традиционна и обращает

на себя внимание именно потому, что в ней отсутствует призыв к расширению контингента соответствующих больных.

Гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) является интегральным суммарным показателем колебания уровня глюкозы в крови в течение предшествующих 6-8 нед и используется для оценки уровня компенсации СД. Снижение  $HbA_{1c}$  на 1 % ведет к снижению ССЗ на 21 %.

Повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) являются важнейшими факторами риска ИБС у больных СД. Статины по-прежнему рассматриваются как препараты первой линии для снижения холестерина ЛПНП у этих больных. При наличии ИБС у больных СД терапия статинами должна начинаться не зависимо от исходного уровня холестерина ЛПНП для достижения целевого уровня этого показателя  $< 1,8-2,0$  ммоль/л ( $< 70-77$  мг%). Терапия статинами показана всем взрослым больным СД2 и при отсутствии у них ССЗ, если холестерин ЛПНП  $> 3,5$  ммоль/л ( $> 135$  мг%). Цель назначения статинов в этих случаях – снижение концентрации холестерина ЛПНП на 30-40% независимо от его исходного уровня. Представляется, что эта рекомендация, первично предложенная Американской Диабетической Ассоциацией в 2006 г, заслуживает дальнейшего обсуждения.

Отдельно сформулированы принципы применения статинов при СД1. Учитывая высокий риск ССЗ при длительном течении СД1, целесообразно всем больным старше 40 лет назначать статины. У больных СД1 и СД2 в возрасте от 18 до 39 лет назначение статинов показано при наличии таких факторов риска ИБС, как нефропатия, плохая компенсация гликемии, ретинопатия, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, наличие метаболического синдрома или семейного анамнеза ранних ССЗ.

У больных СД с уровнем триглицеридов в плазме  $> 2$  ммоль/л ( $177$  мг%), сохраняющимся после достижения целевых уровней холестерина ЛПНП дозы статинов могут быть повышены с целью достижения нормального уровня холестерина «не-ЛПВП». Этот показатель рассчитывается по разнице концентраций общего холестерина и холестерина ЛПВП. Целевой уровень холестерина «не-ЛПВП» на  $0,81$  ммоль/л ( $31$  мг%) выше, чем целевой уровень холестерина ЛПНП. При отсутствии адекватного эффекта от назначения статинов может назначаться комбинированная терапия с присоединением эзетимиба, никотиновой кислоты или фибратов. Таким образом, появились официальные рекомендации применения при СД эзетимиба, нового класса, уменьшающего всасывание холестерина из желудочно-кишечного тракта и вместе со статинами стимулирующего рецепторы ЛПНП в печени.

Артериальная гипертензия в три раза чаще встречается у больных СД2, чем у больных без нарушения углеводного обмена, и очень распространена среди больных СД1. Ожирение, пожилой возраст и поражение почек (особенно при СД1) увеличивает частоту артериальной гипертензии среди лиц с СД. Артериальная гипертензия в большей степени увеличивает риск ССЗ и атеросклероза у больных СД, чем у больных с нормальным уровнем глюкозы крови. Этот риск может быть эффективно снижен при адекватном медикаментозном лечении.

Рекомендуемый уровень артериального давления (АД) у больных СД составляет < 130/80 мм рт. ст. Для достижения целевого уровня АД при СД обычно требуется комбинированное применение нескольких групп гипотензивных препаратов, в первую очередь, средств, относящихся к ингибиторам ренин-ангиотензиновой системы. Выявление микроальбуминурии и адекватный контроль АД с использованием ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II снижают сердечно-сосудистую инвалидизацию больных СД1 и СД2.

Рекомендуемая антиишемическая терапия традиционно включает в себя применение бета-адреноблокаторов, нитратов и антагонистов кальция.

Учитывая риск развития при СД опасной для сердечно-сосудистой системы гипогликемии (особенно при сопутствующей инсулинотерапии и приеме бета-адреноблокаторов) применение препаратов этой группы при СД имеет свои особенности. Так, препаратами первого выбора из этой группы лекарственных средств являются селективные бета-1-адреноблокаторы, так как их воздействие на гликемию значительно менее выражено, чем у неселективных бета-блокаторов. Однако в настоящее время получены данные о том, что неселективный бета-адреноблокатор с альфа-1 блокирующей активностью карведилол также может применяться у больных СД, особенно с сопутствующим поражением нижних конечностей.

Эффективность бета-блокаторов в отношении снижения смертности и частоты новых инфарктов миокарда отмечена у больных СД, перенесших инфаркт миокарда. Поэтому пероральное применение бета-блокаторов при отсутствии явных противопоказаний рекомендовано всем больным СД с острым коронарным синдромом. Кроме того, больные СД с ИБС особенно склонны к развитию недостаточности кровообращения. Показано, что метопролол, бисопролол и карведилол являются препаратами первой линии у больных СД с недостаточностью кровообращения.

Нитраты и антагонисты кальция, в таких случаях, в целом не влияют на показатели смертности и инвалидизации больных СД с ИБС. Исключение составляет дилтиазем, улучшающий прогноз больных острым ин-

фарктом миокарда без подъема сегмента ST.

Применение длительно действующих антагонистов кальциевых каналов и нитратов показано с целью облегчения симптомов стенокардии у больных, уже получающих бета-блокаторы или при наличии противопоказаний к ним.

Недавно опубликованы данные об эффективном использовании ингибитора АПФ периндоприла у больных стабильной стенокардией. Прием препарата достоверно улучшает показатели смертности и инвалидизации больных. По абсолютным показателям, улучшение у больных СД было более выражено, чем у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе. По-видимому, это связано с большей частотой осложнений ИБС у больных СД.

Ингибиторы АПФ особенно показаны больным СД и ИБС с признаками снижения функции левого желудочка сердца. Необходимо помнить, однако, что назначение ингибиторов АПФ больным СД, получающим сахароснижающую терапию, может увеличить риск гипогликемических состояний. Поэтому рекомендуется особенно тщательно мониторировать уровень глюкозы плазмы в начальный период назначения этой группы лекарственных средств у больных СД. Подобные официальные рекомендации относительно применения ингибиторов АПФ у больных СД появились, по-видимому, впервые.

В качестве антитромбоцитарной терапии у больных СД с ИБС или с наличием её факторов риска (в возрасте старше 20 лет) необходимо широко использовать аспирин в ежедневной дозе 75-150 мг. В острых ситуациях с целью получения быстрого эффекта возможно увеличение дозы аспирина до 150-300 мг.

При нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без подъема сегмента ST добавление к аспирину препаратов тииенопиридинов (тиклопидин и клопидогрель) уменьшает частоту летальных исходов, инфаркта миокарда и нарушений мозгового кровообращения. Комбинацию 75 мг клопидогреля и 75-100 мг аспирина рекомендуется использовать в течение 9-12 мес после острого коронарного синдрома. При непереносимости аспирина его можно заменить клопидогрелем в дозе 75 мг/сут

В острый период инфаркта миокарда больным СД показана тромболитическая терапия, которая у них более эффективна, чем у лиц без СД. В настоящее время считается заблуждением мнение о том, что тромболитическая терапия противопоказана больным СД из-за повышенного риска церебральных и внутриглазных кровотечений.

При решении вопроса о применении реваскуляризационных методов лечения ИБС у больных СД исходят из ряда положений. Аорто-коронарному шунтированию отдается предпочтение перед чрескожной интервенционной пластикой (ЧИП) сосудов. ЧИП рекомен-

дуются больным СД с одновременным использованием ингибиторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов IIb/IIIa. Если у больных СД при ЧИП используется стент, то предпочтительно обрабатывать его специальными лекарственными средствами. Механическая реперфузия с помощью первичной ЧИП рассматривается как метод выбора при реваскуляризации у больных СД в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

У больных СД с инфарктом миокарда первичная ЧИП обеспечивает лучшую выживаемость, чем тромболитическая терапия. Коронарное шунтирование в этих условиях проводится только тогда, когда поражение коронарной системы невозможно устранить с помощью ЧИП и при большой зоне пораженного миокарда.

Рекомендации подчеркивают, что положительные результаты применения сердечно-сосудистых средств и методов реваскуляризации у больных СД и ИБС возможны только при тщательном и постоянном контроле уровня глюкозы в крови. Для этого больных СД необходимо целенаправленно обучать методам самоконтроля и соблюдения адекватного стиля жизни. Близкий к

норме уровень  $HbA_{1c}$  ( $< 6,5\%$ ) снижает количество макрососудистых осложнений. Интенсивная инсулинотерапия у больных СД1 снижает инвалидизацию и смертность. Это справедливо и в отношении влияния ранней адекватной комбинированной сахароснижающей терапии у больных СД2.

Достижение тщательного контроля гликемии в остром периоде инфаркта миокарда – важный фактор снижения сердечно-сосудистых осложнений у больных СД. Это может быть достигнуто с помощью различных типов сахароснижающей терапии. Таким образом, практически закончился почти 15-летний период, когда многие врачи считали необходимым в остром периоде инфаркта миокарда обязательно переводить больных СД на инъекции инсулина независимо от характера предшествующей терапии.

Лаконичный, сдержанный язык рекомендаций, тем не менее, позволяет читателю ощутить интенсивность и мощь перемен, происходящих в области кардиальных проблем СД. Задача врача – осуществить подобные перемены в сфере практического здравоохранения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И КОММЕНТАРИИ К ИССЛЕДОВАНИЮ ADVANCE

**Влияние сочетанного применения фиксированной комбинации периндоприла и индапамида на частоту клинических исходов, связанных с макро- и микрососудистыми осложнениями сахарного диабета 2-го типа (исследование ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)**

Источник: ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370:829—840

### Предпосылки к проведению исследования

Предполагается, что к 2030 г. число больных сахарным диабетом (СД) достигнет 350 млн, поэтому профилактика осложнений сосудистых заболеваний, обусловленных СД 2-го типа — одна из главных задач здравоохранения. Большинство больных СД 2-го типа либо умирают от осложнений сосудистых заболеваний, либо становятся инвалидами вследствие таких осложнений. По-видимому, применение препаратов, относящихся к любому из основных классов антигипертензивных средств, при лечении артериальной гипертензии (АГ) у больных СД приводит к снижению риска развития инсульта и ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме того, получены данные о том, что применение более интенсивных режимов антигипертензивной терапии для достижения более низких желаемых уровней артериального давления (АД) приводит к более эффективной профилактике макрососудистых осложнений. Установлено также, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II приводит к снижению риска развития и прогрессирования диабетической нефропатии. Имеются и некоторые данные, свидетельствующие о том, что применение более интенсивных режимов антигипертензивной терапии приводит к предупреждению осложнений СД со стороны глаз. Таким образом, можно предположить, что усиление антигипертензивной терапии и достижение более низких уровней АД приведут к эффективному снижению риска развития макро- и микрососудистых осложнений СД.

Однако существующие подходы основываются на произвольном выборе как уровня АД, с которого должна начинаться лекарственная терапия, так и целевого уровня АД, к которому следует стремиться при подборе доз препаратов. При такой тактике не учитываются больные СД, у которых формально отсутствует АГ, но уровень АД остается фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Более того, такая тактика обычно требует существенных затрат, возникает необходимость в по-

вторных посещениях врача и тщательном наблюдении как за уровнем АД, так и развитием побочных эффектов. Необходимы также соблюдение сложного режима лекарственной терапии и тщательное наблюдение как за уровнем АД, так и развитием побочных эффектов. Возможно, поэтому лишь у немногих больных, применяющих антигипертензивные препараты, достигается целевой уровень АД.

Альтернативным подходом к антигипертензивной терапии у больных СД может быть применение комбинированных антигипертензивных препаратов в фиксированных дозах, которые назначаются независимо от исходного уровня АД или применения других антигипертензивных препаратов. Такой подход можно считать комплексным и менее затратным по сравнению с тактикой, основанной на достижении целевых уровней АД. Хотя он не обязательно сопровождается максимально выраженным гипотензивным эффектом, использование такого подхода может обеспечить более низкий уровень АД у больных СД при минимальной потребности в подборе доз препаратов и, возможно, меньшей частоте развития побочных эффектов.

### Цель исследования

Оценить влияние тактики антигипертензивной терапии, основанной на использовании комбинированного препарата, который содержит фиксированные дозы ингибитора АПФ периндоприла и диуретика индапамида, на частоту развития сосудистых осложнений у больных СД 2-го типа при достаточно широком диапазоне уровня АД.

### Структура исследования

Проведено международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание, проведенное по факторному протоколу 2/2. Для части исследования, в которой проводилась оценка эффективности антигипертензивной терапии, средняя продолжительность наблюдения составила 4,3 года. Часть исследования по оценке эффективно-

сти интенсивного режима гипогликемической терапии пока продолжается. В нем с применением открытого протокола, но с использованием слепого метода при оценке клинических исходов сравнивается эффективность гликлазида MR (с регулируемым высвобождением лекарственного вещества) и стандартного лечения СД по достижению уровня гликозилированного гемоглобина ( $\text{HbA}_{1c}$ ) 6,5% и ниже.

## Пациенты

В исследование были включены 11 140 больных СД 2-го типа в возрасте 55 лет и старше, у которых СД был диагностирован в возрасте 30 лет и старше. Кроме того, для включения в исследование требовалось наличие хотя бы одного из следующих факторов: указание в анамнезе на перенесенные инсульт, инфаркт миокарда (ИМ), госпитализацию по поводу преходящего нарушения мозгового кровообращения, нестабильной стенокардии, выполнение реваскуляризации в системе коронарных или периферических артерий, а также ампутацию конечности (из-за сосудистого заболевания) или наличие хотя бы одного из других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), к которым относили наличие в анамнезе тяжелого микрососудистого заболевания (микроальбуминурии [МАУ], диагностируемой при соотношении альбумина и креатинина в моче более 300 мкг/мг; пролиферативной диабетической ретинопатии; выполнение фотокоагуляции сетчатки; отека желтого пятна или слепоту одного глаза, предположительно обусловленную СД; курения; концентрацию общего холестерина (ХС) в крови более 6,0 ммоль/л; концентрацию ХС липопротеидов высокой плотности менее 1,0 ммоль/л; МАУ (соотношение альбумина и креатинина в моче от 30 до 300 мкг/мг); установление диагноза СД 2-го типа за 10 лет до включения в исследование и ранее; возраст 65 лет и старше в момент включения в исследование. В исследование могли включаться больные при наличии показаний к применению ингибиторов АПФ, кроме случаев, когда имелись показания к приему определенного ингибитора АПФ, но не периндоприла, в максимальной дозе 4 мг/сут. Определенный уровень АД не был критерием включения в исследование.

Критериями исключения служили определенные показания или противопоказания к приему исследуемых препаратов или достижению желаемого уровня  $\text{HbA}_{1c}$  (6,5% и менее); наличие определенных показаний к длительному применению инсулина в момент включения в исследование; продолжающееся участие в других клинических испытаниях.

## Вмешательство

Во время 6-недельного вводного периода все участники получали лечение комбинированным препаратом,

содержащим фиксированные дозы периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг). Другая возможная терапия оставлялась на усмотрение лечащего врача. Однако в случае, когда в качестве ингибитора АПФ больные принимали не периндоприл, препарат этого класса предлагалось отменить и перевести больного на прием периндоприла по 2 или 4 мг/сут без использования слепого метода. После завершения вводного периода в случае соблюдения режима терапии и хорошей ее переносимости больные рандомизированно с использованием двойного слепого метода распределялись в группы приема комбинированного препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла (2 мг) и индапамида (0,625 мг), или соответствующего плацебо, который применялся 1 раз в сутки. Через 3 мес дозу компонентов исследуемого препарата увеличивали в 2 раза: периндоприла до 4 мг и индапамида до 1,25 мг; увеличивали и дозу соответствующего плацебо.

В соответствии с факторным протоколом 2×2 также без использования слепого метода больные были рандомизированно распределены в группу интенсивного режима применения гипогликемической терапии, основанной на приеме гликлазида MR, при которой желаемым считался уровень  $\text{HbA}_{1c}$  6,5% и менее, а также в группу стандартного лечения. Наблюдение больных в этой части исследования предполагается завершить в декабре 2007 г.

Рандомизированное распределение больных по группам лечения выполнялось с использованием централизованной компьютеризированной рандомизационной системы с доступом в нее через Интернет, с помощью телефона или факсимильной связи. При этом выполнялась стратификация в зависимости от исследовательского центра, наличия в анамнезе макро- или микрососудистого заболевания, а также базовой терапии периндоприлом без использования слепого метода. Применение сопутствующей терапии (включая антигипертензивную) в ходе исследования оставалось на усмотрение лечащего врача. Однако при этом были 2 исключения: не допускалось применение тиазидных диуретиков, а единственным ингибитором АПФ, который разрешалось применять без использования слепого метода, был периндоприл по 4 мг/сут, что обеспечивало отсутствие превышения максимальной рекомендуемой дозы периндоприла 8 мг в группе активной терапии. Однако если в ходе исследования появлялось мнение о том, что у больного имеются определенные показания к применению другого ингибитора АПФ или тиазидного диуретика, исследуемый препарат мог быть отменен и допускалось применение другой терапии без использования слепого метода.

Больные должны были посещать исследовательский центр через 3, 4 и 6 мес после рандомизации, а затем каждые 6 мес. При посещении оценивали степень соб-

людения режима терапии и переносимость исследуемых препаратов, измеряли АД и определяли уровни HbA<sub>1c</sub> и липидов в крови, а также регистрировали клинические исходы. Отмечали среднее из 2-х измерений АД, выполненных после пребывания больного в спокойном состоянии в положении сидя в течение не менее 5 мин с помощью стандартизованного автоматического сфигмоманометра (Omron HEM 705CP, Токио, Япония). Во время посещения через 2 и 4 года после рандомизации дополнительно оценивали соотношение альбумина и креатинина в моче, состояние сетчатки, а также познавательные функции (с помощью методики MMSE [Mini Mental State Examination]) и качество жизни.

### Критерии оценки/клинические исходы

Основной: комбинированный показатель частоты развития тяжелых макро- и микрососудистых осложнений. Тяжелые макрососудистые осложнения включали смерть от осложнений ССЗ, несмертельный ИМ или несмертельный инсульт. Тяжелые микрососудистые осложнения диагностировали при впервые развившейся нефропатии или утяжелении имеющейся (развитие макроальбуминурии, увеличение в 2 раза концентрации креатинина в крови до 200 мкмоль/л и более, необходимость в терапии, замещающей функцию почки, а также смерть, обусловленная заболеванием почек) или ретинопатии (развитие пролиферативной ретинопатии, отека желтого пятна, а также связанная с СД слепота и фотокоагуляция сетчатки). Дополнительные: общая смертность; смертность от осложнений ССЗ; частота развития тяжелых осложнений ИБС (смерть от ИБС, включая внезапную смерть, несмертельный ИМ); общее число осложнений ИБС (тяжелые осложнения ИБС, бессимптомный ИМ, выполнение реваскуляризации миокарда или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии); частота развития осложнений сосудисто-мозговых заболеваний (СМЗ) (смерть от осложнений СМЗ или несмертельный инсульт), а также общее число осложнений СМЗ (тяжелые осложнения СМЗ, проходящее нарушение мозгового кровообращения или субарахноидальное кровоизлияние). Другие дополнительные показатели включали частоту развития сердечной недостаточности (СН) (смертность от СН, частота госпитализаций по поводу утяжеления СН или увеличение функционального класса по классификации NYHA), заболеваний периферических сосудов, новых случаев нефропатии или утяжеления нефропатии, новых случаев ретинопатии или утяжеления ретинопатии, МАУ, нарушений зрения, новых случаев нейропатии или утяжеления нейропатии, а также оценивали познавательные функции, частоту развития деменции и госпитализаций.

### Результаты

Были обследованы 12 877 больных, из которых 1 737

(13,5%) были исключены после 6-недельного вводного периода. Таким образом, в исследование были включены 11 140 больных (5 569 — в группу активной терапии и 5 571 — в группу плацебо). Группы больных существенно не различались по исходным характеристикам. Примерно у 30% больных в анамнезе было указание на перенесенное тяжелое макрососудистое заболевание, а у 10% — на тяжелое микрососудистое заболевание. Исходно средний уровень АД у включенных в исследование больных достигал 145/81 мм рт.ст.; при этом у 41% больных уровень систолического АД был менее 140 мм рт.ст., диастолического АД — менее 90 мм рт.ст. При рандомизации в целом 47% больных применяли периндоприл (по 2-4 мг/сут) без использования слепого метода. Кроме того, 47% больных принимали антиагреганты, 35% — гипохолестеринемические препараты и 91% — пероральные гипогликемические препараты.

Средняя продолжительность наблюдения достигала 4,3 года (в группе активного лечения и плацебо общая продолжительность наблюдения за больными была 24 005 и 23 845 человеко-лет, соответственно), а продолжительность наблюдения — от 1 мес до 5,6 года. В ходе выполнения исследования общая продолжительность приема исследуемого препарата, назначенного в соответствии с результатами рандомизации, в группе активного лечения достигала 20 001 человеко-лет (83%), а в группе плацебо — 20 849 (87%). В конце наблюдения в группе активной терапии и группе плацебо соблюдали режим применения исследуемого препарата 4 081 (73%) и 4 143 (74%) больных, соответственно. Основными причинами полного прекращения приема исследуемого препарата в группе активного лечения и группе плацебо был отказ больного или его неспособность посещать исследовательский центр (у 521, или 9,4%, и 635, или 11,4%, больных, соответственно), кашель (у 184, или 3,3%, и 72, или 1,3%, больных, соответственно), артериальная гипотония или чувство дурноты (у 69, или 1,2%, и 22, или 0,4%, больных, соответственно), а также развитие тяжелых неблагоприятных клинических исходов (у 67, или 1,2%, и 66, или 1,2%, больных, соответственно). О развитии тяжелых побочных эффектов, предположительно связанных с применением исследуемых препаратов, в группе активной терапии и группе плацебо сообщили 47 (0,8%) и 31 (0,6%) больных, соответственно; в том числе о развитии ангионевротического отека — 5 больных (3 — в группе активной терапии и 2 — в группе плацебо). Ни в одном случае развитие ангионевротического отека не приводило к смерти.

В ходе исследования в группе активного лечения по сравнению с группой плацебо снижение уровня систолического и диастолического АД достигало 5,6±0,2 и 2,2±0,1 мм рт.ст., соответственно.

В конце исследования группы значимо не различа-

лись по среднему уровню  $HbA_{1c}$  (6,9%), а также по концентрации в крови глюкозы (7,2 ммоль/л), общего ХС (5,0 ммоль/л) и ХС липопротеидов высокой плотности (1,0 ммоль/л). В группе активного лечения по сравнению с группой плацебо на последнем визите меньшее число больных принимало другие антигипертензивные препараты, включая периндоприл, применяемый без использования слепого метода (74 и 83% больных, соответственно), но частота применения гиполипидемических препаратов, антиагрегантов и гипогликемических средств (включая инсулин) была сходной. Существенное увеличение частоты применения инсулина в ходе исследования в обеих группах свидетельствовало об использовании интенсивного режима гипогликемической терапии, которое изучалось в другой части исследования.

В целом, тяжелые макро- и микрососудистые осложнения развились у 1799 больных: в группе активного лечения у 861 (15,5%), в группе плацебо – 938 (16,8%) больных, соответственно (снижение относительного риска [COP]=9% при 95% доверительном интервале [ДИ] от 0 до 17%;  $p=0,041$ ). Показатель ЧБНЛ (число больных, которых необходимо было лечить для того, чтобы предотвратить развитие одного неблагоприятного исхода), рассчитанный на основании полученных данных, составил 66, т.е. для того чтобы предотвратить хотя бы одно тяжелое макро- или микрососудистое осложнение, 66 больных (при 95% ДИ от 34 до 1068) должны принимать комбинированный препарат, содержащий постоянные дозы периндоприла и индапамида, в течение 5 лет. Результаты раздельного анализа частоты развития макро- и микрососудистых осложнений свидетельствовали о сходном влиянии активной терапии и плацебо на риск развития осложнений, однако различия между группой активной терапии и группой плацебо при этом не достигали статистической значимости ни по одному из показателей (для макрососудистых осложнений COP=8% при 95% ДИ от -4 до 19%;  $p=0,16$ , а для микрососудистых осложнений COP=9% при 95% ДИ от -4 до 20%;  $p=0,16$ ).

Только у 15 больных к концу исследования отсутствовали данные, необходимые для оценки выживаемости. В ходе исследования умерли 879 больных: в группе активной терапии и группе плацебо – 408 (7,3%) и 471 (8,5%) больных, соответственно (COP=14% при 95% ДИ от 2 до 25%;  $p=0,025$ ). Рассчитанный на основании полученных данных ЧБНЛ=79 (при 95% ДИ от 43 до 483) означает, что для предотвращения одного смертельного исхода 79 пациентов должны применять комбинированный препарат, содержащий постоянные дозы периндоприла и индапамида, в течение 5 лет. Такое снижение общей смертности, в основном, было обусловлено снижением смертности от осложнений ССЗ. В группе активной терапии и группе плацебо смертность

от таких осложнений достигала 3,8 и 4,6%, соответственно (COP=18% при 95% ДИ от 2 до 32%;  $p=0,027$ ); при этом не было отмечено статистически значимых различий в смертности от причин, не связанных с ССЗ (от таких причин умерли 3,5 и 3,8% больных, соответственно; COP=8% при 95% ДИ от -12 до 24%;  $p=0,41$ ).

В группе активной терапии и группе плацебо осложнения ИБС развились у 8,4 и 9,6% больных, соответственно (COP=14% при 95% ДИ от 2 до 24%;  $p=0,020$ ; ЧБНЛ=75 при 95% ДИ от 41 до 453). Не отмечено значимых различий между группами в общей частоте нарушений мозгового кровообращения (НМК) (COP=6% при 95% ДИ от -10 до 20%;  $p=0,42$ ) и СН (COP=2% при 95% ДИ от -20 до 19%;  $p=0,86$ ).

Применение активной терапии по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому снижению (на 21%) частоты развития почечных осложнений (при 95% ДИ от 15 до 27%;  $p<0,0001$ ) при снижении частоты развития новых случаев нефропатии или утяжеления имеющейся, которое достигало пограничной статистической значимости (3,3 и 3,9% больных, соответственно; COP=18% при 95% ДИ от -1 до 32%;  $p=0,055$ ) и статистически значимом снижении частоты развития МАУ (у 19,6 и 23,6% больных, соответственно; COP=21% при 95% ДИ от 14 до 27%;  $p<0,0001$ ). Таким образом, снижение частоты развития почечных осложнений достигло уровня, равного один из 20 (ЧБНЛ=20 при 95% ДИ от 15 до 30; причем, ЧБНЛ, в основном, определялся снижением частоты развития МАУ). Не выявлено значимых различий между группами по частоте развития новых случаев ретинопатии или утяжеления имеющейся (COP=-1% при 95% ДИ от -18 до 15%;  $p=0,94$ ), включая необходимость в выполнении фотокоагуляции сетчатки (COP=-14% при 95% ДИ от -41 до 8%;  $p=0,23$ ). Не отмечалось также значимого влияния активной терапии по сравнению с приемом плацебо ни на один из клинических исходов, включенных в дополнительные показатели. Для ухудшения зрения COP=5% (при 95% ДИ от -1 до 10%;  $p=0,10$ ), для развития новых случаев нейропатии или утяжеления имеющейся COP=1% (при 95% ДИ от -5 до 7%;  $p=0,68$ ), для ухудшения познавательных функций COP=2% (при 95% ДИ от -9 до 12%;  $p=0,72$ ), для развития деменции COP=-4% (при 95% ДИ от -64 до 33%;  $p=0,85$ ) и для госпитализаций по любым причинам COP=-3 (при 95% ДИ от -9 до 3%;  $p=0,39$ ).

Эффективность применения активной терапии по сравнению с плацебо для снижения основного комбинированного показателя – частоты развития макро- и микрососудистых осложнений – сохранялась при анализе в подгруппах больных с разными исходными характеристиками (во всех случаях  $p>0,1$  для теста на гетерогенность). Кроме того, не было отмечено взаимодействия между эффектом терапии и исходным уровнем

нем систолического АД. Не отмечалось гетерогенности эффекта лечения между теми же подгруппами и для других неблагоприятных клинических исходов, включая смерть от всех причин, смерть от осложнений ССЗ, развитие всех осложнений ИБС, всех НМК и МАУ.

## Выводы

Добавление к стандартной терапии больных СД 2-го типа комбинированного препарата, содержащего фиксированную комбинацию периндоприла и индапамида, хорошо переносится и приводит к снижению риска развития тяжелых осложнений сосудистых заболеваний, включая снижение общей смертности. Несмотря на достаточно широкие ДИ, полученные результаты свидетельствуют о том, что применение такой тактики у 79 больных в течение 5 лет позволит предотвратить развитие одного смертельного исхода.

## Комментарии

Публикацию результатов исследования ADVANCE можно считать важным событием доказательной кардиологии. В ходе исследования было установлено, что применение препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла и индапамида, у широкого круга больных СД 2-го типа приводит к снижению риска смерти и риска развития тяжелых макро- или микрососудистых осложнений. При раздельном анализе частоты развития макро- и микрососудистых осложнений не было выявлено значимых различий между группами. В то же время отмечалось значимое снижение частоты развития осложнений ИБС, в целом, и почечных заболеваний, но снижение частоты развития, в целом, НМК и осложнений заболеваний глаз отсутствовало. Следует отметить, что положительные эффекты применения комбинированного препарата достигались на фоне базовой лекарственной терапии, которая к концу исследования более чем у 2/3 участников включала антигипертензивные препараты, отличные от исследуемого, а у 90% больных — один гипогликемический препарат и более, в том числе у 30% больных — инсулин. Эффект исследуемых препаратов представлялся независимым от использования в момент включения в исследование дополнительной терапии, в том числе ингибиторов АПФ, которые принимали почти 50% участников. Не получено также данных о зависимости эффекта применяемой терапии от исходных уровней АД и HbA<sub>1c</sub>, а также возраста, пола или наличия в анамнезе сосудистого заболевания.

В течение, в среднем, 4,3 года наблюдения риск развития тяжелых макро- и микрососудистых осложнений снижался с 16,8 до 15,5%. Такое снижение свидетельствует о том, что длительное применение комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы периндоприла и индапамида, у 66 больных СД 2-го типа

позволит в течение 5 лет предотвратить развитие одного тяжелого осложнения сосудистого заболевания. Снижение на 9% риска тяжелых макро- и микрососудистых осложнений было во многом обусловлено снижением на 18% смертности от осложнений сосудистых заболеваний, которое, в свою очередь, в основном определяло снижение общей смертности на 14%. Хотя влияние гипотензивной терапии на общую смертность редко отмечалось в ходе отдельных исследований, включавших больных с АГ [1] или СД [2], результаты ранее выполненных мета-анализов таких исследований позволяли предположить возможность улучшения выживаемости за счет использования антигипертензивных средств [3, 4]. Результаты исследования ADVANCE свидетельствуют о том, что применение комбинированного препарата, содержащего периндоприл и индапамид, в течение 5 лет у 79 больных СД 2-го типа позволяет предотвратить один смертельный исход.

В большинстве случаев влияние терапии на вторичные клинические исходы было сходным, а влияние исследуемых препаратов на основной комбинированный показатель было практически таким же, как в подгруппах больных с разными исходными характеристиками. Кроме того, влияние терапии на частоту развития осложнений ИБС, смертность от ССЗ и общую смертность в группе активной терапии по сравнению с группой плацебо во многом совпадает с результатами ранее выполненных мета-анализов плацебо-контролируемых исследований эффективности режимов терапии, основанных на применении ингибиторов АПФ как при наличии СД, так и при его отсутствии [3, 5, 6].

Результаты исследования свидетельствуют о том, что активная терапия по сравнению с плацебо приводит к значимому снижению частоты развития МАУ. Это согласуется с другими данными о возможности профилактики МАУ при использовании ингибиторов АПФ по сравнению с плацебо или антагонистами кальция [7]. Известно, что применение ингибиторов АПФ эффективно замедляет прогрессирование МАУ до макроальбуминурии [7], и результаты исследования ADVANCE, в целом, совпадают с такими данными. Подобный эффект терапии представляется очень важным, поскольку при диабетической нефропатии отмечается высокий риск прогрессирования заболевания почек до терминальной стадии почечной недостаточности и преждевременной смерти, а также в свете появления данных о существенном увеличении риска осложнений ССЗ по мере прогрессирования нарушений функции почек [8, 9].

В ходе исследования ADVANCE не получено данных о снижении частоты развития новых случаев микрососудистых заболеваний глаз или утяжеления имеющихся подобных заболеваний за счет применения активной терапии по сравнению с плацебо, в том числе частоты выполнения фотокоагуляции сетчатки. Эти

данные не совпадают с ранее полученными результатами исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) [10], которые свидетельствовали о снижении риска развития микрососудистых заболеваний глаз примерно на 30 % (в основном, за счет снижения частоты выполнения фотокоагуляции сетчатки) у больных, включенных в группу применения более интенсивной антигипертензивной терапии. Однако результаты исследования ADVANCE совпадают с данными, полученными в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) в подгруппе больных с СД [2], у которых также не отмечалось статистически значимого снижения частоты выполнения лазерной фотокоагуляции за счет применения рамиприла по сравнению с плацебо. Следует отметить, что применение лазерной фотокоагуляции можно считать специфичным, но малочувствительным показателем прогрессирования микрососудистых заболеваний глаз, поскольку ее использование во многом зависит от сложившейся клинической практики и доступности этого метода лечения. Частота выполнения лазерной фотокоагуляции 0,6 % в год в исследовании ADVANCE при использовании плацебо была намного ниже, чем в исследованиях UKPDS и HOPE, в которых частота выполнения фотокоагуляции достигала 1,7 и 2,2 % в год. Дополнительные данные о возможном влиянии исследуемой терапии на выраженность ретинопатии будут получены при анализе фотографий сетчатки, которые выполнялись в подгруппе больных, включенных в исследование ADVANCE [11].

Следует отметить хорошую переносимость применяемого комбинированного препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла и индапамида. В ходе вводного периода, когда все возможные будущие участники исследования принимали активную терапию, лишь 3,6 % больных прекратили прием исследуемого препарата из-за развития побочных эффектов.

Через 4,3 года после рандомизации в группе активной терапии 73 % больных продолжали прием исследуемого препарата, что было лишь на 1 % меньше, чем в группе плацебо. Такие данные свидетельствуют о том, что непродолжительное использование активной терапии позволяет выявить лишь небольшую часть больных с возможной ее непереносимостью. Полученные результаты имеют важное практическое значение для системы здравоохранения, поскольку для определения приемлемости длительного применения такой терапии необходимо только одно посещение больным врача. В последующем больной может посещать лечебное учреждение каждые 3-6 мес. Такую простую тактику можно считать удобной и осуществимой в большинстве клинических ситуаций; она также может играть особенно важную роль при ограниченных возможностях индивидуального подбора лекарственной терапии у больных СД.

Сохранение эффекта применяемой терапии в под-

группах больных с разными исходными характеристиками свидетельствует о том, что абсолютный положительный эффект такой терапии будет определяться, в основном, индивидуальным риском развития осложнений сосудистых заболеваний, а не только исходным уровнем АД. Полученные результаты указывают на то, что применение комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы периндоприла и индапамида, должно основываться не на произвольно выбранном уровне АД, но, скорее, на оценке риска сосудистых заболеваний, который у больных СД 2-го типа повышен даже в отсутствие АГ.

Таким образом, важность результатов исследования ADVANCE как для доказательной кардиологии, так и для практической медицины определяется следующим: использование комбинированного препарата, содержащего фиксированные дозы периндоприла и индапамида в качестве стандартной терапии у широкого круга больных СД 2-го типа, приводит к снижению риска смерти и развития тяжелых макро- и микрососудистых осложнений независимо от исходного уровня АД или сопутствующей дополнительной терапии. Хорошая переносимость фиксированной комбинации периндоприла и индапамида позволяет использовать такой подход практически повсеместно. Если преимущества применяемой терапии будут достигнуты хотя бы у 50 % больных СД во всем мире, то в течение 5 лет можно будет предотвратить 1 млн смертей.

Подготовил С.Р. Гиляревский

## Литература

1. Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R., et al. Prevention of cardiovascular events with an anti-hypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
2. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253-258.
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-1535.
4. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-838.
5. Dagenais G.R., Pogue J., Fox K., et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction of heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006;368:581-588.
6. Danchin N., Cucherat M., Thuailliez C., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction. *Arch Intern Med* 2006;166:787-796.
7. Strippoli G.F.M., Craig M.C., Schena F.P., Craig J.C. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1513-155.
8. Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J., et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004;351:1285-1295.
9. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317: 703-713.
11. Stolk R.P., Vingerling J.R., Cruickshank J.K., et al. Rationale and design of the AdRem study: Evaluating the effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on vascular retinal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. *Contemp Clin Trials* 2007; 28: 6-17.

# НОВОСТИ КОНГРЕССА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

Вена, 1-5 сентября 2007

1-5 сентября в Вене проходил очередной ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов. Его посетило более 22 000 врачей из самых разных стран мира. Остановимся лишь на главных новостях, имеющих непосредственное отношение к лечению сердечно-сосудистых заболеваний.

Важным событием стал доклад о результатах третьей части исследования EUROASPIRE. В это исследование включались больные ишемической болезнью сердца (ИБС), которым проводилось аорто-коронарное шунтирование или коронарная ангиопластика и которых впоследствии регулярно опрашивали и обследовали на протяжении многих лет. На конгрессе были доложены результаты наблюдения за 8 647 больными из Чехии, Финляндии, Франции, Германии, Венгрии, Италии, Нидерландов и Словении, участвовавшими во всех трех исследованиях на протяжении 12 лет. Результаты последнего исследования выявили, что частота курения, в целом, не изменилась: примерно 20% больных продолжали курить на протяжении всех 12 лет. Весьма неблагоприятные тенденции были выявлены в частоте встречаемости ожирения (25% по данным первого исследования и 38% – третьего) и сахарного диабета (17% и 28% соответственно). Распространенность артериальной гипертензии мало изменилась (около 60%). Несмотря на возросшее число назначений антигипертензивных препаратов, число больных, достигающих целевых цифр артериального давления (АД), даже уменьшилось (с 41% при первом исследовании до 39% при третьем исследовании). Единственным явно положительным моментом стало существенное снижение уровня липидов крови за период наблюдения, которое отражает, в первую очередь, значительно возросшее использование препаратов из группы статинов. Результаты исследования, по мнению его авторов, отражают слабость профилактических программ в кардиологии. Больные ИБС охотно идут на прием лекарственных препаратов, назначаемых врачами, и в то же время упорно не хотят менять свой образ жизни.

Наиболее крупным событием в области лекарственной профилактики сердечно-сосудистых осложнений стал доклад о результатах первой части исследования ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation). В это исследование было включено 11 140 больных сахарным диабетом 2-го типа (как с повышенным, так и с нормальным АД), которым к терапии добавляли либо фиксированную комбинацию периндоприла с индапамидом,

либо плацебо. Через 4,3 года наблюдения в группе активной терапии было отмечено достоверное снижение общей смертности (на 14%), смерти от сердечно-сосудистых осложнений (на 18%), риска микро- и макро-сосудистых осложнений (на 9%). Частота мозговых инсультов не отличалась в обеих группах больных. Расчет показал, что назначение фиксированной комбинации периндоприла и индапамида больным сахарным диабетом способно предотвратить 1 смерть на каждые 78 пролеченных в течение 5 лет больных. Положительное влияние на исходы заболевания наблюдалось среди больных как с повышенным, так и нормальным АД.

В литературе уже появились различные трактовки результатов исследования ADVANCE. Хотя с точки зрения строгих норм доказательной медицины полученный результат в отношении снижения смертности может быть отнесен только к конкретному препарату (или комбинации препаратов, в данном случае индапамида и периндоприла), использовавшемуся в исследовании, известный американский кардиолог N. Karlan в редакционном комментарии в журнале LANCET писал: «Я предостерегаю от неправильной интерпретации результатов исследования ADVANCE. Фиксированная комбинация периндоприла и индапамида, возможно, и является наилучшим протектором связанных с гипертонией осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа, однако я верю, что и другие препараты, если они достаточно снижают АД и не имеют побочных метаболических эффектов, будут оказывать такое же профилактическое действие, как и изученная [в исследовании ADVANCE] комбинация лекарств. Снижение АД - вот что имеет значение, а не тот способ, которым оно достигается».

Принципиально важными, особенно для 8 миллионов больных, которым были установлены стенты с лекарственным покрытием (СЛП), стал доклад о результатах Шведского регистра коронарной ангиографии и ангиопластики (SCAAR). Проанализированы результаты длительного наблюдения за 13 786 больными, которым были установлены СЛП, и 21 480 больными, которым были установлены обычные биометаллические стенты (БМС). Оказалось, что частота рестеноза была на 3,5% меньше при установке СЛП. Тем не менее, в отдаленные после операции сроки сохранялся риск так называемого позднего тромбоза внутри стента (0,5% в год), чего не наблюдалось у больных, которым были установлены БМС. Таким образом, уровень общей

смертности после установки СЛП был не выше (чего опасались), чем после установки БМС. В ближайшие сроки после установки СЛП вероятность неблагоприятных исходов была ниже, однако это преимущество сводилось «на нет» за счет более высокого риска поздних осложнений.

Острая дискуссия развернулась по поводу роли бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии. Согласия в ней достигнуто не было: Профессор F. Messerli в который раз утверждал, что все бета-блокаторы должны быть однозначно исключены из препаратов первого ряда для лечения артериальной гипертензии, поскольку они уступают другим антигипертензивным препаратам по влиянию на риск осложнений (в первую очередь, мозговой инсульт). Его оппонент категорически отстаивал точку зрения о равенстве бета-блокаторов с другими группами антигипертензивных препаратов.

Не менее интересными были дебаты по поводу вопроса о том, до каких цифр целесообразно и безопасно снижать АД. Общая точка зрения оказалась примерно такова: снижение систолического АД до целевых значений является обязательным и безопасно даже у больных с мозговым инсультом. Избыточное же снижение диастолического АД (ниже 70 мм рт. ст.) крайне нежелательно у больных с ИБС, а также у пожилых больных, так как существенно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Интересными для практических врачей оказались новые рекомендации Европейского общества кардиологов, из которых, в первую очередь, следует назвать

Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Этот документ настолько многогранен, что для его подготовки потребовались совместные усилия 9 международных научных сообществ и ряда специалистов по отдельным смежным проблемам кардиологии. В Рекомендациях четко обосновывается, почему именно профилактический подход может решить проблему сердечно-сосудистых катастроф, практическому врачу даются конкретные инструменты для определения степени риска этих катастроф у отдельно взятого больного, а также называются способы снижения этого риска. Значительная часть Рекомендаций посвящена лекарственным препаратам, способным снизить риск сердечно-сосудистых катастроф - в первую очередь, препаратам, снижающим АД, и препаратам, нормализующим уровень липидов в крови. Более четкими стали алгоритмы непосредственного использования этих лекарственных средств.

Были озвучены также Европейские рекомендации по лечению артериальной гипертензии, впервые представленные на конгрессе по артериальной гипертензии в Милане летом 2007 г. (в предыдущем номере журнала мы подробно прокомментировали этот документ).

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» в ближайших номерах планирует опубликовать официальный перевод обоих названных выше документов на русский язык.

*Подготовил С.Ю.Марцевич*

## ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ МАСТЕР-КУРС ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОМУ РИСКУ

Москва, 12–13 сентября 2007 г.

12-13 сентября 2007 года в Нахабино (Московская область), при поддержке компании Берлин-Хеми/ Мена-рини групп состоялось очередное заседание образовательного Мастер-курса по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску, в котором приняли участие: заведующий кафедрой внутренних болезней, член Совета Европейского общества гипертензии Э.Амброзиони (Италия), академик РАМН и РАН Е.И.Чазов, руководитель Центра исследований сердечно-сосудистых заболеваний Великобритании Э. Хагерти, академик РАМН Р.Г. Оганов, д.м.н., профессор И.Е.Чазова, д.м.н., профессор С.А. Бойцов, д.м.н., академик РАМН А.И.Мартынов и другие известные ученые.



С приветственным словом к участникам и организаторам Мастер-курса обратился Академик РАН Е.И.Чазов, он отметил высокую значимость образовательных программ, проводимых как Европейским обществом по Артериальной Гипертензии, так и Всероссийским научным обществом кардиологов (ВНОК). Поблагодарил ВНОК за работу по созданию стандартов лечения, по обучению врачей и в первую очередь первичного звена, наиболее эффективным методам лечения: «Эти усилия (не только общества кардиологов, но и региональных институтов, кафедр) позволили изменить частоту назначения малоэффективных лекарственных препаратов. Так, например, в 1999 г. 37% больных лечились устарев-

шими, малоактивными препаратами. Сегодня в России 66% больных получают ингибиторы АПФ, 30% –  $\beta$ -адреноблокаторы, 12% – антагонисты кальция, 40,4% – диуретики».

Е.И.Чазов высоко оценил программу ВНОК по созданию школ для пациентов с гипертонической болезнью: «За последнее время было создано около 3 тыс. школ для пациентов с гипертонической болезнью. Что это дает с точки зрения финансовых затрат? Оказалось, что затраты на амбулаторную помощь у больных, принимавших участие в работе этих школ, сократились в 7,9 раза, а вызовы скорой помощи – в 18 раз».



Р.Г. Оганов, Е.И. Чазов

Президент Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) академик РАМН Р.Г. Оганов сообщил о создании Российского общества по гипертензии, и поздравил его председателя, которым стала руководитель секции ВНОК по артериальной гипертензии профессор Ирина Евгеньевна Чазова: «В настоящее время как в Европейском регионе в целом, так и в России наблюдается общая тенденция – быстрое развитие узких специальностей, поэтому образование нового Российского общества по артериальной гипертензии является закономерным процессом. Секция по артериальной гипертензии настолько уверенно развивается, что может часть работы вести самостоятельно, являясь при этом членом Всероссийского общества кардиологов. Я думаю, что со временем все кардиологическое сообщество будет состоять из узко-профильных обществ. Это



И.Е.Чазова, Э.Амброзиони

даст возможность более глубокого изучения проблем в интеграции с Европейским обществом кардиологов. Несомненно, это будет дополнительный стимул к той федеральной программе по борьбе с артериальной гипертензией, в которой участвуют и федеральные, и общественные организации».

И.Е.Чазова выступила с ответным словом, в котором выразила глубокую признательность, Европейскому обществу по Артериальной Гипертензии (ESH) за поддержку, оказанную в создании нового научного общества: «Мы очень рады, что возникновение нашего общества было благоприятно воспринято Европейским обществом по артериальной гипертензии, и сделаем все возможное, чтобы стать его коллективным членом». Так же И.Е.Чазова отметила неоценимый вклад ВНОК, в рамках которого была создана Секция по артериальной гипертензии, и сейчас принято решение о преобразовании её во Всероссийское общество по борьбе с артериальной гипертензией, и пояснила цели и задачи нового общества: «Это часть ВНОК, и сейчас идет работа по созданию филиалов в различных городах – Волгоград, Тюмень, Красноярск, Новосибирск и других регионах. Целью создания данной организации является координация усилий специалистов и содействие обобщению опыта, в том числе международного, по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии».

В своем докладе И.Е.Чазова отметила основные проблемы лечения артериальной гипертензии в России.

«Наша страна занимает одно из лидирующих мест в мире по риску возникновения мозгового инсульта. Во многом это обусловлено тем, что в нашей стране АГ достаточно плохо лечится. Сейчас только 9,4% мужчин с АГ лечатся эффективно, у женщин эти значения составляют 13%. Трудно объяснить это одной причиной. Очевидно, это связано с тем, что пациенты в нашей стране не лечатся, может быть, не совсем качественными препаратами, не всегда соблюдают режим приема лекарственных средств и часто не понимают, что отмена лекарственных препаратов может привести к самым

печальным последствиям... К сожалению, многие пожилые пациенты не имеют возможности покупать качественные эффективные лекарства, а должны довольствоваться более дешевыми, но не всегда безопасными и эффективными лекарственными препаратами».

Главной темой следующих выступлений и дискуссии явились «Рекомендации по лечению артериальной гипертензии», подготовленные с участием Европейского общества по Артериальной Гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC), которые были представлены на ежегодном Конгрессе по Артериальной Гипертензии в июне 2007 года.

В рамках Мастер-курса выступили ведущие специалисты ESH, д-р Э.Амброзиони (Член Совета ESH) представил доклад «Проблемы и лечение особых клинических состояний в рекомендациях ESH/ESC 2007 года», д-р Э.Хагерти (экс-президент ESH, Секретарь Международного Общества Гипертензии) в своем выступлении пояснил основные цели и стратегию лечения представленные в рекомендациях ESH/ESC 2007 года, так же с докладами выступили Секретарь Образовательного Комитета ESH Р.Сифкова (Чешская Республика) и Руководитель отделения гипертензии Стамбульского Университета С. Эрдин (Турция).

Ведущими российскими специалистами, в рамках курса, были обсуждены актуальные вопросы кардиологии в России и стратегические подходы к планированию и проведению исследований по лечению артериальной гипертензии и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Академик РАМН Р.Г. Оганов представил доклад «Стратегические направления в лечении и профилактике сердечно-сосудистой патологии в России», в котором он отметил, что: «Распространенность АГ нарастает с возрастом. В среднем 40% взрослого населения России можно причислить к лицам, страдающим АГ. Это высокая распространенность заболевания. Но в этом наша страна мало отличается от стран Европы и США, где распространенность АГ также высока. Главное отличие от западных стран заключается в уровне контроля АД, т.е. в доведении повышенного АД до нормы. В России до 2004 г. этот показатель был на уровне 11–12%. И только за последние годы произошли определенные изменения... Когда мы говорим о борьбе с АГ, мы все время подчеркиваем важность лечения этого заболевания. Но лечение не приводит к снижению распространенности, потому что число новых случаев не уменьшается. Поэтому хочется улучшить не только контроль АГ, но и сократить ее распространенность. Таким образом, необходима первичная профилактика АГ». Р.Г. Оганов так же обратил внимание на популяционную стратегию, так как АГ – заболевание массовое и стратегия борьбы с ним должна быть также массовой. Если в популяции снизить уровень АД на 10% и уровень общего холесте-

на на 10%, то это приведет к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 45%.



Ю.А.Карпов

Большой интерес вызвал обзорный доклад профессора Ю.А.Карпова о проведенных и текущих Российских национальных исследованиях по артериальной гипертонии: «Анализ российских, многоцентровых исследований по артериальной гипертонии позволяет выделить их общие черты. Во всех исследованиях дается оценка эффективности снижения

АД и переносимости лечения, но редко – влияние на риск осложнений и течение заболевания. Нет группы сравнения или проводится сравнение со стандартной терапией. В исследованиях значительное число больных, выбывших из исследования, часто без указания причин. Большинство исследований посвящено оценке ингибиторов АПФ в монотерапии или в фиксированной комбинации, мало исследований по другим препаратам. Исследуемый препарат (препараты) присоединяется, как правило, к проводимой ранее, но неэффективной антигипертензивной терапии. Относительно небольшая частота развития нежелательных эффектов. Продолжительность исследований – 3–4 мес.

По словам Ю.А.Карпова - проведение в нашей стране исследований, демонстрирующих возможность адекватного лечения артериальной гипертензии, использующих современные и доступные гипотензивные

препараты, назначаемые по ступенчатой схеме, представляется крайне актуальным.

В интерактивной сессии по рекомендациям ESH/ESC 2007 приняли участие профессора Ю.М.Лопатин, А.С.Галевич, Д.В.Небиеридзе, с докладами так же выступили В.Б.Мычка, М.Г.Глезер, Г.П.Арутюнов, О.Н.Ткачева, М.П.Савенков.

Благодаря Интернет-трансляции, организованной компанией Берлин-Хеми, участниками мастер-курса стали не только приглашенные в зал заседаний Le Meridien Moscow Country Club специалисты, но и простые врачи из разных городов нашей Родины, имевшие возможность в прямом эфире задать вопрос и получить комментарии ведущих европейских и отечественных специалистов, принять участие в дискуссиях.

По словам И.Е.Чазовой: «Роль фармацевтических компаний, в частности "Berlin Chemie", в реализации таких масштабных проектов и мероприятий очень велика, и я благодарна всем компаниям за поддержку. К счастью, многое меняется, и в настоящее время сотрудничество с фармацевтическими компаниями приобретает цивилизованные формы: мы ощущаем реальную информационную и организационную поддержку при отсутствии давления. Поэтому мы очень благодарны фармацевтическим компаниям за помощь, только в таком полномасштабном содружестве возможно плодотворное развитие нашего общества. Прошедший мастер-курс является образцом добросовестного, плодотворного сотрудничества национальных научных обществ и крупной международной корпорации, которые первоочередной задачей видят повышение образовательной ценности и доступности совместных программ, для всех врачей-специалистов».



И.Е.Чазова,  
Э.Амброзиони,  
А.И.Мартынов

С.А.Бойцов,  
С.Н.Наконечников,  
И.Е.Чазова,  
Э.Амброзиони,  
А.И.Мартынов



С.А.Шальнова,  
Д.В.Небиеридзе,  
В.И.Маколкин

С.Н.Наконечников,  
А.И.Мартынов,  
С.А.Бойцов



## ПРАКТИЧЕСКИЕ СЕКРЕТЫ УСПЕШНОЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ В КАРДИОЛОГИИ

И.В. Поморцева

Кандидат медицинских наук, Мастер делового администрирования  
Бизнес-тренер-консультант

### Вместо предисловия

Для того чтобы идти в ногу со временем, врачу необходимо принимать активное участие в различных конгрессах, симпозиумах и научно-практических конференциях. Владение навыками презентации (в переводе на русский язык - "публичного выступления") является одним из критериев высокого профессионализма. Большинство успешных людей во всем мире считают, что навыки презентации являются наиболее важными для карьерного роста: умение быть убедительным, привлекательным для умов и сердец других людей - гарантия профессионального успеха. Однако опыт проведения презентаций приобретается нелегко. Презентация - это искусство, которому можно научиться. Чем больше творчества проявляет человек в работе с аудиторией, тем лучше воспринимают его слушатели. Существует целый арсенал несложных приемов, таких как смысловые акценты, голос, жесты и другие, помогающие удержать внимание аудитории и сделать слушателей своими союзниками.

Эта публикация открывает серию статей, посвященных навыкам успешной презентации. Первый разговор посвящен вопросам подготовки публичного выступления. Подготовка презентации является очень важным этапом. Кажущаяся легкость выступления в большинстве случаев достигается тщательной подготовкой. Подготавливая одно выступление, Вы одновременно готовите и все последующие, поскольку совершенствуете свои навыки. Подготовка - это точка опоры.

В данной статье мы подробно рассмотрим не только основные элементы подготовки публичного выступления, но самое главное - определим как это сделать на конкретных примерах. Именно такая методика позволит Вам, уважаемые читатели, намного быстрее и успешнее овладеть наукой эффективной презентации, сделает этот процесс увлекательным и интересным и позволит блестяще применить полученные знания и навыки на практике.

### В фокусе внимания:

**Как правильно подготовиться к публичному выступлению?**

«Только подготовленный ум может рассчитывать на удачу»  
Луи Пастер

Чем привлекает нас фильм, спектакль или телепередача? Это, прежде всего, интересный сценарий, работа талантливого режиссера, реализованная в хорошей игре актеров, которым безоговорочно веришь. Так и успешная презентация требует хорошего сценария, достойного оформления и актерского мастерства выступающего.

С чего начать? Практика показывает, что основным моментом является определение цели и составление подробного сценария выступления. Как определить цель? Надо точно представлять, какие знания должны вынести слушатели из Ваше-

го доклада, как должно измениться их мировоззрение, что конкретно им необходимо сделать, чтобы добиться хорошего результата в лечении. Чем больше таких вопросов Вы задаете на данном этапе, тем точнее Вы понимаете цель своей презентации. Именно лаконичная и четко сформулированная цель предстоящего выступления должна стать критерием проверки того, заслуживает ли тот или иной аспект быть включенным в презентацию.

Для определения цели надо точно знать, и перед какой аудиторией Вы собираетесь выступать. Например, цель и стиль выступления лектора-кардиолога перед аудиторией из врачей-терапевтов будет значительно отличаться от доклада перед врачами-кардиологами. Выступление перед терапевтической аудиторией предполагает отсутствие большого количества терминов, касающихся сложных, не применяющихся в рутинной практике, методов диагностики сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим целесообразно составить для себя так называемый «портрет» аудитории. Надо понять, что важно для слушателей, какие проблемы их волнуют, что для них является наиболее интересным. Для ответа на эти вопросы необходимо постараться проникнуть в мысли аудитории, знать уровень ее заинтересованности, информированности, понимания, опыта, степени предубеждения и сопротивления. Иными словами, необходимо заранее знать, кто будут Ваши слушатели, чтобы говорить с ними на одном языке. Именно такой подход, включающий «подстройку» презентации под конкретную аудиторию, позволит создать между Вами и аудиторией близкие и доверительные отношения, а значит вызвать личную заинтересованность и увлеченность слушателей.

Составляя письменно подробный сценарий выступления, отдельно выпишите для себя знакомые для будущей аудитории слова и понятия и применяйте их в своем докладе.

Сценарий презентации начинается с подробного плана, который включает выбор темы, разработку идей, сбор статистических данных, фактов, подборку нескольких жизненных забавных историй, связанных с основной темой.

Важно использовать возможно более широкий круг источников информации в поисках иллюстраций, историй из жизни и примеров, не концентрироваться исключительно на Вашей теме. История, география, политика, спорт - все это источники информации и возможного вдохновения. Каким бы ни был Ваш стиль, важно не забывать о следующих приемах при подготовке сценария выступления:

- составьте мысленно подробный план-карту, это позволит уйти от линейного подхода: у вас получится что-то вроде паутины - переплетения различных связей;
- создайте файлы в компьютере, назовите их так, чтобы легко было найти все записи;
- не пренебрегайте составлением картотеки;
- обращайтесь к специализированным журналам - кардиологическим и другим;

- используйте разнообразные поисковые системы в Интернете;
- делайте короткие записи на самоклеящихся листках, прикрепляйте их к стене или монитору компьютера;
- держите записную книжку рядом с кроватью, в ванной, на письменном столе, в своем кабинете, чтобы быть всегда готовым записать все замечательные мысли, когда бы они ни появились;
- разговаривайте с Вашими коллегами, чтобы проверить актуальность своих идей и теорий; обсуждение не только вносит ясность, но и помогает генерировать идеи;
- собирайте рисунки, изображения, карикатуры;
- избегайте слишком общих названий в своем выступлении.

Следующий этап подготовки публичного выступления - создание визуальной поддержки презентации. Наглядные пособия – это средства, а не самоцель. При ответе на вопрос: «Зачем мы используем визуальные средства?», - важно понимать, что наглядные пособия могут живо и моментально изобразить те аспекты презентации, которые невозможно передать на словах, экономят время, порождают интерес аудитории, привносят разнообразие в выступление, придают дополнительное значение презентации и делают ее запоминающейся, остаются в памяти надолго после того, как слова забываются. Часто одна иллюстрация стоит тысячи слов.

Хорошая презентация с применением наглядных иллюстраций намного эффективнее, да и эффектнее, чем без них. Если Вы решили воспользоваться визуальной поддержкой, подумайте о ней заранее и обеспечьте ее введение в презентацию с самого начала. Очень хорошо использовать визуальные средства в начале презентации, когда слушатели очень внимательны и восприимчивы, и демонстрировать их с возрастающей частотой в конце презентации для поддержания интереса аудитории.

В настоящее время для визуальной поддержки часто используются слайды, подготовленные с помощью компьютерной программы Power Point. Данная программа предлагает широкий выбор так называемых «подложек», т.е. фона слайда, на котором Вы размещаете текст, графики, фото. Фон не должен доминировать в цвете над шрифтом, иначе текст будет трудно прочесть из зала, и внимание слушателей будет быстро рассеиваться. Одним из оптимальных совмещений цветов является, например, сочетание темно-синего фона и желтого шрифта. Выбор вида шрифта и его размера тоже является важным компонентом в оформлении слайда. Предпочтительны такие разновидности шрифта, как Arial и Tahoma. Размер шрифта в тексте слайда должен быть таким, чтобы человеку с нормальным зрением можно было, не напрягаясь, прочесть его, находясь даже на расстоянии 7-10 метров от экрана, то есть не менее 24, оптимально - 30-32.

Очень важным компонентом является название каждого слайда. Оно должно кратко, ёмко отражать основную мысль слайда. Например, даже когда Вы анонсируете перед аудиторией план своего выступления, то лучше не использовать скучную фразу «план презентации», а вынести в заголовок понятный и вместе с тем интригующий вопрос: «О чем пойдет речь?».

Обязательно используйте прописные и строчные буквы – так легче читать.

Количество строк на слайде строго регламентировано законами психологии. Оказывается, что за небольшой промежуток времени человек не в состоянии воспринять более 5-7 единиц информации, поэтому число строк на слайде не должно превышать шести - восьми.

Для того чтобы представляемая на слайдах информация воспринималась лучше, используйте графики и диаграммы.

Основными правилами их представления являются четкость, ясность и чувство меры. На слайде не должно быть «паутины» из такого количества линий на графиках, чтобы у слушателей рябило в глазах.

Итак, слайды готовы. Как их демонстрировать?

Как правило, в Вашем распоряжении будут компьютер, мультимедийный проектор, экран и указка. Лучше всего, чтобы презентация заранее находилась в компьютере, предназначенном для проведения конференции. Также заранее необходимо обговорить с организаторами мероприятия, как будет проходить показ слайдов: Вы их будете переключать или ассистент. Вполне возможно, что для этого есть пульт дистанционного управления. При наличии пульта заблаговременно рекомендуется ознакомиться, как он работает, и потренироваться самостоятельно.

Перед аудиторией докладчику следует располагаться таким образом, чтобы собой не загромождать изображение на экране. Проверьте это, быстро оглянувшись, прежде чем начать выступление.

Привлекать внимание слушателей к определенным графикам, фразам на слайде можно с помощью лазерной указки. Используйте указку таким образом, чтобы её свет не метался по экрану, а четко указывал на необходимый Вам фрагмент.

Соблюдая эти простые правила работы с аппаратурой, Вы сможете дополнительно продемонстрировать аудитории свой профессионализм.

Позитивный психологический настрой – обязательное условие успешной презентации. Если лектор не готов, боится и не уверен в себе, результат будет соответствующим. Перед аудиторией надо выступать так, чтобы каждый слушатель, затаив дыхание, внимал каждому Вашему слову. Для этого надо, в первую очередь, верить в свои собственные силы. Рецепты борьбы со страхом просты и доступны каждому:

- во-первых, надо тщательно готовиться и репетировать дома перед зеркалом, тогда Вы увидите, как выглядите со стороны и что следует исправить в жестах и мимике;
- во-вторых, оденьтесь так, чтобы произвести желаемое впечатление. Вы должны выглядеть элегантно, потому что это залог успеха, и такая одежда придаст Вам необходимую уверенность в себе. Синий цвет оптимален для любого выступления. Рубашка (для лекторов-мужчин) или блузка (для лекторов-женщин) белого цвета может быть прекрасным дополнением к деловому костюму, так как в нашей культуре белый цвет является олицетворением чистоты и надежности. Чистая обувь черного цвета завершит создание облика человека, которого следует уважать и к чьему мнению всегда полезно прислушаться;
- в-третьих, следует не бороться со страхом перед самим выступлением, а наблюдать его. Выпейте стакан воды мелкими глотками, сделайте несколько вдохов и выдохов, сделайте перед самым началом паузу на 10 секунд, наблюдая за аудиторией: кто как одет, как держит руки;
- в-четвертых, выберите в аудитории человека, на которого Вам приятно смотреть, чье лицо наиболее приветливо. Улыбнитесь ему! Ответная улыбка, поверьте, сразу придаст Вам сил, улучшит настроение и позволит уверенно начать доклад.

А самое главное, помните, что слушателей подкупают искренность и увлеченность докладчика. Сначала думайте только о том, что говорите, сами прочувствуйте музыку Ваших слов, а затем увидите и то, с каким интересом ловит буквально каждое Ваше слово аудитория. Ощущение того, что Вы нравитесь, интересны людям, придаст необходимый блеск Вашим глазам и обаяние Вашему выступлению.

22 октября 2007 г. отметил 70-летний юбилей академик РАМН, академик Международной академии информационных процессов и технологий, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач России, Лауреат Премии Совета Министров СССР, заместитель академика-секретаря Отделения клинической медицины РАМН, сопредседатель Евразийской ассоциации кардиологов, профессор кафедры госпитальной терапии N1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета, врач высшей категории по специальностям терапия и кардиология Анатолий Иванович Мартынов.

А.И. Мартынов родился в Москве. В 1964 г. с отличием окончил Второй московский государственный медицинский институт, после чего обучался в клинической ординатуре и аспирантуре на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета под руководством академика РАМН П.Е. Лукомского. Затем стал ассистентом этой же кафедры (1969).

В 1971 г. в связи с избранием по конкурсу на должность доцента кафедры госпитальной терапии перешел работать в Московский государственный медицинский стоматологический институт.

С 1980 по 1995 гг. работал в системе Правительственной медицины на различных должностях от заведующего отделением кардиологии Объединенной специализированной поликлиники Четвертого Главного управления при Минздраве СССР до главного врача Центральной клинической больницы и затем начальника Медицинского центра Управления делами Президента РФ. С 1995 по 2001 гг. был вице-президентом РАМН.

Работая в различных учреждениях на разных должностях, А.И. Мартынов продолжал заниматься лечебной, преподавательской и научной деятельностью в Московском государственном стоматологическом институте, впоследствии преобразованном в Московский государственный медико-стоматологический университет, по совместительству на кафедрах, руководимых известными профессорами – интернистами Е.И. Жаровым и В.П. Померанцевым. В 2002 г. А.И. Мартынов полностью перешел на работу в указанный университет и возглавил кафедру госпитальной терапии N1 лечебного факультета, которой он с 1992 г. заведовал по совместительству. В 2006 г. А.И. Мартынов стал заместителем Генерального директора по науке и новым технологическим Медицинского центра Управления делами Мэра и Правительства Москвы, совмещая эту работу с должностью профессора той же кафедры.

Становление А.И. Мартынова как врача проходило под влиянием известных терапевтов. Среди них его первый учитель - академик РАМН П.Е. Лукомский, профессора В.П. Померанцев, В.Г. Попов, И.В. Мартынов, В.В. Соловьев, Л.Л. Орлов, Е.И. Жаров и другие. Учителя привили А.И. Мартынову любовь к лечебной работе,

способствовали развитию клинического мышления и формированию умения общаться с пациентами, неизменно вызывая у них симпатию, доверие и уважение. Обходы больных, лекции и клинические разборы А.И. Мартынова пользуются неизменным интересом у врачей и студентов.

Научной работой А.И. Мартынов стал заниматься на 4 курсе в научном студенческом кружке при кафедре госпитальной терапии, с которой впоследствии были связаны 10 лет учебы и работы. Большая часть исследований посвящена кардиологии. Однако имеются работы, касающиеся различных разделов внутренних болезней, функциональной диагностики, клинической фармакологии и спортивной медицины.

Кандидатская диссертация (1970) была выполнена на стыке двух специальностей - кардиологии и неврологии - и посвящена изучению мозгового кровотока у больных инфарктом миокарда. В докторской диссертации (1984) была изучена физическая работоспособность у больных гипертонической болезнью. Интерес к особенностям формирования, возможности ранней диагностики, вариантам течения и лечения гипертонической болезни отражен в большом количестве последующих публикаций. Кроме этого, под руководством А.И. Мартынова выполнен цикл работ по дисплазии соединительной ткани сердца, которые широко цитируются авторами, работающими по этой проблеме.

Влияние и поддержка А.И. Мартынова способствовали профессиональному и научному росту талантливой молодежи. Под его руководством сформировалась известная клиническая школа, защищено 5 докторских и 24 кандидатских диссертации. Коллектив кафедры принял участие в 9 международных и российских многоцентровых клинических исследованиях.

А.И. Мартынов активно занимается учебно-методической работой. Двухтомник «Внутренние болезни» (2004, 2006), в котором А.И. Мартынов является автором ряда разделов по кардиологии и совместно с академиками РАМН Н.А. Мухиным и В.С. Моисеевым главным редактором, признан лучшим учебником по терапии для медицинских ВУЗов.

А.И. Мартынов является автором 369 публикаций и 18 монографий, руководств, книг, учебников, справочников, методических рекомендаций и учебных пособий. Им сделано более 100 докладов на международных и российских научных форумах. С целью ознакомления с научными достижениями зарубежных коллег он посетил США, Францию, Англию, Германию, Финляндию, Швейцарию, Швецию, Голландию, Данию, Японию, Китай, Корею, Мексику и Кубу.

А.И. Мартынов является членом редколлегий журналов «Медицина критических состояний», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Артериальная гипертензия», «Стар-



## К юбилею академика А.И. Мартынова

шее поколение», членом редакционного совета журнала «Успехи геронтологии», организационных комитетов 28 международных и российских конгрессов, съездов и конференций. Более 10 лет он был членом и председателем Экспертного совета по терапии ВАР, является также Экспертом Совета при Президенте Российской Федерации по науке и высоким технологиям.

Все, кто соприкасается по работе с А.И. Мартыновым, отмечают его высокую эрудицию, клиническую подготовку, требовательность и доброжелательность.

А.И. Мартынов награжден знаками «Отличнику здравоохранения СССР» (1965), «Отличнику здравоохранения Башкортостана» (2004), ЦК ВЛКСМ «За освоение новых земель» (1957), «Почетный знак Гражданской обороны» (1990), медалью «Ветеран труда» (1987), медалью к Ордену «За заслуги перед отечеством» III степени, медалью «За заслуги в решении информационных проблем в мировом сообществе» I степени (2003) и медалью N. Wiener Международной академии информатики и новых информационных технологий, медалью им. И.И. Мечникова Российской Академии естественных наук «За практический вклад в укрепление здоровья нации» (2001) и орденом Русской Православной церкви «Святого благоверного князя Даниила Московского» III степени (1997).

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к поздравлениям близких, друзей и коллег Анатолия Ивановича с юбилеем. Желаем Вам, Анатолий Иванович, крепкого здоровья, творческой активности, счастья и удачи!

8 сентября 2007 г. отметил свой 70-летний юбилей академик РАМН, директор НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, заведующий кафедрой факультетской терапии Сибирского государственного медицинского университета, врач высшей категории, доктор медицинских наук, профессор Ростислав Сергеевич Карпов.

Р.С. Карпов родился в Томске, в семье известных медиков. Свою трудовую деятельность Р.С. Карпов начинал на кафедре факультетской терапии, придя сюда после окончания лечебного факультета Томского медицинского института в 1960 г. в качестве клинического ординатора. Здесь он прошел все ступени роста - от ассистента до заведующего кафедрой, у истоков которой стояли знаменитые российские терапевты М.Г. Курлов и Д.Д. Яблоков. У своих предшественников он принял эстафету, сохраняя и развивая традиции одной из старейших и известнейших терапевтических научных школ страны.

Кардиология изначально была одним из основных направлений его научных исследований наряду с ревматологией, клинической фармакологией и клинической эпидемиологией. В области ревматологии Р.С. Карпов представил клинко-патогенетическую характеристику вариантов течения современного ревматизма у взрослых. На этой основе им разработан комплекс иммунологических и биохимических показателей активности ревматического процесса, организована межклиническая иммунологическая лаборатория. Итогом этого цикла работ явились две монографии: "Клинко-иммунологическая диагностика рецидивирующего ревматизма взрослых" (1979) и "Ревматизм у пожилых" в соавторстве с Д.Д. Ивановой и Д.А. Грациановым (1985); два сборника трудов: "Вопросы ревматологии" (1977), "Диагностика и лечение ревматоидного артрита и близких к нему синдромов" (1982). В области кардиологии основное внимание в научных исследованиях Р.С. Карпова уделяется проблеме атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), в частности, иммунопатологии и инструментальной диагностике. Разработаны критерии выявления скрытых форм дислипопропротеидемий, усовершенствованы способы ранней диагностики ИБС.

За создание и внедрение многофункционального комплекса радиоэлектронных диагностических приборов для автоматизированного исследования сердечно-сосудистой системы в составе коллектива авторов в 1982 г. Р.С. Карпову присуждена Государственная премия СССР в области науки и техники. Он награжден орденами Трудового Красного Знамени, Октябрьской Революции, "Знак Почета", медалью "За заслуги перед отечественным здравоохранением" (2001), юбилейной медалью "400 лет городу Томску" (2004), орденом Николая Пирогова "За выдающиеся достижения в медицине" (2005), знаком отличия "За заслуги перед Томской областью" (2004); ему присвоены звания "Почетный гражданин города Томска" (1997), "Заслуженный деятель науки" (2000). Кроме того, Р.С. Карпов удостоен премии имени Н.С. Короткова (к 100-летию метода измерения артериального давления) (2005).

В 1979 г. Р.С. Карпов был привлечен к организации НИИ кардиологии - в то время Сибирского филиала Всесоюзного кардиологического научного центра. С 1980 г. он занимал в институте должность заместителя директора, в 1985 г. возглавил институт.

С этого времени исследования Р.С. Карпова по-

священы патогенезу, диагностике и лечению атеросклероза, коронарной и сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка, патологии малых интрамуральных сосудов. В начале 80-х годов под его руководством впервые в Сибири был внедрен метод тромболитической терапии на догоспитальном этапе лечения острого инфаркта миокарда. Примерно в этот же период разработаны критерии выявления скрытых форм дислипопропротеинемий.

На протяжении многих лет Р.С. Карпов уделяет большое внимание разработке и внедрению в практику новых организационных форм оказания кардиологической помощи населению Сибири. Под его руководством разработана организационная структура мобильного автоматизированного кардиологического диспансера. Предложенная идея внедрена в практику здравоохранения Томской области на базе теплохода "Кардиолог", а в Кемеровской области - на базе специального автобуса. Издано методическое пособие Минздрава СССР. Разработана модель кардиологического диспансера, на основе которой в 1983 г. в Томске был открыт первый в Сибири и на Дальнем Востоке кардиологический диспансер, а затем Алтайский краевой кардиологический диспансер.

Значительное место в научно-организационной работе Р.С. Карпова занимает внедрение в регионе Сибири новых технологий диагностики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Так, на базе НИИ кардиологии было создано отделение хирургического лечения нарушений ритма сердца, которое в настоящее время является Сибирским аритмологическим центром, который в значительной мере оборудован разработанным совместно с МПК "Электропульс" диагностическим и лечебным оборудованием. Приоритетные направления работы Центра связаны с лечением фибрилляции предсердий, угрожающих жизни желудочковых аритмий и хронической сердечной недостаточности интервенционными методами с применением имплантированных устройств. Открыт отдел сердечно-сосудистой хирургии и единственный в Сибири и на Дальнем Востоке отдел детской кардиологии. Под руководством Р.С. Карпова проводятся исследования в области имплантации аутологических мононуклеаров пациентам с острым инфарктом миокарда и хронической формой ИБС.

Р.С. Карпов активно занимается общественной деятельностью. Он неоднократно избирался депутатом областного и городского советов депутатов трудящихся, является членом Европейского общества кардиологов, членом международного общества по ангиологии, почетным членом Болгарского кардиологического общества. Является председателем проблемной комиссии "Кардиология" межведомственного научного Совета РАМН, членом редакционного совета журналов "Кардиология", "Клиническая фармакология", "Патология кровообращения и кардиохирургия", "Сердечная недостаточность", "Артериальная гипертензия", "Болезни сердца и сосудов", "Сердце", "Украинский кардиологический журнал". Он главный редактор "Сибирского медицинского журнала", президент Сибирского медицинского Фонда им. акад. Д.Д. Яблокова, заместитель председателя Российского научного общества кардиологов, общества исследователей артериальной гипертензии, председатель Томского областного научно-практического общества кардиологов и геронтологов, член Координационно-



## К юбилею академика Р.С. Карпова

го совета при главе администрации Томской области, член Общественной палаты Томской области, член комиссии по здравоохранению комитета по труду и социальной политике Госдумы Томской области, председатель специализированного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций.

Р.С. Карпов — автор и соавтор 710 печатных научных трудов, в том числе 16 монографий; им получены 33 авторских свидетельства и патента на изобретения.

Будучи активным организатором и талантливым клиницистом, Р.С. Карпов умеет быть внимательным наставником и учителем. Под его руководством выполнены и защищены 34 докторские и 69 кандидатских диссертаций. Его ученики, а теперь уже коллеги, которые, в свою очередь, занимают видные места в медицинском сообществе, учились у Ростислава Сергеевича многому, но в первую очередь - быть Врачами. Ежегодно представляя отечественную медицину за рубежом, выступая с докладами на съездах, конгрессах и симпозиумах, Р.С. Карпов считает, что высокие технологии не должны заслонять личность пациента, к нему, в первую очередь, нужно относиться как к страдающему человеку, а не как к "объекту для вмешательства" или источнику доходов. Он видит будущее медицины в развитии высоких технологий и одновременно в сохранении гуманистических принципов российской медицины, в определенном смысле идущих от идеологии русского земского врача, от готовности к полной самоотдаче ради жизни и здоровья пациента.

Коллеги Ростислава Сергеевича гордятся тем, что имеют возможность, перенимая опыт, трудиться рядом с ним, и благодарны ему за неутомимый труд, дарящий людям жизнь, здоровье, радость, надежду и веру в завтрашний день.

Редколлегия журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" присоединяется к поздравлениям коллег Ростислава Сергеевича. Желаем Вам, Ростислав Сергеевич, дальнейших профессиональных успехов, крепкого здоровья и долголетия!



## К юбилею академика В.С. Моисеева

9 сентября 2007 г. исполнилось 70 лет видному отечественному терапевту, академику РАМН, Заслуженному деятелю науки Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору Валентину Сергеевичу Моисееву.

В.С. Моисеев родился в семье врачей. В 1954 г. поступил в 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова. Уже в студенческие годы проявил интерес к исследовательской деятельности, в течение нескольких лет являлся председателем студенческого научного общества института.

После окончания института с отличием В.С. Моисеев, обучаясь в клинической ординатуре и аспирантуре в клинике 1 ММИ им. И.М. Сеченова, прошел всемирно признанную школу академика Е.М. Тареева, где были заложены основы его блестящей деятельности в качестве клинициста, ученого и педагога. Большое влияние на В.С. Моисеева как клинициста и кардиолога оказало тесное сотрудничество с профессором А.В. Сумароковым.

В дальнейшем, развивая исследования Е.М. Тареева о системных заболеваниях соединительной ткани, В.С. Моисеев особое внимание уделял проблеме поражения сердечно-сосудистой системы в рамках этой патологии. Результаты обобщения этого уникального клинического материала, представленные в докторской диссертации "Поражение сердца при коллагенозах и лечение глюкокортикоидными" (1979), внесли заметный вклад в формирование современных представлений о некоронарогенных поражениях миокарда.

В 1976 г. В.С. Моисеев был приглашен на работу заведующим терапевтическим отделением Центральной клинической больницы 4-го Главного управления при МЗ СССР, где он проявил себя незаурядным организатором, прекрасным врачом и ученым-клиницистом.

В 1983 г. В.С. Моисеев возглавил кафедру внутренних болезней медицинского факультета Российского университета дружбы народов, которой с успехом руководит по настоящее время. В.С. Моисеев органично совмещает учебную, лечебную и научную деятельность. При этом связующим звеном всех этих

направлений является работа у постели больного. Регулярно проводимые им клинические разборы, издаваемые сборники "Внутренняя медицина в клинических наблюдениях", в которых принимают активное участие все - от студентов до ведущих сотрудников кафедры, стали уникальной школой подготовки высококвалифицированных интернистов. Многие выпускники этой школы и сейчас занимают ответственные должности в системе практического здравоохранения и образования как в нашей стране, так и за рубежом.

Свойственные В.С. Моисееву высокая работоспособность, чувство большой ответственности позволили ему в период с 1992 по 1995 гг. успешно и плодотворно совмещать работу на кафедре и в должности председателя Государственного фармакологического комитета при МЗ РФ. Во многом благодаря его усилиям в деятельность фармакологического комитета, научно-исследовательских, лечебных и учебных учреждений были внедрены принципы доказательной медицины, что способствовало ускорению интеграции России в мировую медицинскую науку. С именем В.С. Моисеева связана организация первого в стране центра по проведению первой фазы клинических исследований фармакологических препаратов. Издаваемый под его редакцией журнал "Клиническая фармакология и терапия" является образцом издания, основанного на медицине доказательств.

Особое место в жизни В.С. Моисеева всегда занимали научные исследования в области кардиологии. Такие его работы по проблемам некоронарогенных заболеваний миокарда и клинической фармакологии, как "Болезни миокарда" (1979), "Кардиомиопатии" (1993), "Антагонисты кальция" (1995), "Клиническая кардиология" (1996), "Клиническая фармакология и фармакотерапия" (1999), "Болезни сердца" (2001), "Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп" (2002) стали настольными пособиями не одного поколения врачей.

Область научных интересов В.С. Моисеева включает проблемы острой и хронической сердечной недостаточности, ревматологии, алкогольной и наркологической патологии. Исследования по этим направлениям прово-

дятся в тесном сотрудничестве с Национальным научным центром наркологии и факультетом фундаментальной медицины МГУ.

Перу В.С. Моисеева принадлежит более 450 научных работ, а выпущенные под его редакцией учебники "Пропедевтика внутренних болезней" (2002, 2006), "Внутренние болезни" (2001, 2006) по праву заняли место основных учебных пособий для медицинских вузов. Под его руководством защищено более 40 кандидатских и 8 докторских диссертаций.

В.С. Моисеев возглавляет специализированный Совет по защите докторских диссертаций РУДН, много лет является членом экспертного Совета ВАК РФ, входит в редакционные советы журналов "Алкогольная болезнь", "Клиническая медицина", "Сердце", "Сердечная недостаточность", "Практикующий врач". При его активном участии сформированы Национальные Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии, острой и хронической сердечной недостаточности.

В.С. Моисеев ведет активную деятельность в качестве члена Президиума Российского общества терапевтов, члена Американской ассоциации сердца и Европейского общества кардиологов. В 2005 г. В.С. Моисеев избран академиком РАМН.

Редакционная коллегия журнала "Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии" присоединяется к поздравлениям близких, друзей и коллег Валентина Сергеевича. Желаем Вам, Валентин Сергеевич, здоровья, благополучия и творческих успехов!



## К юбилею профессора П.Я. Довгалеvского

26 ноября 2007 г. исполняется 60 лет ученому, педагогу, врачу и организатору, директору Саратовского научно-исследовательского института кардиологии, доктору медицинских наук, профессору Довгалеvскому Павлу Яковлевичу.

Врачебный путь П.Я.Довгалеvского ведет свое начало с работы на станции скорой медицинской помощи Саратова. Туда он пришел врачом инфарктной бригады в 1971 г. после окончания Саратовского государственного медицинского института по специальности лечебное дело. В 1973 г. был призван в ряды Советской Армии и проходил службу на Северном флоте врачом войсковой части. С 1975 г. работал врачом-кардиологом в городской клинической больнице Саратова, а с 1978 г. - уже заведующим кардиологическим отделением, с 1981 г. одновременно работая ассистентом кафедры пропедевтики внутренних болезней Саратовского государственного медицинского института. С 1981 по 1994 гг. П.Я. Довгалеvский руководил работой клиники Саратовского научно-исследовательского института кардиологии и работал на должности главного врача этой клиники, а с 1994 г. по настоящее время возглавляет Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии. Под руководством П.Я.Довгалеvского институт стал одним из ведущих кардиологических центров России.

Научная деятельность П.Я.Довгалеvского всегда была связана с кардиологией, основные работы посвящены заболеваниям сердечно-сосудистой системы. В 1983 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Управляемая терапия гипертонической болезни». В 1997 г. защитил докторскую диссертацию на тему «Динамическое прогнозирование течения и исхода инфаркта миокарда и его влияние на тактику ведения больных на госпитальном и поликлиническом этапе». Результаты проводимых им исследований существенно расширили представление о патогенезе, диагностических технологиях и лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Им опубликовано около 300 работ, в том числе монографии, учебные пособия,

методические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ. Он автор 12 патентов РФ на изобретения. Его работы широко известны как в нашей стране, так и за рубежом.

П.Я.Довгалеvский был инициатором организации и создания в России дистанционных кардиологических центров. Им разработаны методы комплексной динамической оценки тяжести течения и прогнозирования инфаркта миокарда, проведены оригинальные исследования по динамике вариабельности ритма сердца. Под его руководством и активном участии в институте проводятся международные исследования по изучению роли хламидийной инфекции при атеросклерозе совместно с Кембриджским центром (Великобритания), по разработке молекулярно-генетических средств при атеросклерозе - с компанией Аплера Корпорейшен (США).

Особого внимания заслуживают его работы, посвященные проблемам применения информационных телемедицинских технологий, в частности, по созданию уникальной телемедицинской информационной системы, которая позволяет заниматься решением сложных масштабных проблем здравоохранения в целом и кардиологии в частности. Эти работы легли в основу решения целого ряда задач при разработке и реализации Федеральной программы по профилактике и лечению артериальной гипертонии. По инициативе и при активном участии профессора П.Я.Довгалеvского в Саратовской области принята и выполняется областная программа по профилактике и лечению артериальной гипертонии.

П.Я.Довгалеvский - один из авторов Российских национальных рекомендаций по острому коронарному синдрому, внезапной коронарной смерти и др.

П.Я. Довгалеvский - основатель большой научной школы кардиологов. Под его руководством выполнены и успешно защищены 7 докторских и 21 кандидатская диссертация.

П.Я.Довгалеvский является широко образованным клиницистом, выдающимся ученым, блестящим педагогом и лектором. Он широко известен как клиницист, продолжаю-

щий традиции своих блистательных учителей и предшественников. Он пользуется авторитетом среди медицинской общественности и большим признанием у больных.

На протяжении многих лет П.Я. Довгалеvский ведет большую общественную работу. В 1998 г. был избран вице-президентом Всероссийского научного общества кардиологов. Он член Коллегии Минздрава Саратовской области, член Редколлегии журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», член редакционного совета журналов «Сердечная недостаточность», «Сердце», «Российский кардиологический журнал» «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Атмосфера», «Легкое сердце».

В 2005 г. П.Я.Довгалеvскому было присвоено звание почетного кардиолога Российской Федерации.

Новатор и организатор, добрый учитель и талантливый педагог, гуманист и личность, наделенная высокой порядочностью и теплотой, - вот слова, звучащие в адрес П.Я. Довгалеvского из уст его благодарных учеников, живущих и работающих в разных уголках страны и зарубежья.

Коллеги и многочисленные ученики сердечно поздравляют Павла Яковлевича с юбилеем, желают ему здоровья и больших творческих успехов.

Редколлегия журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» присоединяется к поздравлениям коллег Павла Яковлевича с юбилеем. Желаем Вам, Павел Яковлевич, крепкого здоровья, благополучия и новых профессиональных успехов.

4 сентября 2007 года исполнилось 55 лет видному отечественному кардиологу, доктору медицинских наук, профессору, члену-корреспонденту Российской академии естественных наук, руководителю отдела профилактической фармакологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Сергею Юрьевичу Марцевичу.

Сергей Юрьевич родился в Москве. Его отец, фронтовик, всю жизнь проработал редактором в одном из столичных издательств. Мама, получившая медицинское образование, занималась научно-исследовательской работой. Именно мама привила Сергею Юрьевичу любовь к медицине, исследовательской работе, поэтому проблем с выбором профессии у него никогда не возникало. После окончания школы Сергей Юрьевич поступил в 3-й Московский медицинский стоматологический институт имени Н.А.Семашко и впоследствии с отличием окончил его. Здесь, в стенах Alma Mater, были заложены основы его профессиональной деятельности как кардиолога, ученого и педагога.

Кардиология и клиническая фармакология сердечно-сосудистых заболеваний изначально были основными направлениями его научных исследований. Трудовую деятельность С.Ю. Марцевич начал и успешно продолжает, пройдя все ступени роста от старшего лаборанта до руководителя отдела, в Институте кардиологии А.Л. Мясникова, а ныне - Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины. Его учителями были руководитель Института кардиологии академик Игорь Константинович Шхвацабая и профессор Владимир Исаакович Метелица, долго руководивший отделом профилактической фармакологии, ныне возглавляемым профессором С.Ю. Марцевичем.

В.И. Метелица, известный клинический фармаколог, - основатель профилактического направления в фармакологии. Именно им были заложены основы деятельности отдела профилактической фармакологии и определены главные принципы его работы, которыми до сих пор руководствуются сотрудники отдела. Самым основным из них является объективность оценки качества лекарственных препаратов. Этот принцип в настоящее время, когда российский рынок наводнен фальсифицированными лекарственными препаратами (в лучшем случае, не причиняющих вреда пациентам, а в худшем - усугубляющих их состояние) имеет, без преувеличения, жизненно важное значение. Поэтому работа профессора С.Ю. Марцевича, его коллег и учеников сегодня является как

никогда актуальной и востребованной.

Кандидатская диссертация, которую Сергей Юрьевич защитил в 1984 г., была посвящена изучению новой отечественной лекарственной формы изосорбида динитрата - динитросорбилонга - у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В докторской диссертации (1994) рассматривались проблемы, часто возникающие при лечении больных ИБС (например, рефрактерность к терапии), определялись возможные пути решения этих проблем.

Сегодня профессор С.Ю. Марцевич занимается вопросами профилактического применения современных лекарственных препаратов, старается найти четкий и объективный ответ в отношении эффективности и терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов (дженериков). Для нашей страны это имеет колоссальное значение, решить эту задачу одному отделу, безусловно, не по силам, но внести весомую лепту в решение этой проблемы вполне реально. Доказательством вышесказанного является общественная работа Сергея Юрьевича в качестве эксперта. Научные работы руководителя отдела и его сотрудников имеют прямой выход на практическое здравоохранение: С.Ю. Марцевича регулярно приглашают читать лекции практикующим врачам. Хотя это и не входит в его прямые обязанности, профессор всегда принимает приглашения и, как член Всероссийского научного общества кардиологов, ездит по различным регионам нашей Родины, чтобы нести знания тем, кому они необходимы. В этом году Сергей Юрьевич побывал в Хабаровске, Владивостоке, Новосибирске, Красноярске, Тюмени и т.д. Таких командировок в течение года выпадает не менее двадцати.

Кроме того, С.Ю. Марцевич - профессор кафедры «Доказательная медицина» Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, где читает лекции сотрудникам и преподавателям академии об основных положениях медицины, основанной на доказательствах. Перед кем бы профессор ни выступал, он всегда отстаивает основной принцип: медицина - это наука, поэтому назначение лекарств должно иметь строго научный подход.

Необходимо отметить, что работой в Центре профилактической медицины и Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова деятельность Сергея Юрьевича не ограничивается. На общественных началах во Всероссийском научном обществе кардиологов (ВНОК) он руководит секцией рациональной фармакотерапии. В соавторстве выпустил



## К юбилею профессора С.Ю. Марцевича

множество пособий и рекомендаций для практикующих врачей, объясняющих, как с позиций доказательной медицины грамотно лечить больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Профессор С.Ю. Марцевич в своих лекциях и печатных работах старается привить практикующим врачам навыки доказательной медицины, руководствоваться исключительно этими принципами при выборе терапии для своих пациентов, понимая, что верить нужно не броской и яркой рекламе препарата, а только тому, что имеет реальную доказательную базу. Таким образом, С.Ю. Марцевич старается широко внедрить результаты современной науки и научной деятельности своего отдела в реальную клиническую жизнь, пропагандируя и рекламируя Центр профилактической медицины, в котором он работает. С.Ю. Марцевич опубликовал более 400 научных трудов, более 10 работ были опубликованы в самых престижных западных журналах, он также является автором многочисленных монографий.

Работа отдела, которым руководит профессор С.Ю. Марцевич, имеет большое значение. Достаточно сказать, что после проведения образовательных программ, направленных на повышение грамотности использования лекарств, знания столичных врачей-кардиологов в этой области заметно возросли.

Коллектив журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» от всей души поздравляет юбиляра и желает Сергею Юрьевичу дальнейших успехов на профессиональном поприще, крепкого здоровья и долгих лет активной творческой жизни!

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

### ПРАВИЛА публикации авторских материалов в журнале «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии»

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-1 с последующими изменениями, и регулируют взаимоотношения между издательством «Столичная издательская компания» в лице редакции журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

#### 1. Статьи следует направлять в Редакцию по почтовому адресу:

**101990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.**

**Тел.: (495) 625-37-49;**

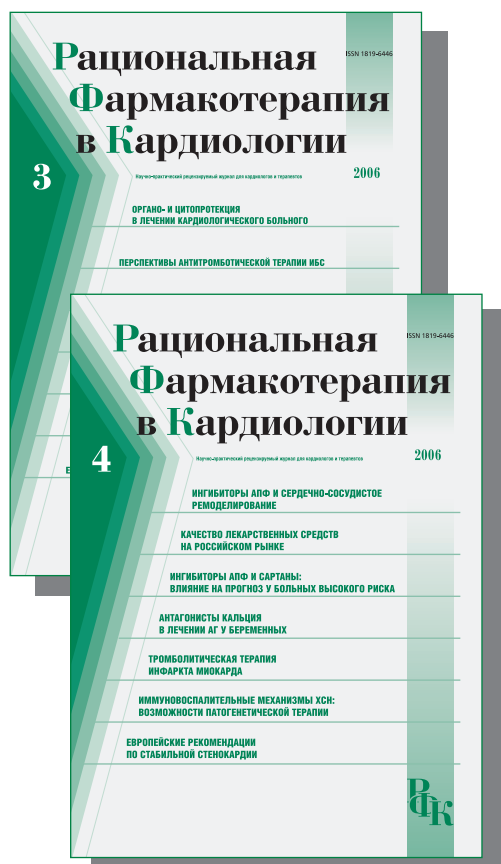
**или по электронному адресу:**

**E-mail: [pharmtherc@mtu-net.ru](mailto:pharmtherc@mtu-net.ru)**

**[rpc@sticom.ru](mailto:rpc@sticom.ru)**

- Вначале пишется название статьи (заглавными буквами), инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, из которого вышла статья, город, страна.
- Статью (или сопроводительное письмо) должны подписать все авторы. Следует указать фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция может связываться, его адрес (с почтовым индексом), телефоны, факс и при наличии – адрес электронной почты (e-mail).
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 стандартных машинописных страниц (1 страница 1800 знаков, включая пробелы). Объем описания клинического случая (заметок из практики) не должен превышать 6 стандартных страниц, обзоров и лекций – 25 страниц.
- Статьи, основанные на описании оригинальных исследований должны содержать следующие разделы: введение (отражающее актуальность проблемы и цель исследования), материал и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов и заключение. Изложение должно быть ясным, лаконичным и не содержать повторов.
- Статья должна быть напечатана шрифтом 12 кегля на одной стороне листа, через два интервала, ширина полей 2 см слева, справа, сверху и снизу.
- Таблицы должны быть построены сжато, наглядно, иметь номер, название, заголовки колонок и строк, строго соответствующие их содержанию. В таблицах должна быть четко указана размерность показателей. Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать таковым в тексте.
- Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате «TIFF» с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- Графики, схемы и рисунки принимаются на бумаге и в электронном варианте в форматах «MS Excel», «Adobe Illustrator», «Corel Draw» или «MS PowerPoint». Графики, схемы и рисунки должны быть пронумерованы, иметь название и, при необходимости, примечания. Они не должны повторять содержание таблиц. Оси графиков должны иметь названия и размерность. График должен быть снабжен легендой (обозначением линий и заливок). В случае сравнения диаграмм следует указывать достоверность различий. В тексте статьи следует указать места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.
- К статье необходимо приложить резюме размером не более 2/3 стандартной машинописной страницы. Резюме должно содержать полное название статьи, фамилии и инициалы авторов. Текст резюме оригинальных работ необходимо структурировать с указанием подзаголовков: цель, материал и методы, основные результаты, заключение. В резюме обзора достаточно отразить основные идеи. В конце резюме должны быть представлены 5-6 ключевых слов статьи и сокращенное название статьи для оформления колонтитулов. Редакция будет благодарна авторам за предоставление, помимо обязательного резюме на русском языке, также и английского его перевода.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.
- Статья должна быть тщательно выверена автором: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В заголовке работы и резюме необходимо указывать международное название лекарственных средств, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.

- Цитаты, приводимые в статье, должны быть тщательно выверены. В сноске к цитатам указывается источник: автор, название, издание, год, том, номер, страницы.
- Список литературы должен быть напечатан через двойной интервал, на отдельном листе, каждый источник – с новой строки под порядковым номером. Список литературы можно составить как в порядке цитирования авторов, так и по алфавиту.
- В списке литературы должны быть обязательно приведены: по книгам – фамилии авторов, их инициалы, полное название книги, место и год издания; по журналам и сборникам – фамилии авторов, их инициалы, полное название статьи, год, том, страницы. В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы.
- В библиографическом описании полный перечень авторов указывается, если общее число авторов не превышает четырех человек. Если число авторов более четырех, достаточно привести фамилии трех первых авторов, после чего, для отечественных публикаций необходимо указать «и др.», для зарубежных публикаций – «et al.».
- Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках номерами в соответствии со списком литературы. Упоминаемые в статье авторы должны быть приведены обязательно с инициалами, расположенными перед фамилией. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.
- Редколлегия имеет право направить статью экспертам в области обсуждаемой в статье темы для независимой (анонимной) научной экспертизы (рецензирования). Заключение и рекомендации рецензента могут быть направлены авторам для внесения соответствующих исправлений. В случае несвоевременного ответа авторов на запрос редакции редколлегия может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редколлегия оставляет за собой право проводить научное редактирование, сокращать и исправлять статьи, изменять дизайн графиков, рисунков и таблиц для приведения в соответствие со стандартом журнала, не меняя смысла представленной информации.
- Присылать статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, абсолютно недопустимо.
- Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приведенной авторами.
- Статьи, присланные с нарушением правил оформления, не принимаются редакцией журнала к рассмотрению.
- Автор передает Редакции исключительные имущественные права на использование рукописи (переданного в редакцию журнала материала, в т.ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, схемы, таблицы и т.п.) в следующих формах: обнародования произведения посредством его опубликования в печати, воспроизведения произведения в журнале и в сети Интернет; распространения экземпляров журнала с произведением Автора любым способом; перевода рукописи (материалов); экспорта и импорта экземпляров журнала со статьями Автора в целях распространения для собственных нужд журнала.
- Указанные выше права Автор передает Редакции без ограничения: срока их действия (по распространению опубликованного в составе журнала материала); территории использования: на территории Российской Федерации и за ее пределами.
- Издательство (Редакция) вправе переуступить полученные от Автора права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов.
- Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала.
- За Автором сохраняется право использования опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных, преподавательских, целях.
- Права на материал считаются переданными Редакции с момента подписания в печать номера журнала, в котором он публикуется.
- Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного согласия Редакции, с обязательным указанием номера журнала (года издания), в котором был опубликован материал.
- В случае публикации материала в журнале Редакция обязуется в качестве вознаграждения выдать каждому автору один экземпляр журнала, в котором были опубликованы его материалы. Для этого в направлении в редакцию или в конце статьи должны быть указаны почтовые адреса автора(ов) с индексом для доставки экземпляров журнала.



## Уважаемые Читатели!

Кроме подписки на журнал «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» через агентство «Роспечать» (индексы 20168, 20169), Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2008 года через издательство.

| Вид подписки                   | Стоимость подписки на 1 полугодие 2008 года (2 номера) |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Для индивидуальных подписчиков | 300 руб                                                |
| Для предприятий и организаций  | 480 руб                                                |

### ВНИМАНИЕ !

Стоимость доставки журнала до получателя по территории РФ включена в подписную цену.

### Извещение



Форма № ПД-4

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(ИНН получателя платежа)  
(номер счета получателя платежа)  
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716  
БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата Сумма платежа: руб. коп.

Кассир

Плательщик (подпись)

ООО "Столичная Издательская Компания"  
(наименование получателя платежа)  
ИНН 7718527043 / КПП 771801001

№ 40702810105000004309  
(ИНН получателя платежа)  
(номер счета получателя платежа)  
в ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва  
(наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716  
БИК 044525716

подписка на журнал РФК  
(наименование платежа)

Дата Сумма платежа: руб. коп.

### Квитанция

Кассир

Плательщик (подпись)

2007



## ПОДПИСКА НА ПЕРВОЕ ПОЛУГОДИЕ 2008 г

Уважаемые Читатели!

Вы можете оформить подписку на первое полугодие 2008 г. через издательство.

Для подписки следует:

1. Заполнить анкету читателя.
2. Заполнить квитанцию (Форма №ПД-4) с двух сторон.
3. Оплатить в любом отделении Сбербанка необходимую сумму за подписку.
4. Копию квитанции о перечислении и анкету читателя выслать:
  - по почте: **107076 Москва, Стромьнка 19-2. ООО «Столичная издательская компания»;**
  - по электронной почте: **rpc@sticom.ru.**

По вопросам подписки обращайтесь в издательство:

Тел. **(495) 585 4415**

E-mail: **rpc@sticom.ru**

### Информация о плательщике:

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

### Информация о плательщике:

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН налогоплательщика)

№ \_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

Анкета читателя

Фамилия .....

Имя .....

Отчество .....

Почтовый индекс .....

Адрес доставки (подробно) .....

.....

.....

.....

Контактный телефон с кодом города .....

Вид подписки: ☐ Индивидуальный ☐ Для предприятий и организаций



# Кордафлекс® РД 40мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ

*Качество швейцарских часов*



**Новое**  
для приема **Раз в День**



*Оптимальный выбор при лечении АГ у пожилых больных*



# Кордафлекс® 20мг

НИФЕДИПИН: ТАБЛЕТКИ РЕТАРД

#### Кордафлекс РД®

Рег. № ЛС-001219 от 03.02.2006

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина с контролируемым высвобождением 40 мг по 10 и 30 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 1 раз в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

#### Кордафлекс® 20 мг

Рег. № П №012475/02 25.11.2003

- **Форма выпуска.** Таблетки нифедипина ретард 20 мг по 30 и 60 штук в упаковке.
- **Применение и дозы.** 2 раза в сутки по 1-2 таблетки.
- **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. Стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), постинфарктная стенокардия, а также вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

- **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к нифедипину или любому другому компоненту препарата. Выраженная артериальная гипотензия с риском коллапса при сердечно-сосудистом шоке с дыхательными проявлениями. Нестабильная стенокардия. Инфаркт миокарда с левожелудочковой недостаточностью.
- **Побочное действие.** Гиперемия кожных покровов, артериальная гипотензия, периферические отеки, тахикардия.
- **Предупреждения.** У больных пожилого возраста начальную дозу следует снизить в 2 раза. Возможно лечение Кордафлексом РД и 20 мг беременных женщин. Следует избегать назначения Кордафлекса в период лактации.

Представительство ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС" (Венгрия) г. Москва  
123242 Москва, Красная Пресня, 1-7. Тел: (495) 363-39-66 Факс: (495) 956-22-29  
E-mail: moscow@egis.ru WEB: www.egis.ru

Региональные представительства:  
Санкт-Петербург: (812) 444-13-91, Ростов-на-Дону: (8632) 63-86-67





The European Society of Hypertension



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

Европейское общество по  
Артериальной Гипертонии

**2007**

Образовательный  
**М а с т е р - к у р с**  
по артериальной  
гипертонии и сердечно-  
сосудистому  
рису

**Москва**

**12-13 Сентября, 2007**

