

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

5

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

2007

**АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО
КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**

**ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ**

**ТКАНЕВОЕ ДОППЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ПРИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА**

**ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ СЛАБОСТИ
СИНУСОВОГО УЗЛА**

**ПОЧЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА
ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

**ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ
ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА**

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

РФК

**ЭНАМ®**
Эналаприл 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



Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Государственный Научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росздрава



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, №5

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)

Довгалевский П.Я. (Саратов)

Задонченко В.С. (Москва)

Закирова А.Н. (Уфа)

Калинина А.М. (Москва)

Кательническая 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)

Шостак Н.А. (Москва)

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, Стромынка, 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

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.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКТОРА 3

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения

О.В. Решетько, Р.М. Магдеев, Н.В. Фурман 4

Комментарий редакции к статье О. В. Решетько и др. «Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения» 8

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Суммарный сердечно-сосудистый риск у больных гипертонической болезнью: возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Л. И. Кательническая, Л.А. Хаишева, С.Е. Глова 9

Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме

Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, Г.М. Салахова, М.Р. Плотнокова 15

Влияние антигипертензивной терапии, основанной на новом способе индивидуального подбора препаратов, на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у пожилых больных

К.И. Пшеничкин 20

Влияние бета-адреноблокатора метопролола на качество жизни пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

И.В. Вологодина 24

Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на динамику показателей функциональной активности и апоптозной готовности нейтрофилов у больных ревматической болезнью сердца

М.В. Ильин, А.О. Хрусталев 31

Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препаратов амлодипина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, Ю.Б. Зверков, В.В. Писарев, И.Е. Колтунов, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич 39

Влияние спираприла на длительность межприступного интервала при пароксизмальной мерцательной аритмии

Л.Н. Чихирева, В.И. Малахов, Е.С. Быкова, С.Ф. Соколов 45

Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертонии и метаболическом синдроме

В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, О.В. Настрин, О.Г. Помогалова 54

Идиопатический синдром слабости синусового узла

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова 58

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".

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

Тираж: 5000. Периодичность: 5 раз в год. Подписной индекс Роспечати: 20168 - для индивидуальных подписчиков, 20169 - для предприятий и учреждений

Тканевое доплеровское исследование продольного движения фиброзного кольца митрального клапана во время изоволюмических фаз при гипертрофии миокарда левого желудочка	
Б. Амаржаргал, С.Б. Ткаченко, Н.А. Мазур, Н.Ф. Берестень	62

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет	
И.Г. Фомина, А.Е. Брагина, Н.Е. Гайдамакина, Ю.Н. Салимжанова	69

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда	
Д.П. Семенцов	73

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины	
Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич	79
Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний	
С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.С. Красильникова, Е.Э. Казанцева	83

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ

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	88
Комментарии к Рекомендациям по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний	
М.В. Шестакова	112

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Завершилось ли «коронацией» исследование по оценке эффективности применения розувастатина у больных пожилого возраста с сердечной недостаточностью и нарушением систолической функции левого желудочка?	115
---	-----

НОВОСТИ КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ КАРДИОЛОГОВ

ПОЗДРАВЛЕНИЯ	
К юбилею академика Р.Г. Оганова	123

ИНФОРМАЦИЯ ВНОК

Российский национальный конгресс кардиологов, 7-9 октября 2008, Москва	126
ИНФОРМАЦИЯ	
Информация ВАК	129
Вниманию авторов	130
Подписка на журнал	131

Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2007; v.3, N 5

CONTENTS

EDITORIAL	3
-----------	---

ANALYSIS OF CLINICAL PRACTICE

Analysis of pre-hospital treatment of acute coronary syndrome	
O. V. Reshetko, R.M. Magdeev, N.V. Furman	4
Editorial comment on the article of O.V. Reshetko et al. "Analysis of pre-hospital treatment of acute coronary syndrome"	8

ORIGINAL STUDIES

Cumulative cardio-vascular risk in hypertensive patients: effects of angiotensin converting enzyme inhibitors	
L.I. Katelnitskaya, L.A. Haisheva, S.E. Glova	9
Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome	
R.G. Oganov, N.E. Zakirova, A.N. Zakirova, G.M. Salakhova, M.R. Plotnikova	15
Effect of antihypertensive therapy based on new method of individual choice of drugs on left ventricular hypertrophy in elderly patients	
K.I. Pshenichkin	20
Effects of beta-blocker metoprolol on quality of life in elderly patients with chronic heart failure	
I.V. Vologdina	24
The effect of enalapril on the functional and apoptotic activity of neutrophils in patients with rheumatic heart disease	
M.V. Ilyin, A.O. Khrustalev	31
Clinical and pharmacokinetic equivalence of original and generic amlodipine in patients with mild-to-moderate arterial hypertension	
N.A. Belolipetskiy, S.N. Tolpygina, J.B. Zverkov, V.V. Pisarev, I.E. Koltunov, V.G. Belolipetskaya, S.J. Martsevich	39
Effect of spirapril on the length of interictal interval in paroxysmal atrial fibrillation	
L.N. Chikhireva, V.I. Malahov, E.S. Bykova, S.F. Sokolov	45
Bisoprolol and metformin in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome	
V.A. Nevzorova, N.V. Zakcharchuk, O.V. Nastradin, O.G. Pomogalova	54
Idiopathic sick sinus syndrome	
S.Y. Nikulina, V.A. Schulman, A.A. Chernova	58
Tissue Doppler imaging of longitudinal movement of a fibrous ring of mitral valve during isovolumic periods in left ventricular hypertrophy	
B. Amarjagal, S.B. Tkachenko, N.A. Mazur, N.F. Beresten	62

ASSOCIATED PROBLEMS OF CARDIOLOGY

Renal hemodynamics and glomerular filtration rate in men and women with arterial hypertension at the age of 40-60 years	
I.G. Fomina, A.E. Bragina, N.E. Gaydamakina, J.N. Salimzhanova	69

POINT OF VIEW

Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction	
D.P. Sementsov	73

CURRENT QUESTIONS OF CLINICAL PHARMACOLOGY

Lisinopril usage in cardiology practice: data of evidence based medicine	
N.P. Kutishenko, S.J. Martsevich	79
Female sex hormones as modulators of gender differences in response to pharmacotherapy of cardiovascular diseases	
S.N. Tereshchenko, I.V. Zhironov, E.S. Krasilnikova, E.E. Kazantseva	83

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	88
Comments on Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases ESC-EASD 2007	
M.V. Shestakova	112

EVIDENCE BASED MEDICINE

Whether the study on efficacy of rosuvastatin in elderly patients with heart failure and systolic dysfunction of left ventricle had been completed with "crowning"?	115
---	-----

NEWS OF CONGRESS OF AMERICAN HEART ASSOCIATION

CONGRATULATIONS	
On the anniversary of academician R.G. Oganov	123

NEWS OF ALL-RUSSIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF CARDIOLOGISTS

Russian National congress of cardiologists, 7-9 October, Moscow	126
---	-----

INFORMATION

Higher Certifying Commission News	129
To author's attention	130
Subscription to the journal	131



ОТ РЕДАКТОРА

Уважаемые коллеги !

Перед Вами пятый в 2007 г. номер научно-практического рецензируемого журнала для кардиологов и терапевтов «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Открывает номер статья О.В. Решетько и соавторов, посвященная анализу фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе. Авторы исследования продемонстрировали, насколько велика разница между необходимым (представленным в рекомендациях) и реальным лечением больного с острым коронарным синдромом. Статья сопровождается редакционным комментарием, в котором подчеркивается актуальность проблемы и ее практическая значимость.

Л.И. Кательницкая и соавторы изучили особенности течения гипертонической болезни в зависимости от возраста и пола, эластических свойства сосудов крупного и среднего калибра, оценили суммарный сердечно-сосудистый риск и исследовали эффекты ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла. Показано, что эналаприл позволяет не только снизить систолическое и диастолическое артериальное давление, но и улучшить эластические свойства сосудов у больных гипертонической болезнью.

Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова и коллеги изучили иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме. Выявлены гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактора некроза опухоли α и повышение синтеза С-реактивного белка и снижение активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10.

В статье К.И. Пшеничкина автором представлен оригинальный метод выбора антигипертензивной терапии у пожилых больных и показано влияние предложенной автором методики и «традиционной» антигипертензивной терапии на выраженность гипертрофии левого желудочка.

И.В. Володина продемонстрировала, что назначение метопролола тартрата пролонгированного действия пациентам старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью приводит к улучшению клинического состояния, повышению качества жизни на фоне улучшения психосоматического статуса.

М.В. Ильин и А.О. Хрусталеv изучили влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на функциональный статус и жизнеспособность нейтрофильных гранулоцитов у больных хронической ревматической болезнью сердца. Авторы показали, что терапия эналаприлом приводит к снижению показателей функциональной активности гранулоцитов, нормализации параметров системы антиоксидантной защиты плазмы крови и уменьшению апоптозной готовности клеток.

В исследовании Н.А. Белолипецкого и соавторов изучена клиническая эквивалентность двух препаратов амлодипи-

на – оригинального и генерика – у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Авторы определяли концентрацию препаратов в крови и оценивали затраты на лечение. Авторы пришли к заключению, что генерический препарат амлодипина терапевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату при значительно более низкой стоимости лечения.

Л.Н. Чихирева и соавторы в тщательно спланированном и проведенном исследовании оценили влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла на эффективность профилактической антиаритмической терапии больных с пароксизмальной мерцательной аритмией. Оказалось, что использование спираприла в качестве вспомогательного средства при лечении больных с пароксизмальной мерцательной аритмией в течение 3 мес не влияет на длительность межприступного интервала.

В работе В.А. Невзоровой и соавторов показано, что терапия бисопрололом эффективно воздействует на патогенетические процессы при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме; дополнительное назначение метформина улучшает показатели углеводного и липидного обмена.

Оригинальное исследование С.Ю. Никулиной и соавторов посвящено наследственным аспектам синдрома слабости синусового узла. Б. Амаржаргал и коллеги продемонстрировали новые возможности диагностики гипертрофии левого желудочка с помощью тканевого доплеровского исследования.

В рубрике «Смежные проблемы кардиологии» И.Г. Фомина и соавторы представили результаты исследования почечной гемодинамики у больных гипертонической болезнью в возрасте 40-60 лет.

В рубрике «Точка зрения» Д.П. Семенов рассматривает современные вопросы тромболитической терапии инфаркта миокарда.

В рубрике «Актуальные вопросы клинической фармакологии» Н.П. Кутишенко и С.Ю. Марцевич обсуждают роль лизиноприла в клинической практике с позиций доказательной медицины. С.Н. Терещенко и соавторы рассматривают возможности гормональной заместительной терапии с позиций профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В этом номере журнала публикуется вторая часть Рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению диабета по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Комментарии к Рекомендациям написала эксперт в этой области, профессор М.В. Шестакова.

Материалы по результатам недавно завершившегося исследования CORONA подготовил С.Р. Гиляревский.

С.Ю. Марцевич представляет Новости конгресса Американской кардиологической ассоциации (Орландо, США, 4-7 ноября 2007 г.).

В заключение хотелось бы поздравить всех читателей с наступающим Новым годом и пожелать здоровья, благополучия и творческих успехов.

С уважением,

Главный редактор
Академик РАМН, профессор Р.Г. Оганов

АНАЛИЗ ФАРМАКОТЕРАПИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ

О.В. Решетько, Р.М. Магдеев, Н.В. Фурман

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии

Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения

О.В. Решетько, Р.М. Магдеев, Н.В. Фурман

Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии

Цель. Изучить структуру назначений лекарственных средств при остром коронарном синдроме (острый инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия) на догоспитальном этапе в 2001 и 2006 гг.

Материал и методы. Проведено ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование догоспитального этапа лечения 1114 пациентов с острым коронарным синдромом (острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией).

Результаты. В 2001 г на догоспитальном этапе лечения острого инфаркта миокарда частота применения ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов и гепарина составила 0%, 0% и 81,5%, а в 2006 г - 23,9%, 8% и 13,4%, соответственно. В 2001 г на догоспитальном этапе терапии нестабильной стенокардии ацетилсалициловая кислота вообще не использовалась, β -адреноблокаторы назначались в 16,2%, гепарин - в 12,3% случаев; в 2006 г частота применения данных препаратов составила - 3,4%, 1,6% и 0,5%, соответственно. Полипрагматизация на догоспитальном этапе лечения острого коронарного синдрома достоверно уменьшилась в 2006 г по сравнению с 2001 г.

Заключение. Структура применения лекарственных средств на догоспитальном этапе лечения острого коронарного синдрома отличается от существующих рекомендаций по терапии данного заболевания.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фармакоэпидемиология, догоспитальное лечение

РФК 2007;5:4-8

Analysis of pre-hospital treatment of acute coronary syndrome

O. V. Reshetko, R.M. Magdeev, N.V. Furman

Saratov Scientific Research Institute for Cardiology

Aim. To evaluate the pre-hospital treatment of patients with acute coronary syndromes (acute myocardial infarction and unstable angina) in 2001 and 2006.

Material and methods. Retrospective pre-hospital treatment survey was performed in 1114 patients with acute coronary syndrome (acute myocardial infarction (AMI) or unstable angina (UA)) in 2001 and 2006.

Results. For acute myocardial infarction use of aspirin, β -blockers, heparin was 0%, 0%, 81,5% in 2001 and 23,9%, 8%, 13,4% in 2006, respectively. Use of aspirin, β -blockers, heparin in unstable angina were 0%, 16,2%, 12,3% in 2001 and 3,4%, 1,6%, 0,5% in 2006, respectively. Fibrinolytic therapy was not provided. Polypragmasia reduced in 2006 in comparison with 2001.

Conclusions. This survey demonstrates the discordance between existing current practice and guidelines for acute coronary syndrome.

Key words: acute coronary syndrome, pharmacoepidemiology, pre-hospital treatment

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:4-8

Сердечно-сосудистые заболевания в большинстве развитых стран продолжают оставаться ведущей причиной заболеваемости и смертности, наносящей значительный ущерб экономике [1]. Острый коронарный синдром (ОКС), в который объединяют инфаркт миокарда (ИМ) с подъемом или без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию (НС), - одна из наиболее частых причин вызова кардиологических бригад скорой медицинской помощи (СМП). При развитии ОКС пациент нуждается в неотложной медицинской помощи: от покоя и физической разгрузки до ургентного инвазивного вмешательства (чрескожной коронарной баллонной ангиопластики, стентирования). Для своевременных и адекватных действий необходимы срочная госпитализация, непрерывное врачебное наблюдение, выполнение на всех этапах лечебно-диагностических мероприятий, максимально соответствующих современным представлениям о тактике ведения больных ОКС. Определяющим фактором лечения ОКС является адекватность медицинской помощи в первые

часы заболевания, поскольку именно в этот период отмечается наивысшая летальность [2, 3].

Как показывает опыт западноевропейских стран, действенным методом существенного улучшения медицинской помощи пациентам с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями является разработка группами экспертов клинических рекомендаций, следование которым в повседневной практике способствует существенному улучшению исходов заболеваний [4, 5].

С целью внедрения в повседневную лечебную практику обоснованных методов лечения больных ОКС Всероссийским научным обществом кардиологов разработаны и опубликованы рекомендации [6], издается ежегодно обновляемое Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (ФРЛС) [7], в рамках реализации национального проекта «Здоровье» издано «Руководство по скорой медицинской помощи» [8].

Ситуация в лечении ОКС в Российской Федерации в 1998 - 2002 гг. была хуже, чем в развитых странах

[9 – 11]. Однако выход клинических рекомендаций может оказывать существенное влияние на повседневную клиническую практику [12]. Именно поэтому знания об эволюции лечения ОКС на догоспитальном этапе за последние годы необходимы для оптимизации фармакотерапии и разработки учебно-информационных мероприятий.

Цель настоящего исследования – сравнительное изучение структуры назначений лекарственных средств (ЛС) при ОКС на догоспитальном этапе в 2001 и 2006 гг. и оценка соответствия сложившейся практики современным рекомендациям.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Центральной подстанции и трех районных подстанций СМП г. Саратова. Ретроспективно оценивались карты вызова СМП больных с ОКС (острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией), пользовавшихся услугами кардиологических бригад СМП в течение 2001 г. и 2006 г. Выбор карт осуществлялся случайным методом. Разделение острого инфаркта миокарда в зависимости от изменения сегмента ST по данным карт вызова СМП не представлялось возможным. Анализировалась только фармакотерапия, проводимая специализированными кардиологическими бригадами СМП, поскольку доля вызовов линейных бригад по поводу ОКС была незначительной.

В специально разработанной индивидуальной регистрационной карте отмечались демографические данные пациентов, основной диагноз и сопутствующие заболевания, назначения ЛС с указанием режима их применения (доза, кратность, путь введения). При проведении анализа не учитывались ЛС, используемые в качестве растворителей для вводимых ЛС (изотонический раствор хлорида натрия и 40%-ный раствор глюкозы).

Лекарственные средства кодировались в соответствии с АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) классификацией.

Проводился описательный анализ всех больных, по некоторым показателям – подгрупповой анализ. Качественные переменные описывались абсолютными и от-

носительными (%-ными) частотами, для количественных переменных определялись среднее арифметическое, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значения. Для оценки достоверности различий применялись t-критерий Стьюдента для количественных переменных и z-критерий – для качественных. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Проанализирована 421 карта вызова СМП в 2001 г. и 733 карты в 2006 г. В 2001 г. 39,9% составили карты вызова к больным с острым ИМ и 60,1% – с НС, а в 2006 г. на их долю пришлось 48% и 52%, соответственно. Демографическая характеристика больных с ОКС, включенных в ретроспективное фармакоэпидемиологическое исследование, приведена в табл. 1.

В течение 5 лет (с 2001 г. по 2006 г.) уменьшилось среднее количество ЛС, назначаемых одному больному как при ИМ, так и при НС. В 2001 г. среднее количество ЛС, приходящееся на 1-го больного ИМ, составило $4,14 \pm 0,31$, а в 2006 г. – $3,05 \pm 0,15$ ($p < 0,05$), при этом стали использоваться ЛС из большего количества фармакотерапевтических групп: в 2001 г. – из 10, а в 2006 г. – из 20.

При терапии НС в 2001 г. применялись ЛС из 16 фармакотерапевтических групп, а в 2006 г. – из 14. При этом один пациент в 2001 г. в среднем получал $3,22 \pm 0,40$, а в 2006 г. – $1,51 \pm 0,12$ ($p < 0,05$) препаратов.

В 2001 г. ацетилсалициловая кислота и β -адреноблокаторы при ИМ вообще не назначались. В 2006 г. ацетилсалициловая кислота была назначена каждому четвертому больному ИМ; β -адреноблокаторы назначались в незначительном количестве случаев, преимущественно перорально, в подавляющем большинстве случаев использовался пропранолол (табл. 2).

Значительно уменьшилась частота применения β -адреноблокаторов и антикоагулянтов в 2006 г. у пациентов с НС.

Как в 2001 г., так и в 2006 г. практически всем пациентам с ИМ и НС был назначен нитроглицерин; в 2001 г. использовались исключительно таблетки или капсулы нитроглицерина, а в 2006 г. в 11,3% случаев ИМ и в 4,4% НС нитроглицерин применялся в виде

Таблица 1. Демографическая характеристика больных с острым коронарным синдромом

Заболевание	Год исследования	Пол				Итого, n	Возраст, лет M±σ
		мужской		женский			
		n	%	n	%		
ИМ	2001	107	63,7	61	36,3	168	65,6±2,3
	2006	229	65,1	123	34,9	352	66,4±1,5
НС	2001	148	58,5	105	41,5	253	64,8±2,1
	2006	226	59,3	155	40,7	381	63,5±1,2

Таблица 2. Частота применения групп лекарственных средств при остром коронарном синдроме, (%)

Группа ЛС	ИМ		НС	
	2001 г.	2006 г.	2001 г.	2006 г.
Наркотические анальгетики	94	60,8*	48,2	1,8*
Тромболитические препараты	-	-	-	-
Нитраты	100	98	92,5	95,5
Антиагреганты	-	23,9*	-	3,4
Антикоагулянты	81,5	13,4*	12,3	0,5*
β -адреноблокаторы	-	8*	16,2	1,6*
Ненаркотические анальгетики	27,4	32,2	10,7	18,4*
Антагонисты кальция	-	3,1	20,2	1*
Ингибиторы АПФ	-	0,3	-	0,5
Диуретики	11,9	7,4	9,5	2,4*
Антигистаминные	33,3	17,3*	56,9	8,1*
Транквилизаторы	-	9,7*	3,6	2,1
Спазмолитики	28,6	9,4*	20,2	2,4*
М-холиноблокаторы	5,9	4,5	4,0	-
Аналгетики	-	2,3	-	-
Сердечные гликозиды	-	-	28,4	.*
Негликозидные кардиотоники	27,4	1,1*	2,7	-
Глюкокортикоиды	21,4	5,4*	4,0	-
α -адреномиметики	-	1,1	-	-
Антиаритмические	15,5	3,1*	28,4	1*
Центральные α -адреномиметики	-	3,7	-	1
Противорвотные	-	0,3	-	-

Примечание. * - $p \leq 0,05$ по сравнению с 2001 г.

спрея.

Наркотические анальгетики в лечении больных ИМ были применены у 93,9 % пациентов в 2001 г.; в 2006 г. частота их использования уменьшилась почти на 35 %. При этом около 2/3 назначений наркотических анальгетиков в 2001 г. пришлось на тримеперидин, который в 2-4 раза уступает морфину по анальгетической активности. В 2006 г. морфин назначался в 57 % случаев, омнопон - в 28 %, тримеперидин - в 12,6 %, трамадол - в 2,4 %. При НС частота назначения наркотических анальгетиков в 2006 г. также значительно уменьшилась: они практически перестали применяться (см. табл. 2).

Каждому третьему больному ИМ как в 2001 г., так и в 2006 г. были назначены ненаркотические анальгетики. В 2001 г. использовались только препараты метамизола натрия, а в 2006 г. данное ЛС назначалось в 87,6 % случаев, в 12,4 % же применялся кеторолак. При НС частота использования ненаркотических анальгетиков в 2006 г. возросла на 80 %. В 2001 г. из ЛС данной группы назначался только метамизол натрия, а в 2006 г. он использовался в 77,1 % случаев, а в 22,9 % - кеторолак.

Данная группа ЛС не входит в стандарт терапии ОКС, поэтому преимущественное по сравнению с наркотическими анальгетиками назначение этих ЛС можно объяснить не медицинскими, а организационными при-

чинами - например, усложнившейся отчетностью при использовании наркотических анальгетиков. Увеличение частоты назначения транквилизаторов в 2006 г. при ИМ может быть связано со сложившимся мнением врачей СМП о необходимости потенцировать действие ненаркотических анальгетиков.

В 2001 г. при лечении как острого ИМ, так и НС была зарегистрирована высокая частота назначения антигистаминного препарата I поколения дифенгидрамина. В 2006 г. частота подобного назначения достоверно снизилась. Раньше это ЛС рекомендовалось при подобных состояниях вместе с морфином для купирования нежелательных эффектов воздействия последнего. В настоящее время с этой целью рекомендован метоклопрамид [7], который появился в назначениях в 2006 г.

Существенно снизилась частота назначения при ОКС спазмолитиков (магния сульфат, папаверин, дротаверин, бендазол) (см. табл. 2). Известно, что спазмолитики обладают низкой эффективностью при лечении ИБС и более того - часть из них может вызывать феномен «обкрадывания» миокарда [13], однако полностью от использования данных препаратов врачи СМП не отказались. Кроме того, при остром ИМ в 2006 г. по сравнению с 2001 г. уменьшилось применение негликозидных кардиотоников и антиаритмических средств, а при

НС – сердечных гликозидов и антиаритмических препаратов (см. табл. 2). Это связано, вероятно, с более строгим соблюдением показаний для назначения данных ЛС.

В 2001 г. при ИМ кардиологические бригады достаточно часто назначали глюкокортикоиды (преднизолон). В 2006 г. частота применения препаратов группы значительно уменьшилась.

Обсуждение

Согласно рекомендациям ВНОК и ФРЛС, всем больным как НС, так и ИМ при отсутствии противопоказаний на догоспитальном этапе должны быть назначены ацетилсалициловая кислота, β -адреноблокатор, гепарин и морфин для купирования болевого синдрома, а при наличии осложнений – антиаритмические препараты, мочегонные, кардиотоники [6 – 8]. Это соответствует и основным положениям международных рекомендаций [14 – 17]. Кроме того, для купирования болевого синдрома, ишемии миокарда и левожелудочковой недостаточности может потребоваться назначение нитратов, причем приемлемой альтернативой внутривенной инфузии может служить назначение нитроглицерина в виде спрея [18].

Несмотря на то, что в 2006 г. отмечался ряд положительных тенденций при догоспитальном лечении ОКС (в структуре назначений появилась ацетилсалициловая кислота, уменьшилась полипрагмазия), сложившаяся практика фармакотерапии ИМ и НС врачами СМП далека от оптимальной. Существенной проблемой остается назначение неоправданно большого количества препаратов. Зачастую назначаются препараты, не показанные в данной ситуации (спазмолитики, блокаторы H1-гистаминовых рецепторов), при низкой частоте несомненно показанных препаратов (ацетилсалициловая кислота, β -блокаторы), хотя и отмечается тенденция к более частому их назначению.

Обращает на себя внимание полное отсутствие тромболитической терапии на догоспитальном этапе оказания помощи больным ИМ, хотя ее проведение в максимально ранние сроки способствует снижению летальных исходов у пациентов не только в ближайшие сроки, но и на протяжении последующего года, являясь реальной альтернативой чрескожной коронарной ангиопластике, зачастую невыполнимой в Российской Федерации по организационным и экономическим причинам [15, 19, 20]. Это, очевидно, связано с высокой стоимостью препаратов.

Нельзя признать адекватными и принципы обезболивания, применяемые врачами СМП при лечении ОКС. В современных рекомендациях (например, АСС/АНА 2004, и др.) в качестве основного средства называется морфин; его необходимо вводить дробно, малыми дозами, строго внутривенно. Мнение о том, что подкож-

ное или внутримышечное введение наркотических анальгетиков способствует уменьшению вероятности побочного действия морфина, необоснованно [21].

Известно, что «ступенчатые» схемы обезболивания, когда на первом этапе вводится, например, кеторолак (нестероидное противовоспалительное средство), затем «добавляется» транквилизатор бензодиазепинового ряда и только затем – наркотический анальгетик, не обеспечивают адекватного обезболивания, способствуют задержке купирования болевого приступа и могут угнетающе действовать на систему кровообращения, дыхание, сознание [21].

Заключение

Структура применения ЛС при оказании экстренной помощи больным с ОКС кардиологическими бригадами СМП далека от оптимальной. Для улучшения качества оказания помощи больным ОКС на догоспитальном этапе необходимы улучшение оснащения специализированных бригад СМП (прежде всего, тромболитическими препаратами), разработка и внедрение образовательных программ соответствующими научными обществами, повышение доступности для врачей СМП литературы, освещающей с современных позиций проблему лечения ОКС, разработка федеральных стандартов и системы контроля качества оказания помощи больным ОКС.

Литература

1. Leal J., Luengo-Fernandez R., Gray A., et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J* 2006;27:1610–9.
2. Голиков А.П. Достижения и перспективы научных исследований в области неотложной кардиологии. *Клин мед* 2002;(4):11–4.
3. Гогин Е.Е. Острый коронарный синдром: этапы диагностики, определяющие тактику оказания помощи. *Тер арх* 2001;(4): 5–11.
4. Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J. L. et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J* 2006;27:1298–304.
5. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–93.
6. Всероссийское научное общество кардиологов. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Редакция 2003. *Кардиоваск тер профилактик* 2004;4(приложение):1–42.
7. Чучалин А.Г., Вялков А.И., Белоусов Ю.Б., редакторы. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
8. Руководство по скорой медицинской помощи. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
9. Reed S.D., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. et al. Geographic Variation in the Treatment of Acute Myocardial Infarction in the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) Trial. *Am Heart J* 2006;152(3):500–8.
10. Явлов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST. *Кардиология* 2003;(12):23–36.
11. Явлов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром

- коронарном синдроме с подъемами сегмента ST. Кардиология 2004;(4):4-13.
12. Fox K.A., Goodman S.G., Anderson F.A. et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003;24:1414-24.
 13. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Бином; 2002.
 14. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002;40:1366-74.
 15. Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction- executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719.
 16. Bertand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A. et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2000;21:1406-32.
 17. Van de Werf F., Ardissino D., Berti A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J 2003;24:24-66.
 18. Сулейменова Б.А., Ковалев Н.Н., Тоцкий А.Д. Эффективность нитроглицерина при остром коронарном синдроме на догоспитальном этапе. Кардиология 2003;(2):73-6.
 19. Boersma E. and The Primary Coronary Angioplasty vs. Thrombolysis (PCAT)-2 Trialists' Collaborative Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. Eur Heart J 2006;27:779-88.
 20. Bjorklund E., Stenestrand U., Lindback J. et al. Pre-hospital thrombolysis delivered by paramedics is associated with reduced time delay and mortality in ambulance-transported real-life patients with ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2006;27:1146-52.
 21. Никифоров Ю.В., Спирочкин Д.Ю. Обезболивание при остром коронарном синдроме. Росс кардиол журн 2004;(2):80-6.

Комментарий редакции к статье О. В. Решетько и др. «Анализ фармакотерапии острого коронарного синдрома на догоспитальном этапе лечения»

Редколлегия журнала Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии считает нужным привлечь внимание читателей к результатам исследования О. В. Решетько и соавторов. Хорошо известно, насколько достижения современной кардиологии могут улучшить прогноз жизни больного сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эти достижения, как справедливо отмечают авторы, достаточно четко формулируются в международных и национальных рекомендациях по лечению конкретных категорий больных. С другой стороны, существует так называемая «реальная клиническая практика», которая может весьма существенно отличаться от эталонов лечения, установленных такими рекомендациями.

Авторы исследования как раз и продемонстрировали, насколько огромной может быть разница между необходимым и реальным лечением больного, причем сделали это на примере больных, чья судьба напрямую зависит от того, насколько быстро и квалифицированно им будет оказана медицинская помощь. Если взглянуть в Европейские рекомендации по лечению острого инфаркта миокарда [1] (в переводе на русский язык они были не так давно опубликованы в нашем журнале [2]), то можно отметить четкую рекомендацию проведения на догоспитальном этапе больному с острым коронарным синдромом полноценного обезболивания (для этого предусматривается использование только опиатов), фибринолитической терапии и электрической дефибрилляции, причем последние две процедуры может проводить парамедицинский персонал. По данным,

полученным авторами, лишь обезболивание проводится достаточно часто (хотя частота назначения наркотических анальгетиков существенно сократилась с 2001 по 2006 гг.), фибринолитическая же терапия бригадами скорой медицинской помощи (СМП) не проводилась ни разу (!).

К сожалению, исследования, подобные опубликованному, проводят редко. Недостатком таких исследований часто бывает отсутствие сведений о репрезентативности обследованной группы больных. Отчасти этим недостатком страдает и данная публикация: несмотря на то, что авторы пишут о случайном методе выбора карт больных, мы не знаем, какую долю от общего числа больных, обратившихся за помощью к СМП при остром коронарном синдроме, составили больные, проанализированные в исследовании. Но этот недостаток не умаляет общей значимости исследования. Хотелось бы надеяться, что результаты этого и подобных ему исследований обратят на себя внимание и позволят хоть в какой-то степени приблизить «реальную клиническую практику» к тем стандартам, которые устанавливают рекомендации.

Литература

1. 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.
2. Лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2005;(2):62-95.

СУММАРНЫЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ: ВОЗМОЖНОСТИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Л. И. Кательницкая, Л.А. Хаишева, С.Е. Глова

Ростовский государственный медицинский университет

Суммарный сердечно-сосудистый риск у больных гипертонической болезнью: возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Л. И. Кательницкая, Л.А. Хаишева, С.Е. Глова

Ростовский государственный медицинский университет

Цель. Оценить суммарный сердечно-сосудистый (СС) риск и эластические свойства артерий крупного и среднего калибра при гипертонической болезни (ГБ) в зависимости от возраста и пола и влияние на них ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла (Энам, Dr.Reddy's).

Материал и методы. Обследовано 143 больных ГБ 1-2 степени, которых разделили на три группы: до 55 лет (17 мужчин и 27 женщин до наступления менопаузы), 55-65 лет (16 мужчин и 38 женщин), свыше 65 лет (11 мужчин и 34 женщины). До начала и через 4 нед. лечения эналаприлом (Энам, Dr.Reddy's) в дозе 5-30 мг/сут оценивали фатальный сердечно-сосудистый (СС) риск по шкале SCORE и суммарный риск острых эпизодов коронарной болезни сердца (КБС) по программе PROCAM. Также определяли скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) методом объемной сфигмографии.

Результаты. У женщин молодого и среднего возраста наблюдались нормальные значения СРПВ по сосудам эластического типа. Нарушение этих показателей обнаружено в старшей возрастной группе. У женщин молодого и среднего возраста, по сравнению с мужчинами того же возраста, отмечено более низкое АД и лучшие показатели липидограммы. Более чем у 80% пациентов с ГБ СС риск повышен, особенно в старшей возрастной группе. Энам снижал АД, улучшал показатели СРПВ по сосудам эластического типа и снижал суммарный СС риск.

Заключение. У больных ГБ имеются половые и возрастные различия АД, СРПВ, липидограммы и величины суммарного СС риска. Показано положительное влияние эналаприла на эти показатели.

Ключевые слова: артериальная гипертония, пол, возраст, сердечно-сосудистый риск, шкала SCORE, программа PROCAM, скорость распространения пульсовой волны, эналаприл

РФК 2007;5:9-14

Cumulative cardio-vascular risk in hypertensive patients: effects of angiotensin converting enzyme inhibitors

L.I. Katelnitskaya, L.A. Haisheva, S.E. Glova

Rostov State Medical University

Aim. To assess cumulative cardio-vascular (CV) risk and elasticity of big-to-middle size arteries in hypertensive patients depending on age, sex and enalapril (Enap, Dr. Reddy's) effects on these features.

Material and methods. 143 patients with arterial hypertension of 1-2 stages were split in 3 groups: 1st – patients younger than 55 y.o. (17 men, 27 women before menopause); 2nd – patients aged 55-65 y.o. (16 men, 38 women); 3rd – elder than 65 y.o. (11 men, 34 women). Fatal CV risk according to SCORE scale and cumulative risk of acute coronary disease (CAD) events according to PROCAM program was assessed before and after 4 weeks of enalapril therapy (5-30 mg/d). Besides the speed of pulse wave spread (SPWS) was determined by method of volume sphygmography.

Results. Normal SPWS in elastic arteries was observed in women under 55 y.o. SPWS disturbances were detected in elderly patients. Lower blood pressure (BP) levels and better plasma lipid profile was found in women of young and middle age in comparison with these in men of the same age. More than 80% of hypertensive patients have high CV risk, especially in elderly ones. Enam improved SPWS in elastic arteries, reduced BP and cumulative CV risk.

Conclusion. There are gender and age differences between BP levels, SPWS indices, plasma lipid profiles and cumulative CV risks in hypertensive patients. Enalapril improves these characteristics.

Key words: arterial hypertension, sex, age, cardio-vascular risk, SCORE scale, PROCAM program, speed of pulse wave spread, enalapril

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:9-14

Болезни системы кровообращения – главная причина смертности населения страны, а среди них на одном из первых мест стоит артериальная гипертензия (АГ), которая стала истинной эпидемией [8]. В России АГ наблюдается более чем у 40% взрослого населения. Добиться адекватного контроля АГ удастся менее чем у 20% больных [7]. По мнению большинства экспертов, одной из причин сложившейся ситуации является разрыв между передовой медицинской наукой и реальной клинической практикой, отсутствие у терапевтов и кардиологов информации о современных способах лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 13].

Федеральная целевая программа «Профилактика и

лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации в 2002 – 2008 гг.» в числе других направлений предусматривает проведение мониторинга за эпидемиологической ситуацией по АГ с целью оценки эффективности ее лечения, а следовательно, уменьшения смертности от ССЗ. Однако уровень артериального давления (АД) является важнейшим, но далеко не единственным фактором, определяющим тяжесть АГ, ее прогноз и тактику лечения. Большое значение имеет оценка общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР), поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний [11]. Изменения свойств крупных сосудов, в частности скорость распространения

пульсовой волны (СРПВ), могут быть критерием стратификации риска у пациентов с АГ [23].

В настоящее время существует несколько моделей для расчета популяционного риска. Все они базируются на многофакторном анализе риска заболевания в больших популяциях, за которыми проводится длительное наблюдение [21]. В рекомендациях Национальной образовательной программы США по холестерину предлагается оценивать риск развития коронарной смерти или нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на основании результатов Фремингемского исследования. Международное общество по атеросклерозу для подсчета риска рекомендует модель PROCAM. Данная модель основана на результатах эпидемиологического исследования, в котором приняли участие 40000 пациентов. С помощью новых алгоритмов стало возможно распознать доклиническую стадию атеросклероза [16, 17, 19]. В Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике среди нововведений следует отметить систему оценки риска смерти от ССЗ SCORE. Существенное отличие новой системы состоит в том, что показатели риска были рассчитаны не по данным Фремингемского исследования, а на основании данных 12 европейских эпидемиологических исследований. Более того, создано два варианта таблиц – для стран с низким и высоким уровнем фатального риска ССЗ. В будущем на основе модели SCORE предполагается разработка таких шкал для каждой страны в соответствии с демографическими данными [10, 18].

В Ростовской области уровень заболеваемости АГ наиболее высокий (65,93 на тыс. населения при 51,76 в среднем по Южному Федеральному округу). Высокая заболеваемость и смертность от ССЗ диктуют необходимость изучения в Ростовской области региональных особенностей течения АГ, характеризующейся повышенной стрессогенной ситуацией и активными миграционными процессами [3, 4].

Цель работы – изучение особенностей течения гипертонической болезни (ГБ) в зависимости от возраста и пола в Ростовской области, эластических свойств сосудов крупного и среднего калибра, суммарного сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов и оценка возможностей воздействия на выявленные нарушения ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (Энам, Dr.Reddy's).

Материал и методы

Обследовано 143 больных ГБ; из них 44 мужчины и 99 женщин. Возраст пациентов от 29 до 88 лет (в среднем $60,3 \pm 0,8$ лет). Длительность ГБ в наблюдаемой выборке в среднем составляла $10,3 \pm 0,69$ года. При отборе пациентов были определены следующие критерии включения: амбулаторные больные обоего пола в

возрасте старше 18 лет; систолическое АД (САД) >140 мм рт.ст. и/или диастолическое АД (ДАД) >90 мм рт.ст.; больные с нелеченой ГБ или пациенты, которым потребовалось изменение предыдущей антигипертензивной терапии в связи с ее плохой переносимостью или неэффективностью; больные, способные прекратить прием антигипертензивных препаратов на 2 недели ("wash-out" период) и имеющие при этом гипертоническую болезнь I-II степени; наличие информированного согласия больного.

Диагноз ГБ установлен в соответствии с Российскими рекомендациями 2004 г [10]. При 1-м визите проводился сбор анамнестических данных, оценивались ФР, регистрировали пол, возраст, наследственность, индекс массы тела, показатели липидограммы, уровень АД, выясняли наличие сахарного диабета, отмечали статус курения, исследовали жесткость сосудистой стенки (путем определения скорости распространения пульсовой волны) с последующей оценкой фатального риска ССЗ по системе SCORE. При этом риск 0-1 % рассценивался как низкий, 2-5 % - как средний; от 5 до 9 % - как высокий 10-летний риск фатального ССЗ, а при 9% и выше - как очень высокий. Суммарный риск острых эпизодов коронарной болезни сердца (КБС) на ближайшие 10 лет был рассчитан по прогностической программе PROCAM с учетом следующих параметров: возраст, САД, уровень общего холестерина (ОХС) или ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицериды (ТГ), статус курения, наличие сахарного диабета 2-го типа и ИБС, перенесенный ИМ в анамнезе, перенесенный инфаркт миокарда у родственников первой степени родства. Эта шкала более информативна, но значительно реже доступна практикующим врачам. Мы сравнили суммарный риск ССЗ, определяемый с помощью модели PROCAM и системы SCORE.

СРПВ изучали методом объемной сфигмографии. Исследование проводили на компьютерном комплексе для исследования электрической и механической деятельности сердечно-сосудистой системы «Поли-Спектр» (ООО «Нейро-Софт», г. Иваново). СРПВ оценивали в артериях мышечного (См) и эластического типа (Сэ) [м/с] и рассчитывали «активный фактор» мышечного тонуса сосудистой стенки (См/Сэ) [15]. Результаты считались объективными при коэффициенте репрезентативности не менее 0,890 и коэффициенте повторяемости 0,935 [15].

После 1-го визита назначали эналаприл (Энам, Dr.Reddy's) и исследования повторяли через 4 нед. Энам назначали в дозе 5-30 мг/сут. При недостижении целевых цифр АД через месяц терапии к иАПФ добавляли амлодипин или индапамид-ретард в дозах, рекомендуемых для лечения АГ. Выбор второго антигипертензивного препарата проводился в зависимости от клинического состояния пациента.



Рис. 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы «Statistica 6» (Statsoft, США) [2]. За статистически значимые принимались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациенты были разделены на три группы (рис. 1): до 55 лет (17 мужчин и 27 женщин, причем все женщины данной возрастной категории были включены в исследование до наступления менопаузы), 55-65 лет (16 мужчин и 38 женщин), свыше 65 лет (11 мужчин и 34 женщины). Возраст 55 лет, хотя эта граница и не совпадает с критериями по классификации возрастных периодов ВОЗ, выбран не случайно. В среднем, к 50 ± 2 года у женщин наступает менопауза и ориентировочно к 55 годам завершается период перименопаузы.

САД у женщин с наступившей менопаузой было выше ($p < 0,05$), чем у женщин с сохраненной менструальной функцией и у мужчин такой же возрастной категории ($p < 0,05$). У пациентов старше 65 лет уровень САД был достоверно выше, чем у больных в возрасте до 55 лет, зависимости от пола не было. ДАД у женщин до 55 лет было ниже, чем ДАД у мужчин первой возрастной группы ($p < 0,001$). Во второй и третьей возрастных группах ДАД было сопоставимо у мужчин и женщин. Однако у больных старше 65 лет оно было ниже, чем в других возрастных группах, также независимо от пола. Полученные данные, в основном, совпадают с данными литературы о более мягком течении ГБ у женщин с сохраненной менструальной функцией в связи с сохраненной функцией эстрогенов, а также о большей распространенности именно систолической АГ у пациентов пожилого и старческого возраста [5].

При исследовании липидного спектра (табл. 1), выявлены значимые различия между уровнями ОХС, ХС ЛПНП и ТГ у больных ГБ различных групп. В то же время, не установлено различий уровней ОХС и ХС ЛПНП между I и II, II и III группами. Однако с возрастом снижается уровень ХС ЛПВП при увеличении уровня ТГ. Надо отметить, что у пациентов старше 55 лет нами не

Таблица 1. Липидный спектр крови у больных гипертонической болезнью в разных возрастных группах ($M \pm m$)

Показатель, ммоль/л	Возрастные группы					
	I (<55 лет)	p_{1-2}	II (55-65 лет)	p_{1-3}	III (>65 лет)	p_{2-3}
ОХС	$6,03 \pm 0,49$	$>0,05$	$6,52 \pm 0,56$	$<0,05$	$6,94 \pm 0,50$	$>0,05$
ХС ЛПНП	$3,56 \pm 0,52$	$>0,05$	$4,00 \pm 0,49$	$<0,05$	$4,32 \pm 0,40$	$>0,05$
ХС ЛПВП	$1,00 \pm 0,05$	$<0,05$	$0,83 \pm 0,06$	$<0,05$	$0,72 \pm 0,13$	$<0,05$
ТГ	$2,88 \pm 0,09$	$<0,05$	$3,20 \pm 0,17$	$<0,05$	$3,59 \pm 0,07$	$<0,05$

p_{1-2} – достоверность различия между значениями показателей в 1-й и 2-й группах;
 p_{1-3} – то же между значениями показателей в 1-й и в 3-й группах;
 p_{2-3} – то же между значениями показателей во 2-й и в 3-й группах.

Таблица 2. Скорость распространения пульсовой волны у пациентов с АГ в зависимости от пола и возраста

Показатель	Группы					
	Мужчины (n=44)			Женщины (n=99)		
	До 55 лет (n= 17)	55-65 лет (n= 16)	Старше 65 лет (n=11)	До 55 лет в премено- паузе (n= 27)	55-65 лет (n= 38)	Старше 65 лет (n=34)
Возраст, годы	46,6±1,59	60,1±0,95	73,0±1,88	44,6±0,91	57,6±1,11	68,10±1,16
СРПВ по артериям эластического типа, м/с	10,23±0,37	11,64±0,48	13,03±0,32	8,11±0,49	12,03±0,42	12,48±0,72
p	p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05			p ₁₋₂ <0,05; p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ >0,05		
p _{м-ж}	<0,05					
СРПВ по артериям мышечного типа, м/с	8,45±0,38	8,84±0,63	9,17±0,46	8,63±0,72	8,96±0,56	9,28±0,51
p	p ₁₋₂ >0,05, p ₁₋₃ >0,05, p ₂₋₃ >0,05			p ₁₋₂ >0,05, p ₁₋₃ >0,05, p ₂₋₃ >0,05		
p _{м-ж}	>0,05					
«активный фактор» мышечного тонуса сосудистой стенки	0,83±0,05	0,79±0,11	0,74±0,12	0,93±0,12	0,78±0,06	0,81±0,08
p	p ₁₋₂ >0,05, p ₁₋₃ >0,05, p ₂₋₃ >0,05			p ₁₋₂ <0,05, p ₁₋₃ <0,05, p ₂₋₃ >0,05		
p _{м-ж}	<0,05					

p₁₋₂ – достоверность различия между значениями показателей в 1-й и 2-й группах; p₁₋₃ – то же между значениями показателей в 1-й и 3-й группах; p₂₋₃ – то же между значениями показателей во 2-й и 3-й группах; p_{м-ж} - достоверность различия между значениями показателей у мужчин и женщин

было получено достоверных различий в показателях липидограммы в зависимости от пола, поэтому в табл. 1 представлены только возрастные особенности липидного спектра крови обследованных. У женщин в возрасте до 55 лет наблюдались достоверно более низкие цифры ОХС ($5,4 \pm 0,3$ ммоль/л) ХС ЛПНП ($2,8 \pm 0,29$ ммоль/л), чем у мужчин ОХС ($6,5 \pm 0,4$ ммоль/л), ХС ЛПНП ($3,7 \pm 0,5$ ммоль/л).

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что у мужчин старше 60 лет СРПВ Сэ достоверно выше, чем у мужчин молодого и среднего возраста. У женщин молодого и среднего возраста наблю-

даются нормальные значения СРПВ по эластическим сосудам, т. е. более низкие, чем у мужчин тех же возрастных групп. С возрастом у женщин происходит достоверное повышение Сэ. У пациентов старше 60 лет повышение СРПВ в сосудах эластического типа не зависит от пола. СРПВ по сосудам мышечного типа не имела ни возрастных, ни половых различий, хотя в старших возрастных группах наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя.

Таким образом, с возрастом наблюдается увеличение СРПВ по сосудам эластического типа и снижение активного мышечного компонента сосудистой стенки.

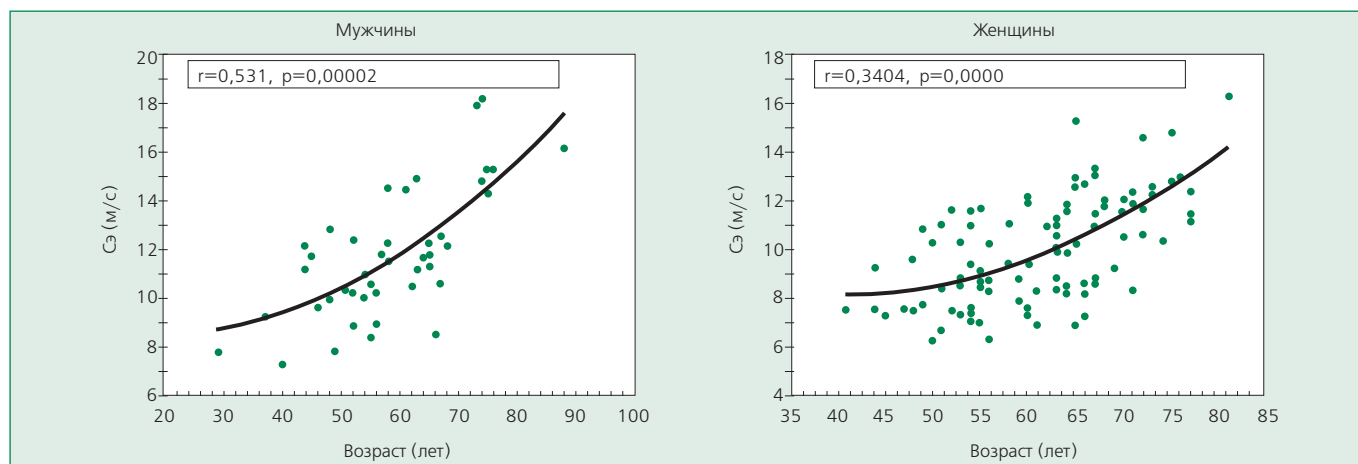


Рис. 2. Связь между СРПВ в артериях эластического типа и возрастом у мужчин и женщин

У мужчин наблюдалась прямая нелинейная связь между возрастом и СРПВ в артериях эластического типа ($r=0,53$; $p<0,001$). Для I возрастной группы коэффициент корреляции $r=0,34$ ($p<0,05$), у мужчин в возрасте от 55 до 65 лет эта связь становится более сильной ($r=0,47$; $p<0,05$), и самая сильная связь отмечена у мужчин старше 65 лет ($r=0,72$; $p<0,05$). У женщин с сохраненной менструальной функцией связь между возрастом и СРПВ очень слабая ($r=0,22$; $p<0,05$). Она становится более тесной у пациенток II возрастной группы ($r=0,38$; $p<0,05$) и у женщин старше 65 лет, когда действие эстрогенов окончательно прекратилось и возраст оказывает прямое влияние на эластичность сосудистой стенки ($r=0,49$, $p<0,05$). В среднем, у женщин коэффициент корреляции между возрастом и СРПВ $r=0,34$ ($p<0,05$), что значительно меньше, чем у мужчин (рис. 2).

Нами применены модели SCORE и PROCAM для оценки суммарного сердечно-сосудистого риска. При использовании модели SCORE в I возрастной группе преобладали пациенты с низким и средним риском фатального ССЗ (56,8%). Во II возрастной группе 53,7% больных ГБ имели высокий риск; 46,3% - средний и очень высокий риск (примерно в равных пропорциях). Интересно, что лишь 4% больных ГБ из всех обследованных пациентов имели низкую степень риска смерти в течение ближайших 10 лет, 14% - средний риск, а 82% - высокую и очень высокую степень риска.

При использовании шкалы PROCAM оказалось, что пациенты в возрасте до 55 лет имеют невысокий риск ишемических событий в течение 10 лет (21,6%). С возрастом риск увеличивался, и у пациентов в возрасте от 55 до 65 лет составил 34,8%, а у пациентов старше 65 лет – 46,3%. Только у 13,3% обследованных риск был менее 20%.

Интересно, что в старшей возрастной группе отмечено и максимальное нарушение СРПВ по сосудам эла-

стического типа. Вероятно, высокий сердечно-сосудистый риск определяется не только величиной АД, но и возрастными структурными нарушениями сосудистой стенки [6, 14].

Через 4 нед. монотерапии препаратом Энам® в средней дозе $23,6\pm 3,1$ мг/сут САД снизилось со $166,4\pm 2,1$ до $146,7\pm 2,3$ мм рт.ст., ДАД – со $101,3\pm 1,8$ до $94,1\pm 1,6$ мм рт.ст. Монотерапия позволила достичь целевых значений АД у 74-х пациентов (51,7% пациентов), остальным больным в дальнейшем потребовалась комбинированная терапия (согласно протоколу исследования).

Переносимость препарата была очень хорошей: ни один из пациентов не прекратил лечения, и только у 6 человек (4,2%) отмечался побочный эффект в виде кашля. Приверженность лечению также была очень высокой (99,7% при оценке по приему препарата).

СРПВ зависит от уровня АД и возрастных структурно-функциональных изменений артериальной стенки. Это простой и воспроизводимый метод оценки жесткости артерий. Повышение показателя жесткости аорты может быть функциональным и возникать вследствие повышенного АД без структурных изменений со стороны артерий. В этом случае происходит нормализация СРПВ на фоне антигипертензивной терапии. При структурных изменениях артерий вследствие АГ показатель жесткости зависит от АД в меньшей степени. Следовательно, в данном случае нормализовать его будет сложнее. Различные классы антигипертензивных препаратов по-разному влияют на жесткость стенки артерий [9, 20]. Судя по СРПВ, жесткость стенок артерий на фоне терапии АГ снижается [1, 22].

Естественно, что применение любого препарата в течение 4 нед может привести только к достижению целевого АД, а нормализация СРПВ произойдет только в том случае, если ее нарушения функциональны и связаны с высокими значениями АД [12]. Мы наблюдали достоверное снижение СРПВ на $1,2\pm 0,4$ м/с через 1

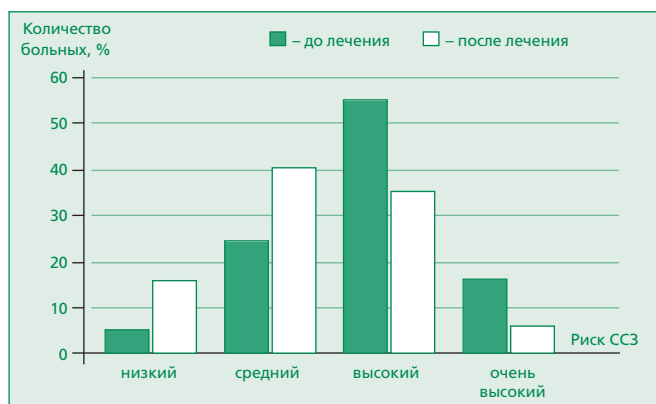


Рис. 3. Изменение сердечно-сосудистого риска (по модели SCORE) у больных ГБ до и после лечения препаратом Энам®

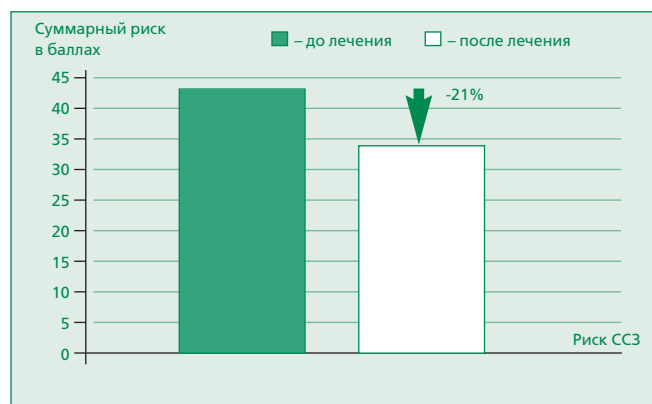


Рис. 4. Изменение сердечно-сосудистого риска (по модели PROCAM) у больных ГБ до и после лечения препаратом Энам®

месяц терапии; наиболее выраженное снижение отмечено у пациентов в возрасте 55-65 лет. Вероятно, у пациентов моложе 55 лет СРПВ по артериям эластического типа изначально была изменена незначительно, а в группе больных старше 75 лет уже имеются структурные изменения, нормализация которых требует многомесячной, а скорее, многолетней терапии.

Снижение АД, а также улучшение эластических свойств сосудистой стенки должно привести к снижению суммарного риска ССЗ, что наблюдалось в нашем исследовании (рис. 3).

Уменьшилось число пациентов с высоким и очень высоким риском фатального ССЗ по шкале SCORE (до начала терапии 55% и 17%, а после 35,7% и 6,3%, соответственно) и увеличилось число пациентов с низким и средним риском (17% и 40,5% после терапии против 4% и 24% до ее начала).

Выявлено снижение риска по шкале PROCAM с 43,4% до 34,3% ($p < 0,05$), а также увеличение числа лиц, имеющих риск менее 20%, с 19 до 47 человек (т.е. у 32,9% обследованных) (рис. 4).

Таким образом, воздействие на такие ФР, как АД, позволяет снизить суммарный сердечно-сосудистый риск.

Можно заключить, что в распоряжении врачей имеется простой инструмент для определения

суммарного риска фатального ССЗ, который может быть использован непосредственно на рабочем месте во время амбулаторного приема – шкала SCORE. Шкала PROCAM имеет большее значение для применения у пациентов с метаболическими нарушениями или сахарным диабетом [9]. С помощью этих шкал пациенту может быть продемонстрирована индивидуальная опасность сочетания имеющихся у него ФР и эффективность адекватной их коррекции.

Выводы

1. У женщин молодого и среднего возраста наблюдаются нормальные значения СРПВ по сосудам эластического типа и См/Сэ (нарушение этих показателей обнаружено в старшей возрастной группе), а также более низкие значения АД и лучшие показатели липидограммы по сравнению с мужчинами.

2. Более чем у 80% пациентов с ГБ риск ССЗ повышен, особенно в старшей возрастной группе.

3. Применение препарата Энам® позволяет снизить как САД, так и ДАД, а также улучшить показатели СРПВ по сосудам эластического типа.

4. Снижение АД с помощью 4-недельной терапии препаратом Энам® позволяет снизить суммарный риск ССЗ на 21% от исходного показателя.

Литература

- Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. М., 2001.
- Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. СПб.: Питер, 2003.
- Глова С.Е., Кательническая Л.И., Хаишева Л.А., и др. Скрининг сердечно-сосудистой патологии и ассоциированных поведенческих факторов риска у жителей г. Ростова-на-Дону. Росс кардиол журн 2006;(3):89-94.
- Кательническая Л.И. Кардиологическая служба ЮФО: проблемы и перспективы развития. Росс кардиол журн-2006;(3):82-8.
- Мартынов А.И., Терновой С.К., Остроумова О.Д. и др. Особенности изменения растяжимости аорты у пожилых больных на фоне длительной терапии различными классами гипотензивных средств. Кардиология. 2002;(5):19-22.
- Недогода С.В., Лопатин Ю.М., Чаляби Т.А. и др. Изменения скорости распространения пульсовой волны при артериальной гипертензии. Южно-Российский мед журн 2002;(3):39-42.
- Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. М., 2003.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Развитие профилактической кардиологии в России. Кардиоваск тер профилактик 2004;(3):11-4.
- Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром. Междунар мед журн 1999;(2):21-4.
- Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваск тер профилактик 2004; прил.:5-16.
- Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, оценка общего сердечно-сосудистого риска. Кардиоваск тер профилактик 2000;4(6):15-24.
- Флоря В.Г., Беленков Ю.Н. Ремоделирование сосудов как патогенетический компонент заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кардиология 1996;(12):72-8.
- Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний у населения России. Кардиоваск тер профилактик 2004;(4):4-11.
- Asmar RG, Benetos A, Chaouche-Teyara K, et al. Comparison of effects of felodipine versus hydrochlorothiazide on arterial diameter and pulse wave velocity in essential hypertension. Am J Cardiol 1993;72:794-8.
- Asmar R., Benetos A., Topouchian J. et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. Hypertension 1995;26(3):485-90.
- Assmann G., Gullen P., Schulte H. The Munster heart study (PROCAM). Eur Heart J 1998;19 Suppl. A:A2-A11.
- Coronary heart disease: reducing the risk. The scientific background for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A worldwide view. International Atherosclerosis Society. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1998;8:205-71.
- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. J Hypertens 2003;21(6):1011-53.
- Franklin S., Khan S. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk of coronary heart-disease? The Framingham Heart Study. Circulation. 1999;100:354-60.
- Kool MJ, Lustermaans FA, Bred JG, et al. Effect of perindopril and amiloride/hydrochlorothiazide on haemodynamics and vessel wall properties of large arteries. J Hypertens 1993;11(suppl. 5):362-3.
- MacMahon S. Blood pressure and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2000;342(Suppl.1):50-2.
- Topouchian J, Brisac AM, Pannier B, et al. Assessment of the acute arterial effects of converting enzyme inhibition in essential hypertension: a double-blind, comparative and crossover study. J Hum Hypertens 1998;12:181-7.
- Safar H., Mourad J.J., Safar M., Blacher J. Aortic pulse wave velocity, an independent marker of cardiovascular risk. Arch Mal Coeur Vaiss. 2002;95(12):1215-8.

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, Г.М. Салахова, М.Р. Плотникова

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме

Р.Г. Оганов, Н.Э. Закирова, А.Н. Закирова, Г.М. Салахова, М.Р. Плотникова
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва
Башкирский государственный медицинский университет Росздрава, Уфа

Цель. Определить роль иммуновоспалительных реакций в развитии острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В исследование включены 93 пациента с ОКС, из них 60 - с нестабильной стенокардией (НС) и 33 - с острым инфарктом миокарда (ОИМ). Группу сравнения составили 83 больных со стабильной стенокардией. Контрольная группа состояла из 25 здоровых лиц. Диагноз ишемическая болезнь сердца (ИБС) верифицировали на основании клинико-инструментальных данных. Для оценки иммуновоспалительных реакций иммуноферментным методом определяли уровни С-реактивного белка (С-РБ), провоспалительных (интерлейкины [ИЛ] - ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухолей [ФНО- α]) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов.

Результаты. При НС и ОИМ выявлены гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и повышенный синтез С-РБ, низкая активность противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10. Минимальные иммунологические сдвиги отмечены при стабильной стенокардии.

Заключение. Дестабилизация ИБС характеризуется активацией иммуновоспалительных реакций, выраженность которых сопряжена с тяжестью ОКС.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, иммуновоспалительные реакции, цитокины.
РФК 2007;5:15-19

Immuno-inflammatory responses in acute coronary syndrome

R.G. Oganov, N.E. Zakirova, A.N. Zakirova, G.M. Salakhova, M.R. Plotnikova
State Research Center of Preventive Medicine, Rosmedtechnology, Moscow
Bashkortostan State Medical University, Roszdrav, Ufa

Aim. To determine the role of immuno-inflammatory responses in the development of acute coronary syndrome (ACS).

Material and methods. 93 patients with acute coronary syndrome (ACS), including 60 patients with unstable angina (UA) and 33 patients with acute myocardial infarction (AMI) were involved in the study. Comparison group included 83 patients with stable angina and control group - 25 healthy persons. The diagnosis of ischemic heart disease (IHD) was verified on the basis of clinical and instrumental data. For assessment of immuno-inflammatory responses levels of C-reactive protein (CRP), pro-inflammatory (interleukins [IL-1 β , IL-6], tumor necrosis factor [TNF- α]) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines we determined by ELISA method.

Results. There were high levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α), high CRP level and low levels of anti-inflammatory IL-4, IL-10 cytokines in UA and AMI patients. Insignificant immunological shifts were found in stable angina patients.

Conclusion. Destabilization in the IHD course is characterized with more active immuno-inflammatory responses. Activity of these reactions is associated with ACS severity.

Key words: acute coronary syndrome, unstable angina, myocardial infarction, immuno-inflammatory reactions, cytokines

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:15-19

Пусковой механизм острого коронарного синдрома (ОКС) – нарушение целостности атеросклеротической бляшки с последующим тромбообразованием. Важную роль в этом процессе играют иммуновоспалительные реакции, способствующие активации макрофагов и разрушению капсулы атеромы [1,2]. Полагают, что воспаление способствует отложению окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сосудистой стенке и играет существенную роль в дестабилизации атеросклеротической бляшки и развитии атеротромботических осложнений [3]. Среди широкого спектра иммунологических маркеров, используемых для оценки активности воспалительного процесса, наиболее изучен С-реактивный белок (С-РБ), относящийся к семейству белков острой фазы воспаления [4,5]. Известно также, что провоспалительные цитокины поддерживают местное воспаление в атеросклеротической

бляшке путем активации клеток эндотелия и индукции экспрессии молекул адгезии и протромботической активности эндотелия [6].

Между тем, имеются лишь отдельные работы по оценке связи иммуновоспалительных реакций с гемодинамическими параметрами у больных с различным клиническим течением ИБС [7,8]. Остается неустановленной роль иммуновоспалительных реакций в прогрессировании ИБС и формировании ОКС.

Цель исследования – определить роль иммуновоспалительных реакций в развитии нестабильной стенокардии (НС) и острого инфаркта миокарда (ОИМ) у больных ИБС.

Материал и методы

В исследование включены 176 мужчин (средний возраст $52,4 \pm 3,8$ лет) с различными формами ИБС. На-

блюдались 93 пациента с ОКС, из них 60 – с НС и 33 человека с ОИМ. Группу сравнения составили 83 больных со стабильной стенокардией II-IV функционального класса. Диагноз ИБС устанавливали на основании клинико-инструментальных данных. Обращали внимание на типичность ангинозного синдрома, специфичность изменений ЭКГ в покое, при суточном мониторировании и при нагрузке на велоэргометре (ВЭМ); регистрировали данные эхокардиографии (ЭХОКГ). Больные с артериальной гипертензией II степени, застойной сердечной недостаточностью, сложными нарушениями ритма сердца, декомпенсированным сахарным диабетом, тяжелыми заболеваниями печени, почек, легких, крови в исследование не включались. Из исследования исключались пациенты с активными воспалительными процессами, онкологическими и иммунопатологическими заболеваниями.

Больные НС по классификации [9] были разделены на 2 группы: 32 человека – с НС I класса и 28 – с НС II-III классов. Критериями включения больных НС в исследование были клинические проявления НС при поступлении в блок интенсивной терапии в форме стенокардии покоя (длительность более 10, но менее 30 мин); стенокардии напряжения (при нагрузке, которая ранее не вызывала стенокардию); учащение приступов в сочетании с преходящими изменениями на ЭКГ в виде депрессии сегмента ST (более 0,1 мВ) и/или инверсии зубца Т в двух и более отведениях без появления новых зубцов Q на ЭКГ.

Диагноз ОИМ установлен у 33-х больных на основании критериев ВОЗ при наличии двух из трех следующих признаков: ангинозные боли > 30 мин и/или подъем сегмента ST > 0,2 мВ в двух грудных отведениях, или подъем сегмента ST > 0,1 мВ в стандартных отведениях, или развитие острой блокады левой ножки пучка Гиса; появление патологических зубцов Q на ЭКГ и/или повышение уровня (МВ – АК) креатинфосфокиназы (КФК) (в 2 раза от нормы), тропонинов Т и I. Базисная терапия при стабильной стенокардии включала антиагреганты, β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; при НС назначались дополнительно антикоагулянты, при ОИМ в 26,6% случаев проведена тромболитическая терапия.

В контрольную группу вошли 25 здоровых мужчин - добровольцев (средний возраст $49,9 \pm 6,2$ лет), у которых проведены ВЭМ (для исключения скрытой коронарной недостаточности), ЭХОКГ (для исключения поражения миокарда), дуплексное сканирование сонных артерий (для исключения атеросклероза некоронарной локализации), исследование липидов крови.

Пациентам со стабильной стенокардией для верификации ИБС и определения толерантности к физиче-

ской нагрузке проведена ВЭМ; для регистрации эпизодов ишемии миокарда осуществлялось суточное мониторирование ЭКГ. Исследование внутрисердечной гемодинамики выполнено с помощью ЭХОКГ с оценкой линейных и объемных показателей, индекса массы миокарда и параметров ремоделирования левого желудочка по методике, рекомендованной Американским обществом эхокардиографистов.

Для характеристики иммуновоспалительных реакций изучали уровень С-РБ, провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ «Microsoft Excel 7.0» и «Statistica for Windows 6.0». Данные представлены в виде $M \pm m$. Корреляционный анализ количественных величин проводили с вычислением коэффициента корреляции Пирсона. Достоверными считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Уровень С-РБ у больных НС как I, так и II-III классов был существенно увеличен по сравнению со здоровыми мужчинами и больными стабильной стенокардией (табл. 1.). При сравнении концентраций С-РБ у больных с различным течением НС наиболее высокие показатели наблюдались при НС II-III классов. Максимальные величины С-РБ зарегистрированы при ОИМ, их значения существенно превышали не только параметры в группах контроля (в 7 раз) и стабильной стенокардии (в 3,8 раза), но и значимо отличались от данных у больных НС как I, так и II-III классов.

Показатели ИЛ-6 у больных НС I и II-III классов были в 1,7 и 2,5 раза больше, чем в контрольной группе. Увеличение уровня ИЛ-6 зарегистрировано при НС II-III классов и превысило аналогичный показатель у больных стабильной и прогрессирующей стенокардией. Чрезвычайно высокий уровень ИЛ-6 обнаружен при ОИМ: его значения были в 3,6 и 2,6 раза выше параметров у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией, а также существенно отличались от показателей НС I и II-III классов. При корреляционном анализе, проведенном у больных НС и ОИМ, установлены ожидаемые тесные взаимосвязи между содержанием ИЛ-6 и уровнем С-РБ ($r = 0,56$; $p < 0,01$). Выявлено значимое увеличение содержания ИЛ-1β у больных НС I и II-III классов по сравнению с контролем (47,5%, в 2,2 раза; $p < 0,01$). При тяжелом течении НС (II-III класс) уровень ИЛ-6 значимо превышал параметры у больных со стабильной стенокардией и НС I класса. Существенный подъем концентрации ИЛ-1β зарегистрирован при ОИМ; его показатели были в 3 и 2,3 раза выше, чем

Таблица 1. Уровни С-реактивного белка, про- и противовоспалительных цитокинов у больных острым коронарным синдромом

Показатель (М±m).	Контроль (n=25)	Стабильная стенокардия (n=83)	Нестабильная стенокардия		Инфаркт миокарда (n=33)
			I класс (n=32)	II-III класс (n=28)	
С-РБ, мг/л	2,2±0,36	4,2±0,52 ^a	6,4±0,72 ^{ab}	9,2±0,84 ^{abd}	16,3±3,16 ^{abc}
ИЛ-1β, пг/мл	35,6±4,14	48,9±4,26 ^a	52,5±3,82 ^a	78,3±8,14 ^{abd}	112,3±11,01 ^{abc}
ИЛ-6, пг/мл	42,5±3,92	58,8±4,02 ^a	72,4±6,36 ^a	108,2±10,23 ^{abd}	154,18±14,22 ^{abc}
ФНО-α, пг/мл	21,2±2,89	33,7±3,88 ^a	52,3±5,07 ^{ab}	84,2±8,33 ^{abd}	109,2±9,22 ^{abc}
ИЛ-4, пг/мл	122,6±11,90	128,2±10,73	96,5±9,17 ^{ab}	62,4±7,05 ^{abd}	50,1±6,36 ^{abc}
ИЛ-10, пг/мл	15,3±0,88	16,0±1,32	11,3±0,95 ^{ab}	7,2±0,64 ^{abd}	6,1±0,58 ^{abc}

Примечание: а - значимость различий с контролем; b - стабильной стенокардией; c - ИС; d- между ИС I и II – III классов (при p<0,05).

у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией, а также значимо отличались от величин у больных ИС I и II-III классов. При корреляционном анализе обнаружены зависимости между уровнем ИЛ-1β и С-РБ ($r=0,38$; $p<0,05$), имелась взаимосвязь между концентрацией ИЛ-1β и уровнем ИЛ-6 ($r=0,44$; $p<0,05$).

Содержание ФНО-α при ИС I и II-III классов было значимо увеличено по сравнению с контролем (в 2,5 и 4,0 раза; $p<0,01$) и стабильной стенокардией (в 1,5 и 2,5 раза; $p<0,01$). Максимальные величины ФНО-α выявлены при ОИМ; его значения были существенно выше, чем у здоровых лиц, больных стабильной стенокардией и ИС как I, так и II-III классов. При корреляционном анализе обнаружены прямые взаимосвязи между параметрами ФНО-α и ИЛ-1β ($r=0,42$; $p<0,05$), выявлены зависимости между показателями ФНО-α и ИЛ-6 ($r=0,39$; $p<0,05$), С-РБ ($r=0,38$; $p<0,05$). Таким образом, ОКС характеризуется гиперпродукцией ФНО-α, которая развивается на фоне повышенного синтеза С-РБ, ИЛ-6 и ИЛ-1β.

При оценке состояния системы противовоспалительных цитокинов при ОКС установлено, что у больных ИС независимо от класса тяжести уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 были существенно снижены по сравнению с таковыми у здоровых лиц и больных стабильной стенокардией. Наиболее низкие показатели противовоспалительных цитокинов обнаружены у больных с тяжелым течением ИС (II-III класс), при этом их значения были существенно меньше данных контроля, стабильной стенокардии и ИС I класса.

Минимальные значения ИЛ-4 и ИЛ-10 (значимо ниже, чем при стабильной и ИС) зарегистрированы при ОИМ.

Таким образом, дестабилизация течения ИБС и развитие ОКС характеризуются активацией иммуновоспалительных реакций с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов и повышением уровня С-РБ, которые развиваются на фоне угнетения активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10.

Снижение уровней противовоспалительных цито-

кинов у больных ОКС, сопровождающееся гиперэкспрессией ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНО-α, ассоциировалось с тяжестью течения ИБС и было наиболее существенным при ИС II-III классов и ОИМ.

Обсуждение

В последние годы большое значение в дестабилизации течения ИБС придается иммуновоспалительным реакциям, при этом существенную роль отводят активации системы цитокинов с индукцией молекул межклеточной адгезии и хемокинов, белков острой фазы воспаления [3, 4]. В ряде исследований установлено повышение концентрации С-РБ у больных ИС по сравнению с пациентами со стабильной стенокардией [10]. Этот факт получил подтверждение и в нашей работе. В работах [11, 12] показано, что гиперпродукция С-РБ при ИС ассоциируется с риском быстрого прогрессирования коронарного атеросклероза (по данным ангиографии). В то же время имеются данные, что увеличение синтеза С-РБ не связано с активацией воспаления, а скорее отражает «гипериммунный» ответ на минимальный провоспалительный стимул [10, 13].

Ранее показано, что некроз сердечной мышцы – мощный стимул для синтеза С-РБ, уровень которого коррелирует с динамикой МВ КФК и распространенностью ОИМ [5]. В нашем исследовании наиболее высокие показатели С-РБ также зарегистрированы при ОИМ. Данные литературы и результаты собственных исследований указывают на несомненную связь между повышением уровня С-РБ и прогрессированием ИБС, тем более что С-РБ обнаружен в атеросклеротической бляшке в аорте [4], интима коронарных артерий и в сердечной мышце при ОИМ [4, 14]. Известен провоспалительный эффект С-РБ, связанный с индукцией экспрессии молекул адгезии: ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина на мембране эндотелиальных клеток (in vitro) [15]. Полагают, что С-РБ может участвовать в образовании «пенистых» клеток за счет усиления захвата ЛПНП макрофагами [4].

Патогенетическое действие С-РБ, по-видимому,

реализуется в сочетании с другими медиаторами воспаления, особенно с ИЛ-6, который является основным индуктором синтеза С-РБ. Известно, что ИЛ-6 играет фундаментальную роль в развитии воспаления, его гиперпродукция имеет большое значение при ряде воспалительных процессов, в том числе атеросклерозе [16]. Продукция ИЛ-6 контролируется ИЛ-1, ИФН- γ и ФНО- α . Нами установлена гиперэкспрессия ИЛ-6 при ОКС, максимальные его величины определены при НС II-III классов и ОИМ. Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые показывают, что осложненное течение НС ассоциируется со значимым повышением уровня ИЛ-6, С-РБ и тропонина Т, причем содержание ИЛ-6 нарастает быстрее, чем показатели тропонина Т и С-РБ [4, 17].

В литературе имеются сведения, что клетки, образующие атерому, способны индуцировать продукцию ФНО- α и ИЛ-1 β , при этом эндотелиоциты, гладкомышечные клетки, макрофаги секретируют ИЛ-1 β , а ФНО- α продуцируется гладкомышечными клетками, макрофагами и Т-лимфоцитами [3, 7, 18]. Нами показано, что течение ОКС с развитием НС и ОИМ сопровождалось гиперпродукцией ИЛ-1 β , которая развивалась на фоне повышенного синтеза С-РБ и ИЛ-6.

ИЛ-1 β и ФНО- α – провоспалительные цитокины с частично перекрещивающейся аддитивной активностью, которые в низких (физиологических) концентрациях играют важную роль в регуляции иммунного ответа и тканевого гомеостаза, а в высоких концентрациях обладают многочисленными системными и локальными эффектами. Многие из этих эффектов могут играть существенную роль в развитии патологии миокарда [19]. В нашей работе установлена гиперэкспрессия ФНО- α у больных ОКС, выявлены его уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6 и С-РБ. Следует полагать, что одновременное определение ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и С-РБ позволит составить более полное представление о тяжести течения и прогнозе у больных ОКС.

Полученные данные, свидетельствующие о повышенной продукции провоспалительных цитокинов, ассоциирующейся с тяжестью течения ОКС, подчеркивают важную роль гиперэкспрессии ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и С-РБ в формировании клинического течения и прогрессировании ИБС. Результаты исследования согласуются с данными экспериментальных работ, указывающих на повышенную экспрессию медиаторов воспаления не только в плазме крови, но и в миокарде при нарушении его функции [4, 20]. В эксперименте установлена способность провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , индуцировать ремоделирование миокарда с прогрессирующим снижением его сократимости [21].

ИЛ-4 и ИЛ-10 относятся к противовоспалительным цитокинам, подавляющим клеточный иммунный ответ

[19, 22]. ИЛ-10 выступает как фактор подавления активности макрофагов, угнетает секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α), уменьшает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1) и стимулирует фибринолиз [23, 24]. Нами установлено, что дестабилизация течения ИБС характеризуется снижением активности противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 на фоне существенного подъема уровней провоспалительных цитокинов и С-РБ. Изменения концентрации про- и противовоспалительных цитокинов коррелировали с тяжестью течения ИБС и были наиболее существенными при НС II-III классов и ИМ.

Согласно теории G. Hansson [6], существует определенный баланс между процессами воспаления и заживления, между про- и противовоспалительными цитокинами, который определяет степень активности атеросклеротической бляшки и может существенно влиять на течение ИБС.

При стабильной стенокардии имеет место некоторая компенсация регуляторных механизмов, поддерживающих равновесие между про- и противовоспалительными цитокинами, поскольку компенсаторное повышение уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывает протективное действие и способно регулировать активность атеросклеротической бляшки, предотвращая индукцию экспрессии провоспалительных цитокинов и, следовательно, замедляя прогрессирование ИБС. В то же время дисбаланс в системе регуляторной цитокиновой сети отчетливо прослеживается при НС и ОИМ.

Неспецифические факторы системы иммунорегуляции, относящиеся к семейству цитокинов, при падении уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 могут приводить к активации потенциально аутореактивных Т-лимфоцитов, индуцирующих избыточную выработку провоспалительных цитокинов, которые выполняют деструктивные функции по отношению к миокарду как органу-мишени и источнику аутоантигенной детерминации [25].

Следовательно, в механизмах активации атеросклеротической бляшки, следствием которой является дестабилизация течения ИБС, большое значение имеют факторы регуляции продукции про- и противовоспалительных цитокинов: дисбаланс в цитокиновой сети приводит к активации иммуновоспалительных реакций.

Заключение

Дестабилизация течения ИБС характеризуется ингибированием активности противовоспалительных цитокинов на фоне гиперэкспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , повышенного синтеза С-РБ. Выраженность иммуновоспалительных реакций ассоциируется с тяжестью течения ОКС. При НС отмечен существенный подъем уровня ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α на фоне снижения содержания противовоспалительных цитокинов.

Максимальные уровни провоспалительных цитокинов и низкие концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 выявлены при ОИМ. Таким образом, важная роль в прогрессирова-

нии ИБС и формировании ОКС принадлежит активации иммуновоспалительных реакций.

Литература

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
2. Rader D.L. Inflammatory markers of coronary risk. *N Engl J Med* 2000;343:1179-82.
3. Fuster V., Ross R., Topol E.J., eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers; 1996.
4. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер арх* 2002;(5): 80-5.
5. Anzai T., Voshikawa T., Shiraki H. et al. C-reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997;96:778-84.
6. Hansson G.K. Cell-mediated immunity in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:301-11.
7. Волков В.И., Серик С.А. Провоспалительные цитокины и растворимая молекула адгезии-1 при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 2002;(9):12-6.
8. Закирова А.Н., Мухаметрахимова А.Р., Закирова Н.Э. Состояние систолической функции левого желудочка и активность провоспалительных цитокинов при остром инфаркте миокарда. *Журнал Сердечная недостаточность* 2005;(4):162-5.
9. Braunwald E., Jones R.H., Mark D.B. et al. Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994;90:613-22.
10. Liuzzo G., Santamaria M., Biasucci LM, et al. Persistent activation of nuclear factor kappa-B signaling pathway in patients with unstable angina and elevated levels of C-reactive protein evidence for a direct proinflammatory effect of azide and lipopolysaccharide-free C-reactive protein on human monocytes via nuclear factor kappa-B activation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:185-94.
11. Ребров А.Л., Воскобой И.В. Роль воспалительных и инфекционных факторов в развитии атеросклероза. *Тер арх* 2004;(1):78-82.
12. Biasucci L.M., Liuzzo G., Grillo R. et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999;99: 855-60.
13. Liuzzo G., Biasucci L.M., Rebuzzi A.G. et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. *Circulation* 1996;94:2373-80.
14. Ridker P.M., Glynn R.J., Hennekens C.H. C-reactive protein adds to the predictive of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-11.
15. Peter K., Nawroth P., Conradt C. et al. Circulating vascular adhesion molecule-1 correlated with the extent of human atherosclerosis in contrast to circulating intercellular adhesion molecule-1, E-selectin and thrombomodulin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:505-12.
16. Papanicolaou D.A., Wilder R.L., Manolagos S.C. Chrousos G.P. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998;128:127-37.
17. Heesch C., Hamm C.W., Bruemmer J., Simoons M.L. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535-42.
18. Barath P., Fischbein M.C., Cao J. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol* 1990;65:297-302.
19. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии. *Иммунология* 1997;(5):7-13.
20. Torre-Amione G., Karadia S., Lee J. et al. Tumor necrosis factor- α and tumor necrosis factor receptors in the failing heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
21. Bozkurt B., Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentration of tumor necrosis factor- α promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998;97:1382-91.
22. Лутай М.И. Разрыв атеросклеротической бляшки и его клинические последствия. Можно ли предотвратить коронарную катастрофу? *Укр кардиол журн* 2002;(5):45-9.
23. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;85:e17-24.
24. Pinderski Oslund LJ, Hedrick CC, Olvera T, et al. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2847-53.
25. Палеев Ф.Н., Сучков С.В., Котова А.А. и др. Фактор некроза опухоли- α и интерферон- α у больных миокардитом. *Кардиология* 2004;(11):34-8.

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, ОСНОВАННОЙ НА НОВОМ СПОСОБЕ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА ПРЕПАРАТОВ, НА РАЗВИТИЕ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

К.И. Пшеничкин

Ростовский государственный университет Росздрава

Влияние антигипертензивной терапии, основанной на новом способе индивидуального подбора препаратов, на развитие гипертрофии миокарда левого желудочка у пожилых больных

К.И. Пшеничкин

Ростовский государственный университет Росздрава

Цель. Изучить эффекты антигипертензивной терапии, назначенной с учетом ее влияния на вариабельность ритма сердца (ВРС), на гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у пожилых больных артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. Исследование проводилось с участием 60 пожилых больных АГ с ГЛЖ, которые были разделены на две группы по 30 человек. Для больных 1-й группы подбор препаратов осуществлялся на основе общепринятых подходов к лечению АГ. Во 2-й группе препараты подбирались с учетом результатов частотного анализа ВРС. Исходно и через 18 мес от начала лечения проводили длительную запись ЭКГ, суточное мониторирование артериального давления (АД) и ЭхоКГ.

Результаты. У большинства больных обеих групп было достигнуто адекватное снижение АД. У пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й группы отмечалось уменьшение отношения мощности низко- и высокочастотных колебаний (LF/HF), снижение доли больных с неблагоприятным значением отношения LF/HF и увеличение числа больных с уменьшением ГЛЖ. Выявлена связь между динамикой ГЛЖ и значением LF/HF.

Заключение. Лечение АГ с использованием предложенной методики позволяет повысить вероятность достижения обратного развития ГЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, вариабельность ритма сердца, гипертрофия миокарда, пожилой возраст, вегетативная нервная система

РФК 2007;5:20-23

Effect of antihypertensive therapy based on new method of individual choice of drugs on left ventricular hypertrophy in elderly patients

K.I. Pshenichkin

Rostov State Medical University of Roszdrav

Aim. To study the effects of antihypertensive therapy based on consideration of individual heart rhythm variability (HRV) on left ventricular hypertrophy (LVH) in hypertensive elderly patients.

Material and methods. 60 hypertensive elderly patients with LVH were included in the study. They were split in two groups (30 people in each one). Patients of the group-I had common antihypertensive therapy. Patients of group-II received medications prescribed with consideration of individual heart rate variability. Holter monitoring with analysis of HRV, 24-hour blood pressure monitoring and ultrasonography were conducted initially and 18 months after treatment beginning.

Results. BP control was reached in the majority of patients of both groups. The patients of group-II in comparison with patients of group-I had reduction of low- high frequency power ratio (LF/HF) and higher rate of LVH reduction. Relationship between LVH dynamics and ratio LF/HF was found.

Conclusion. Arterial hypertension therapy considering individual HRV contributes in LVH reduction in elderly patients.

Key words: arterial hypertension, heart rate variability, left ventricular hypertrophy, the elderly, autonomic nervous system

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:20-23

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), многие вопросы фармакологической коррекции ремоделирования сердца до настоящего времени не нашли своего решения. Течение заболеваний, приводящих к ГЛЖ, у лиц пожилого и старческого возраста имеет свои особенности. К тому же, результаты проведенных исследований весьма неоднозначны [4]. Вопрос о причинах различий при использовании одних и тех же групп препаратов остается открытым.

При наличии согласованных рекомендаций по лечению артериальной гипертонии (АГ) [1] остро стоит вопрос индивидуализации такой терапии. Очень важно, чтобы схема лечения не только обеспечивала снижение артериального давления (АД), но и устраняла бы

факторы риска, влияя на патогенетические механизмы формирования осложнений, в том числе ГЛЖ. Единого представления о возможности фармакологической коррекции ряда патогенетических механизмов развития ГЛЖ, в частности вегетативной дисфункции, до сих пор нет.

Цель настоящего исследования – изучение влияния антигипертензивной терапии, основанной на предложенном способе индивидуального подбора препаратов, на ГЛЖ у пожилых больных.

Материал и методы

Исследование проводилось с участием 60-ти пациентов мужского пола в возрасте 70-89 лет. Критериями включения в исследование были наличие АГ 1-3 сте-

пени по классификации ВОЗ-МОАГ 1999 г., наличие ГЛЖ, верифицированной по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ); добровольное информированное согласие больного на включение в исследование. У отобранных больных имелись следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокардия I-II ФК) – в 85%, дисциркуляторная энцефалопатия I-II ст. – в 88,3%, хроническая обструктивная болезнь легких – в 11,7%, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – в 5% случаев. Все больные были рандомизированы в две группы по 30 человек. Достоверных различий по возрасту, тяжести АГ, частоте сопутствующих заболеваний между основной и контрольной группами выявлено не было.

Всем больным через 6, 12 и 18 мес выполнялись антропометрические измерения, регистрация ЭКГ (1024 комплекса) с частотным анализом variability ритма сердца (BPC) (патент на изобретение РФ № 2275166), ЭхоКГ и суточное мониторирование АД (СМАД).

При расчете массы миокарда ЛЖ по результатам ЭхоКГ в М-режиме следует иметь в виду неизбежные погрешности в измерении толщины межжелудочковой перегородки (МЖП), задней стенки левого желудочка и его конечного диастолического размера, которые составляют от 5 до 10%. Вследствие этих погрешностей рассчитанная масса миокарда ЛЖ при повторных исследованиях может отличаться на 8 – 15% [3]. Исходя из вышеизложенного, изменение значения индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ менее чем на 10% признавалось нами незначимым.

В обеих группах пациенты получали либо эналаприл в дозе 10-20 мг/сут (5-10 мг 2 раза в сутки), либо атенолол в дозе 50-100 мг/сут (25-50 мг 2 раза в сутки), либо кордафлекс-ретард в дозе 40 мг/сут (20 мг 2 раза в сутки), либо гипотиазид в дозе 12,5-25 мг/сут (12,5-25 мг 1 раз в сутки), либо их комбинацию. В обеих группах терапия подбиралась с учетом достижения целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. и имеющих сопутствующих заболеваний. В основной группе дополнительным критерием пригодности препарата для назначения его в качестве базисной антигипертензивной терапии было снижение соотношения мощности низко- и высокочастотных колебаний (LF/HF) более чем на 10% при сохранении или увеличении мощности колебаний в диапазоне HF, определяемых при частотном анализе BPC. Включение больных в исследование и подбор препаратов осуществлялись на фоне длительной предшествующей антигипертензивной терапии, так как минимальный "стаж" АГ у больных составлял 7 лет, средняя анамнестическая длительность АГ – $12,5 \pm 2,5$ лет. Количество больных, получавших различные препараты, указано в табл. 1.

Коррекция терапии проводилась каждые 6 мес. В пе-

Таблица 1. Распределение больных по получаемым препаратам

Препараты	Количество пациентов, n	
	Основная группа	Контрольная группа
Эналаприл	5	5
Атенолол	3	2
Кордафлекс-ретард	4	3
Гипотиазид	2	3
Эналаприл + гипотиазид	7	6
Атенолол + гипотиазид	4	5
Кордафлекс-ретард + гипотиазид	3	4

риод наблюдения у пациентов отмечались следующие осложнения: нарушения ритма и проводимости (5 больных), преходящие нарушения мозгового кровообращения (2 больных), прогрессирование хронической сердечной недостаточности (2 больных), прогрессирование стенокардии (3 больных). Во всех случаях осложнений были достигнуты их компенсация и стабилизация состояния больных. На фоне приема препаратов побочные эффекты были отмечены у 13 пациентов. При приеме эналаприла наблюдался сухой кашель (5 больных); при приеме кордафлекса-ретард – гиперемия кожи лица (3 больных), отеки (1 больной), тахикардия (1 больной); при приеме атенолола – брадикардия (1 больной), усталость (1 человек); при приеме гипотиазида – тошнота (1 человек). Указанные побочные эффекты не требовали отмены препаратов. Достоверных различий в частоте осложнений и побочных эффектов между основной и контрольной группами не выявлено.

В ходе исследования из него выбыли 4 пациента: в контрольной группе – 2 человека (выявление онкологического заболевания, перемена места жительства), в основной группе 2 – человека (травма в дорожно-транспортном происшествии, перемена места жительства). Исследование закончили 56 больных.

Результаты

Исходные показатели у пациентов обеих групп приведены в табл. 2.

В обеих группах исходные средние значения ИММ ЛЖ свидетельствовали о наличии у больных ГЛЖ и достоверно не различались. Не были достоверными и различия в исходных средних значениях систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД и отношения LF/HF.

В табл. 2 приведены также конечные показатели у пациентов обеих групп.

У подавляющего числа пациентов (в основной группе – у 89,3%, в контрольной группе – у 92,9%) было достигнуто целевое АД < 140/90 мм рт. ст. Различия между группами недостоверны.

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей на фоне лечения ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа		Основная группа	
	исходно	после лечения	исходно	после лечения
Систолическое АД, мм рт.ст.	146,7 $\pm$ 3,7	139,0 $\pm$ 3,3	147,9 $\pm$ 2,5	137,8 $\pm$ 2,2
Диастолическое АД, мм рт.ст.	89,7 $\pm$ 2,0	74,5 $\pm$ 2,4	91,2 $\pm$ 1,3	75,9 $\pm$ 1,3
LF/HF	1,90 $\pm$ 0,11	1,88 $\pm$ 0,10	1,94 $\pm$ 0,15	1,58 $\pm$ 0,08
ИММ ЛЖ, г/м ²	170,3 $\pm$ 8,3	184,5 $\pm$ 5,5	177,4 $\pm$ 10,9	168,4 $\pm$ 9,2

У пациентов контрольной группы среднее значение ИММ ЛЖ увеличилось с 170,3 $\pm$ 8,3 до 184,5 $\pm$ 5,5 г/м² (на 8,3%), а у пациентов основной группы снизилось с 177,4 $\pm$ 10,9 до 168,4 $\pm$ 9,2 г/м² (на 5,1%). Из приводимых данных видно, что в результате проводимой терапии динамика ИММ ЛЖ имела в исследуемых группах разнонаправленный характер. У пациентов контрольной группы отмечалась тенденция к увеличению ИММ, тогда как у пациентов основной группы прослеживалась тенденция к снижению ИММ. Данные изменения не достигли пределов достоверности, очевидно, из-за малого размера выборки больных.

Значение отношения LF/HF у пациентов контрольной группы практически не изменилось (исходное – 1,90 $\pm$ 0,11; конечное – 1,88 $\pm$ 0,10), у пациентов основной группы произошло достоверное ($p < 0,05$) уменьшение этого показателя с 1,94 $\pm$ 0,15 до 1,58 $\pm$ 0,08 (на 19%).

Мы сравнили доли пациентов, сопоставимых по характеру динамики ГЛЖ (табл. 3).

Доля больных, у которых масса миокарда в результате проводимой терапии уменьшилась, в основной группе пациентов оказалась на 14,3% больше, чем в контрольной ($p < 0,05$).

Учитывая, что важнейшим фактором формирования ГЛЖ является повышенный тонус симпатической нервной системы, мы сочли важным выяснить, меняются ли показатели вегетативного баланса при длительном приеме препарата и коррелируют ли они со степенью

уменьшения ГЛЖ.

Для ответа на первую часть этого вопроса мы рассчитали доли больных со значением отношения LF/HF $> 2,0$ в обеих группах до и после лечения (табл. 4).

Среди пациентов контрольной группы доля лиц с неблагоприятным соотношением мощности низко- и высокочастотных колебаний за период наблюдений уменьшилась на 3,5%. Различия в значении данного показателя до и после лечения не превышали пределов случайных отклонений. А среди пациентов основной группы доля лиц с преобладанием симпатического тонуса уменьшилась более чем в 2 раза. Различия между двумя группами были достоверными ($p < 0,05$).

Для того, чтобы выяснить, насколько тесно связан повышенный тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы с прогрессированием ГЛЖ, нами был рассчитан коэффициент корреляции между отношениями LF/HF и ИММ ЛЖ после лечения к исходному значению этого показателя (ИММ ЛЖ 2/ИММ ЛЖ 1) у пациентов обеих групп (рис. 1).

У подавляющего большинства лиц пожилого и старческого возраста с высокой симпатической активностью (LF/HF $> 2,0$) наблюдалось увеличение степени ГЛЖ. С другой стороны, у пациентов с сохраненным благоприятным соотношением активности симпатической и парасимпатической нервной системы (LF/HF $< 1,5$) в большинстве случаев наблюдалось либо уменьшение ИММ ЛЖ, либо значительное замедление прогрессирования ГЛЖ.

Таблица 3. Распределение пациентов по характеру динамики ГЛЖ

Степень ГЛЖ	Контрольная группа	Основная группа
Уменьшилась	21,4%	35,7%
Не изменилась или увеличилась	78,6%	64,3%

Таблица 4. Распределение пациентов по отношению LF/HF

Доля пациентов с LF/HF $> 2,0$	Контрольная группа	Основная группа
До лечения	46,4%	50,0%
После лечения	42,9%	21,4%

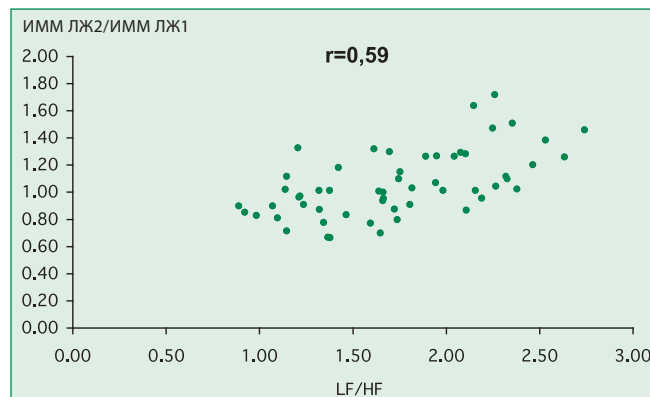


Рисунок 1. Связь между динамикой массы миокарда ЛЖ и отношением LF/HF.
ИММ ЛЖ 2 / ИММ ЛЖ 1

Обсуждение

Анализ полученных результатов показывает, что на фоне адекватного снижения АД у больных обеих групп динамика ИММ ЛЖ в исследуемых группах носит разнонаправленный характер. В контрольной группе имелась тенденция к увеличению, а в основной группе – к снижению ИММ ЛЖ. Эти результаты подтверждаются достоверными различиями в распределении пациентов, сходных по типу динамики ГЛЖ, в обеих группах. В основной группе чаще достигалось обратное развитие ГЛЖ. При этом, на фоне достоверного снижения среднего значения LF/HF произошло значительное уменьшение доли больных с неблагоприятным значением LF/HF (>2). В контрольной группе среднее значение отношения LF/HF практически не изменилось и незначительно снизилась доля больных со значением LF/HF > 2 . С нашей точки зрения, это свидетельствует о ведущей роли повышенной активности симпатической нервной системы в процессе ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов пожилого и старческого возраста.

Изменение соотношения между симпатическим и парасимпатическим тонусом, возникающее вследствие приема антигипертензивного препарата, отражает, по-видимому, способность лекарственного средства воздействовать на ГЛЖ. Именно с данным обстоятельством может быть связана противоречивость результатов многочисленных исследований, посвященных изучению воздействия различных групп антигипертензивных препаратов на гипертрофированный миокард ЛЖ.

Выводы

1. Значительное преобладание симпатических влияний на миокард над парасимпатическими (LF/HF $> 2,0$) у пожилых пациентов с АГ сопряжено с дальнейшим увеличением массы миокарда ЛЖ.

2. При достижении благоприятных значений показателя баланса симпатического и парасимпатического тонуса (LF/HF $< 1,5$) под воздействием медикаментозной терапии в подавляющем большинстве случаев наблюдается уменьшение массы миокарда ЛЖ либо отсутствие прогрессирования ГЛЖ.

3. Антигипертензивная терапия, основанная на предложенном способе подбора препаратов, позволяет не только индивидуализировать лечение с учетом влияния препарата на важный предиктор сердечно-сосудистого риска, но и повысить вероятность обратного развития ГЛЖ у пожилых больных.

Литература

1. Кобалава Ж.Д. Международные стандарты по артериальной гипертензии: согласованные и несогласованные позиции. Кардиология 1999;39(11):78-91.
2. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2004;(приложение): 1–20.
3. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и возможность обратного развития под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиология 1998;38(5):80-5.
4. Шляхто Е.В., Конради А.О. Зачем и как лечить гипертрофию левого желудочка? Артериальная гипертензия 2002;8(2):41-4.

ВЛИЯНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА МЕТОПРОЛОЛА НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

И.В. Вологодина

Кафедра терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования

Влияние бета-адреноблокатора метопролола на качество жизни пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью

И.В. Вологодина

Кафедра терапии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Цель. Оценить влияние ретардированной формы кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола тартрата на качество жизни пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), осложнившей течение ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В исследование включено 78 пациентов с ХСН III функционального класса (NYHA), осложнившей течение ИБС. Средний возраст пациентов составил $81,6 \pm 0,25$ года. Все больные имели клинические признаки депрессивных расстройств легкой и средней степени. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 сопоставимые по полу и возрасту группы. Рандомизация проводилась методом закрытых конвертов с учетом критериев включения и исключения. Пациентам 1-й группы ($n=43$) дополнительно к стандартной терапии назначали метопролола тартрат (Эгилек Ретард) в дозе 50-100 мг/сутки. Пациенты 2-й группы ($n=35$) получали только стандартную терапию. До начала и через 1 и 3 мес лечения регистрировали сумму баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС), проводили тест с 6-минутной ходьбой, определяли фракцию выброса левого желудочка ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, оценивали психический статус по тесту СМОЛ, Бека, шкале Гамильтона, шкале Спилбергера-Ханина, качество жизни по Миннесотскому вопроснику (MLHFQ) и SF-36.

Результаты. У 31 (76,7%) пациента 1-ой группы и 23 (65,7%) пациентов 2-ой группы отмечали снижение функционального класса ХСН до второго. Переносимость препарата Эгилек Ретард была хорошей, случаев отмены не было. Через 3 мес лечения уменьшение тяжести клинического состояния по ШОКС было значительней в 1-ой группе по сравнению со 2-ой (29,5% против 11,5%, $p<0,001$). В 1-ой группе повышение толерантности к физическим нагрузкам оказалось больше чем во второй (34% и 17% соответственно, $p<0,001$). Наблюдалось значимое снижение тяжести депрессии по тесту СМОЛ и шкале Гамильтона, более выраженное в 1-ой группе. По результатам MLHFQ и SF-36 (шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, социального функционирования) после 3 мес лечения в 1-ой группе улучшение качества жизни было значимо выше, чем во второй.

Заключение. Метопролол тартрат пролонгированного действия улучшает соматическое и психическое состояние и повышает качество жизни у пациентов старческого возраста с ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, старческий возраст, β -адреноблокаторы

РФК 2007;5:24-30

Effects of beta-blocker metoprolol on quality of life in elderly patients with chronic heart failure

I.V. Vologdina

Chair of Therapy and Clinical Pharmacology, St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

Aim. To study effect of cardioselective β -adrenoblocker metoprolol tartrate (in retarded formulation) on quality of life in elderly patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic etiology.

Material and methods. 78 patients with CHF class III (NYHA) were involved in the study. Patients were $81,6 \pm 0,25$ y.o. in average. All patients had clinical signs of mild-to-moderate depressive disorders. Patients were split on 2 groups comparable in sex and age. Patients of the 1st group ($n=43$) received metoprolol tartrate (Egilok Retard), 50-100 mg/d additionally to standard therapy. Patients of the 2nd group ($n=35$) received only standard therapy. The somatic status was assessed before and after 1 and 3 months of therapy by clinical condition evaluated scale (CCES), 6-minute walking test, left ventricular ejection fraction (Echocardiography) as well as mental status by special tests (SMSP, BDI, Hamilton scale, C.D.Spilberger-Y.L.Hanin scale) and qualities of life (MLHFQ, SF-36).

Results. Reduction of CHF class from III to II was observed in 31 (76,7%) patients of the 1st group and in 23 (65,7%) patients of the 2nd group. Tolerability of Egilok Retard was good and there were not cessations because of side effects. In 3 months of therapy severity of the somatic status according to CCES reduced more significantly in the 1st group in comparison with the 2nd group (29,5 % vs 11,5 %, $p<0,001$). The exercise tolerance increased higher in the 1st group comparing with the 2nd one (34 % vs 17 %, respectively, $p<0,001$). The severity of depression reduced (according to SMSP, Hamilton scale) more significantly in the 1st group in comparison with this in the 2nd one. Quality of life also improved more significantly in the 1st group according to MLHFQ and SF-36 (physical functions, role physical functions, social function scales) at the end of therapy.

Conclusion. Metoprolol tartrate (in retarded formulation) improves somatic and mental status as well as quality of life in elderly patients with CHF.

Keywords: chronic heart failure, the elderly, β -adrenoblockers

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:24-30

Использование β -адреноблокаторов в сочетании с ингибиторами АПФ предусмотрено современными рекомендациями по лечению ХСН [1]. β -адреноблокаторы оказывают отрицательное инотропное и хронотропное действие, обеспечивая более экономную работу сердца, уменьшают сократительный асинхронизм миокарда, защищают кардиомиоциты от токсического влияния катехоламинов, положительно влияют на ак-

тивность цитокинов, обладают антиаритмическим эффектом, предупреждают развитие апоптоза.

Применение β -адреноблокаторов при лечении ХСН способствует достижению следующих целей: увеличению продолжительности жизни за счет снижения риска внезапной смерти; максимально возможной модуляции нейрогуморальных систем; предотвращению сердечно-сосудистого ремоделирования и обратному его

развитию; снижению темпов декомпенсации сердечно-сосудистых и других заболеваний.

В настоящее время в популяции увеличивается доля лиц в возрасте 80 лет и старше. ХСН является частым и тяжелым осложнением ИБС у больных пожилого и старческого возраста. При старении происходят значительные изменения практически во всех звеньях адренергической регуляции: повышается чувствительность к катехоламинам, уменьшается синтез норадреналина и его обратный захват терминалями, снижается концентрация адренергических медиаторов в миокарде. Ослабление обратного захвата катехоламинов может приводить к более длительной их циркуляции, что способствует удлинению адренергических реакций. У больных пожилого и старческого возраста не только уменьшается количество адренергических рецепторов, но и значительно снижается их чувствительность к действию катехоламинов. Описанные изменения ограничивают адаптационные возможности организма при старении и способствуют развитию и прогрессированию ХСН.

В условиях полиморбидности, характерной для больных пожилого и старческого возраста, предпочтение следует отдавать кардиоселективным β -адреноблокаторам, которые вызывают меньше побочных эффектов. Доказательства эффективности метопролола тартрата в снижении уровня смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском были получены в исследованиях MAPHY, GMT, MIAMI [2 – 5]. В исследовании MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy) у 383-х пациентов с фракцией выброса (ФВ) не более 20% (III-IV степень сердечной недостаточности), получавших метопролола тартрат, отмечено снижение летальности на 34% ($p=0,058$) и числа госпитализаций, улучшилось качество жизни по сравнению с плацебо [6]. В Гетеборгском исследовании (Goteborg Metoprolol Trial) [3,4] было показано снижение смертности после инфаркта миокарда под влиянием метопролола тартрата, особенно у больных с выраженной сердечной недостаточностью (на 50%, $p=0,0099$). Результаты ряда отечественных исследований показали безопасность и эффективность использования метопролола тартрата в лечении ХСН [7,8]. Применение метопролола тартрата приводит к значимому улучшению клинического состояния больных ХСН; препарат хорошо переносится больными [9]. В настоящее время для лечения пациентов с ХСН рекомендован метопролола сукцинат CR/XL, который продемонстрировал свою эффективность в крупном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании MERIT-HF [10]. В сравнении с метопролола тартратом короткого действия метопролола сукцинат CR/XL при однократном приеме характеризуется равномерной в течение суток концентрацией в плазме. Метопролола сукцинат в отличие от тартрата вса-

сывается медленнее, что позволяет назначать его 1 раз в день. Основным недостатком обычного метопролола тартрата является относительно короткий период полувыведения. Увеличение длительности действия препарата за счет ретардных технологий способно привести к дополнительному улучшению результатов лечения. Преимущества пролонгированных форм препаратов метопролола связаны как с особенностями фармакокинетического профиля, так и с более стабильным адреноблокирующим эффектом. В нативном состоянии соль метопролола влияет на скорость всасывания и определяет фармакокинетические характеристики препарата, а использование ретардных технологий с длительным высвобождением лекарственного вещества (Эгилек Ретард) позволяет модифицировать фармакокинетический профиль метопролола тартрата и нивелировать роль соли [11] и повысить эффективность медикаментозного лечения.

Цель исследования.

Изучение влияния кардиоселективного β -адреноблокатора метопролола тартрата (Эгилек ретард) на качество жизни больных старческого возраста, страдающих ХСН IIIФК (NYHA), осложнившей течение ИБС.

Материал и методы

Из госпитализированных в кардиологическое отделение многопрофильного стационара было отобрано 86 пациентов, которые были разделены на 2 группы. Рандомизация проводилась методом закрытых конвертов с учетом критериев включения и исключения. Критерии включения: возраст старше 75 лет, тяжесть ХСН, соответствующая III функциональному классу (NYHA), наличие клинических признаков тревожно-депрессивных расстройств легкой и средней тяжести, выявляемых в результате клинической беседы. Критерии исключения: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда или инсульт в предшествующие 2 месяца, неконтролируемая артериальная гипертензия, прием β -адреноблокаторов на догоспитальном этапе, наличие противопоказаний к назначению β -адреноблокаторов, серьезные изменения в лечении ХСН (например, присоединение нового препарата) в последние 2 нед, исходное систолическое АД менее 100 мм рт. ст и ЧСС менее 60 уд/мин, тяжелая сопутствующая соматическая патология.

Перед началом исследования в течение 7 дней добивались возможной стабилизации состояния больных с помощью применения стандартной схемы лечения, включающей ингибиторы АПФ или антагонисты рецепторов ангиотензина II, диуретики, верошпирон и, по показаниям, нитраты. Такая базовая терапия не менялась на протяжении исследования. Пациентам 1-й группы дополнительно к базовой терапии после стаби-

лизации клинического состояния назначали Эгилок Ретард в начальной дозе 12,5 мг 1 раз в сутки. После оценки эффекта первой дозы проводилось ступенчатое титрование дозы препарата каждые 10-14 дней от 25 до 100 мг/сут. Целевой дозы 100 мг/сут достигло 84% больных. На подготовительном этапе из 2-й группы исключено 8 пациентов (2 мужчин и 6 женщин) в связи с необходимостью назначения β -адреноблокаторов по поводу жизнеугрожающих аритмий. В исследование включено 78 пациентов с ХСН III ФК (NYHA), осложнившейся течением ИБС (41 мужчина и 37 женщин). Первую группу составили 23 мужчины (средний возраст $81,9 \pm 2,4$ г.) и 20 женщин (средний возраст $81,9 \pm 0,34$ г.). Во 2-ю группу вошли 18 мужчин (средний возраст $80,9 \pm 2,1$ г.) и 17 женщин (средний возраст $81,3 \pm 0,37$ г.). Давность ИБС у пациентов 1-й группы составила $18,4 \pm 0,5$ г., у пациентов 2-й группы – $19,3 \pm 0,6$ лет ($p > 0,05$). Длительность ХСН у пациентов 1-й группы составила $5,2 \pm 0,6$ года, у пациентов 2-й (группы – АК) – $6,1 \pm 0,9$ лет ($p > 0,05$). Все пациенты в течение многих лет страдали умеренной артериальной гипертензией; 83,7% пациентов 1-й группы и 82,8% 2-й в прошлом перенесли острый инфаркт миокарда; 44% пациентов 1-й группы и 42,5% 2-й были госпитализированы за год впервые, остальные – повторно, при этом 18,6% больных 1-й группы и 17,1% 2-й были госпитализированы 3 раза и более.

Тяжесть клинических проявлений болезни оценивали по шкале ШОКС [12]. Всем больным была выполнена ЭхоКГ (GE Logic 400, USA); о толерантности к физической нагрузке судили по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Психический статус оценивался при помощи многостороннего исследования личности – СМОЛ (Сокращенный Многофакторный Опросник для исследования Личности), теста Бека, шкалы Гамильтона и шкалы Спилбергера – Ханина. Всем больным проводилась оценка качества жизни с помощью SF-36 Health Status Survey и Миннесотского опросника. Исследование проводилось при поступлении и через 1 и 3 мес от начала лечения. Полученные данные обрабатывали с помощью пакета программ STATISTICA for Windows (версия 5.11). Сравнение качественных параметров проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 (при необходимости – с поправкой Йетса), критерия Фишера. Сравнение количественных показателей проводили с использованием критериев Манна-Уитни, медианного χ^2 , Крускала-Уоллеса и ANOVA. Сопоставление показателей в динамике выполнялось с помощью критерия знаков и критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

За 3 мес наблюдения клиническое состояние больных в обеих группах существенно улучшилось. Выбыв-

ших пациентов за период исследования не было. У 31-го (76,7%) пациента 1-й группы и 23-х (65,7%) 2-й отмечалось снижение функционального класса ХСН до второго. Переносимость препарата Эгилок Ретард была хорошей, случаев отмены не было. Выполнение правил назначения β -адреноблокаторов (стабильное состояние гемодинамики, низкая стартовая доза и медленное титрование в процессе терапии) позволило избежать первого этапа ухудшения. У 2-х пациентов на

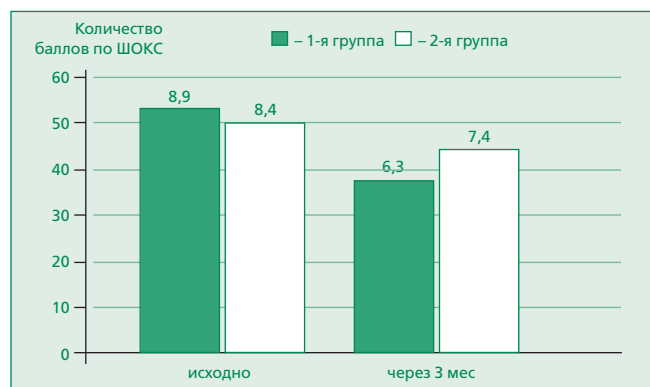


Рисунок 1. Динамика клинического состояния по ШОКС на фоне лечения

начальных этапах лечения отмечались кратковременные эпизоды головокружения, которые могли быть связаны с сопутствующей цереброваскулярной патологией и не требовали отмены препарата.

Исходно (рис. 1) значимого различия между группами по количеству баллов шкалы ШОКС не отмечалось. Количество баллов исходно соответствовало III ФК ХСН. Через 3 мес от начала лечения в обеих группах отмечалось существенное снижение количества баллов по сравнению с исходным до $6,28 \pm 0,16$ ($p < 0,001$) в 1-й группе и $7,43 \pm 0,14$ ($p < 0,01$) во 2-й, что свидетельствовало о значительном улучшении клинического состояния. В 1-й группе по сравнению со 2-й снижение количества баллов было более выраженным: 29,5% против 11,5% ($p < 0,001$). Проходимая за 6 минут дистанция до лечения в обеих группах была одинаковой ($125,3 \pm 3,2$ м и $126,9 \pm 2,7$ м) ($p > 0,05$). Через 3 мес от начала лечения в 1-й группе ее прирост по сравнению с исходным уровнем составил $68,8 \pm 3,4$ м, ($p < 0,001$), тогда как во 2-й – только $25,9 \pm 2,8$ м ($p < 0,05$). Выявлено значимое различие ($p < 0,001$) прироста проходимой дистанции между группами: на 34% в 1-й группе против 17% во 2-й (рис. 2). По результатам ЭхоКГ, ФВ ЛЖ была снижена у больных обеих групп и составила менее 36%. Значимого изменения ФВ ЛЖ после проведенного лечения не произошло. Группы по количеству баллов СМОЛ исходно не различались ($p > 0,05$). Через 3 мес по шкале депрессии в 1-й группе выявлено снижение на 27,8% ($p < 0,001$), во 2-й – на 16,6% ($p < 0,05$); различия между группа-

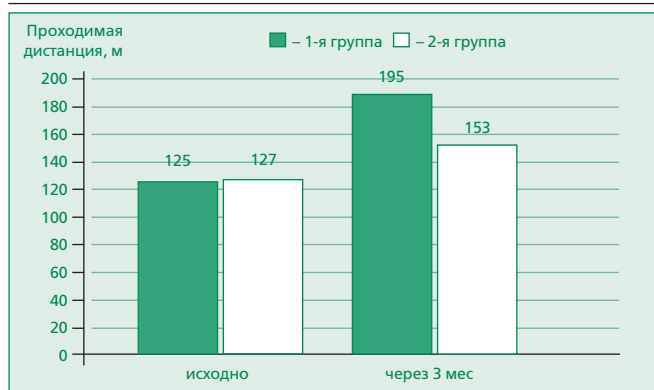


Рисунок 2. Динамика проходимой дистанции (тест с 6-минутной ходьбой) до и после лечения

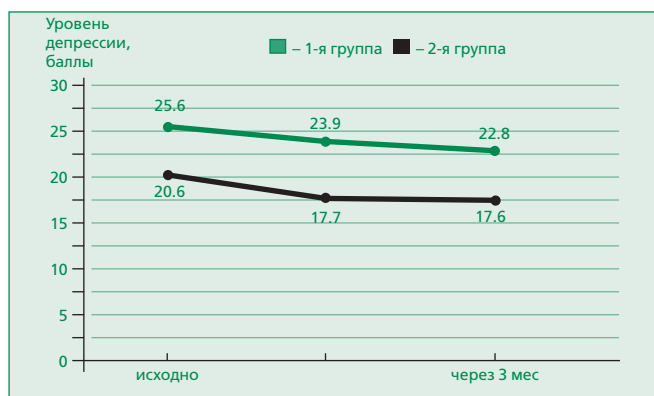


Рисунок 3. Динамика выраженности депрессивных расстройств по тесту Бека

ми оказались существенными ($p < 0,001$). По тесту Бека (рис. 3), исходно в обеих группах выявлена минимальная тяжесть депрессии (в 1-й группе – $20,6 \pm 1,47$, во 2-й – $25,6 \pm 2,01$ баллов). Через 3 мес. снижение количества баллов (на 18,6% и на 14,5%) оказалось незначительным ($p > 0,05$). По шкале Гамильтона (рис. 4), исходно средняя тяжесть депрессии в 1-й группе составила $23,8 \pm 1,2$ баллов, во 2-й – $22,6 \pm 1,8$ баллов. Значимого различия между группами не было ($p > 0,05$). Через 3 мес. в 1-й группе отмечалось снижение уровня депрессии до легкой степени: количество баллов снизилось на 34% и составило

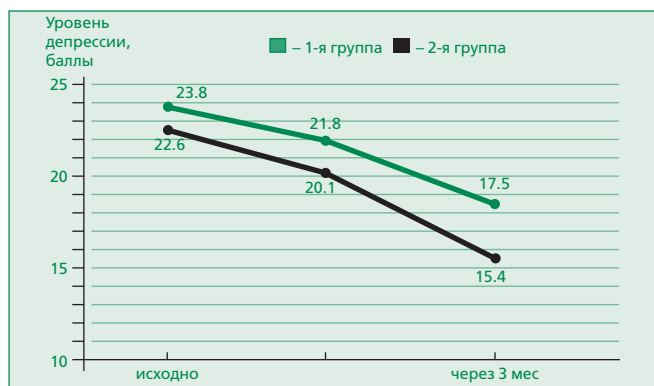


Рисунок 4. Динамика выраженности депрессивных расстройств по шкале депрессии Гамильтона

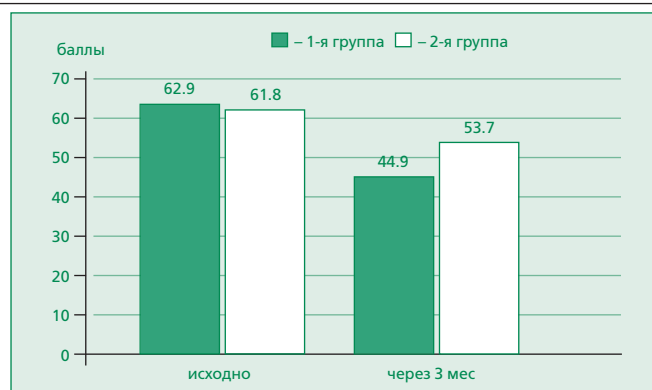


Рисунок 5. Динамика количества баллов по Миннесотскому опроснику качества жизни (MLHFQ)

$15,4 \pm 0,53$ ($p < 0,01$). Во 2-й группе также наблюдалось снижение до легкой степени (на 22,6%): количество баллов составило $17,5 \pm 0,71$ ($p < 0,05$). Группы различались по количеству набранных баллов ($p = 0,032$). У больных обеих групп выявлена высокая личностная и умеренная реактивная тревожность по шкале Спилбергера – Ханина. Достоверных различий по сравнению с исходным уровнем после лечения не произошло: через 3 мес. в 1-й группе отмечалось снижение реактивной тревожности на 13%, личностной тревожности – на 16,1%; во 2-й группе снижение реактивной тревожности составило 5%, личностной тревожности – 12,8%. По результатам MLHFQ (рис. 5), в обеих группах получено высокое количество баллов, свидетельствующее о низком качестве жизни ($62,9 \pm 0,9$ и $61,8 \pm 1,0$ в 1-й и 2-й группе, соответственно) ($p > 0,05$). После лечения отмечена положительная динамика: количество баллов составило в 1-й группе $44,9 \pm 1,3$ ($p < 0,001$), во 2-й группе $53,7 \pm 1,1$ ($p < 0,001$). Уменьшение количества баллов, свидетельствующее о повышении качества жизни, в 1-й группе было значимо выше, чем во 2-й (28,3% против 12,7%; $p < 0,001$). По результатам опросника SF-36 (рис. 6 и 7), в обеих группах установлено снижение количества баллов по всем шкалам по сравнению с показателями качества жизни населения Санкт-Петербурга сопоставимого возраста [13]. Наиболее выраженные изменения выявлены по шкалам физического функционирования и ролевого физического функционирования. По шкале физического функционирования после лечения в 1-й группе отмечалось увеличение количества баллов с $20,8 \pm 0,74$ до $31,6 \pm 0,78$ ($p < 0,001$); во 2-й – с $20,4 \pm 0,83$ до $22,9 \pm 0,92$ баллов ($p < 0,01$). Выявлены достоверные различия между группами ($p < 0,001$). По шкале ролевого физического функционирования, в 1-й группе отмечалось увеличение количества баллов от 0 до $19,8 \pm 2,43$ ($p < 0,001$), во 2-й группе – от 0 всего до $3,6 \pm 1,5$ ($p > 0,05$). Различия между группами статистически значимы ($p < 0,001$). Таким образом, в обеих группах отмечалось



Рисунок 6. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов 1-й группы

ФФ – физическое функционирование, РФФ – ролевое физическое функционирование, Б – боль, Ж – жизнеспособность, СФ – социальное функционирование, ОЗ – общее состояние здоровья, РЭФ – ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ – психическое здоровье

увеличение количества баллов после лечения, что свидетельствует об улучшении качества жизни больных. По шкале социального функционирования также отмечалась положительная динамика в обеих группах; более выраженные изменения наблюдались в 1-й группе: увеличение количества баллов на 31,4% (с $35,5 \pm 1,5$ до $51,8 \pm 2,5$; $p < 0,001$). Во 2-й группе количество баллов увеличилось на 21,2% (с $30,8 \pm 3,1$ до $39,1 \pm 2,7$; $p < 0,001$). Через 3 мес. выявлена значимая разница между группами ($p < 0,001$).

Обсуждение полученных результатов

В настоящее время β -адреноблокаторы наряду с ИАПФ относятся к основным средствам лечения ХСН. По меньшей мере, два типа β -адреноблокаторов – β_1 -кардиоселективные: бисопролол и метопролола сукцинат с замедленным высвобождением препарата и неселективный β_1 - и β_2 -блокатор с дополнительными свойствами 1-блокатора карведилол – доказали эффективность и безопасность, способность улучшать прогноз больных ХСН [14]. Тем не менее, врачи практического звена по-прежнему опасаются назначать β -адреноблокаторы пациентам пожилого возраста с ХСН. В литературе высказывается мнение о необходимости уточнения возможности применения β -адреноблокато-

ров у пожилых пациентов при ХСН [15] из-за опасений побочных эффектов [16]. В настоящее время метопролол является одним из наиболее изученных селективных β -адреноблокаторов [17]. В крупных многоцентровых исследованиях была показана безопасность и эффективность метопролола тартрата у пациентов пожилого и старческого возраста с умеренной артериальной гипертензией [18,19]. М. Kukin и соавт. [21] и J. Sanderson и соавт. [22] доказали не только влияние метопролола тартрата короткого действия на клинические и гемодинамические показатели у больных ХСН II-IV ФК, но и отсутствие достоверных различий по эффективности и частоте побочных эффектов по сравнению с метопрололом CR/XL и карведилолом. Н.А. Козилова и соавт. [20] нашли, что метопролол короткого действия у больных ИБС, осложненной умеренной ХСН, за 6 мес. эффективно устранял клинические симптомы, увеличивал толерантность к физической нагрузке, благоприятно влиял на систолическую функцию миокарда левого желудочка, улучшал качество жизни пациентов. В исследовании COMET продемонстрировано преимущество карведилола над метопролола тартратом короткого действия. Риск смерти у больных, принимавших карведилол, был на 17% меньшим, чем у пациентов, принимавших метопролол. Целевые

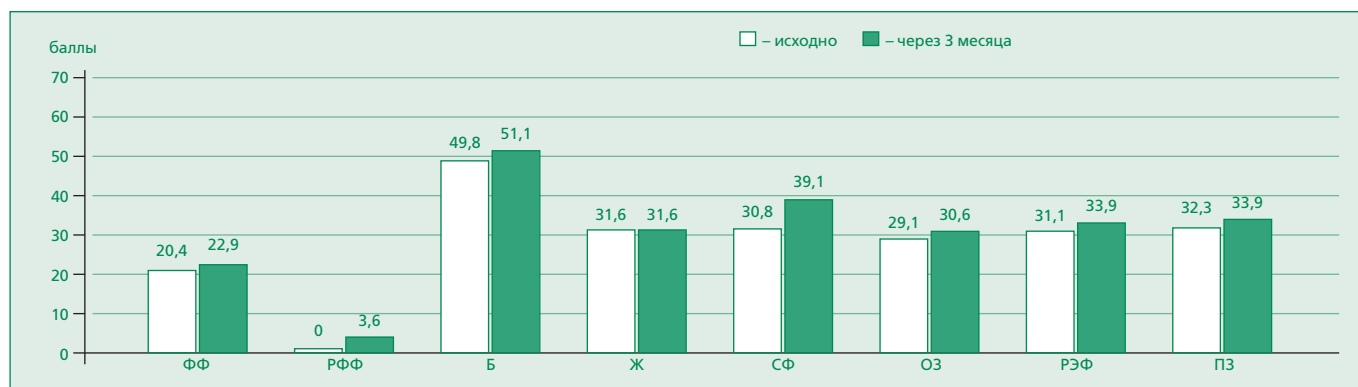


Рисунок 7. Показатели качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов 2-й группы. Обозначения те же, что и на рис. 6

дозы препаратов были выбраны таким образом, чтобы обеспечить одинаковую степень воздействия на β -адренорецепторы [23]. В то же время, на отдельных этапах наблюдения карведилол по сравнению с метопрололом в большей степени снижал ЧСС и АД. Это может указывать на то, что выбранные дозы препаратов не обеспечивали запланированную одинаковую степень β -блокады [24]. Учитывая различную продолжительность периода полувыведения препарата и кратность приема (двукратного приема препарата не было ни в одном из контролируемых исследований), можно предположить, что в группе метопролола тартрата не была достигнута блокада β -рецепторов, эквивалентная β -блокаде в группе карведилола [25].

В настоящем исследовании использована новая форма метопролола тартрата – Эгилок Ретард с замедленным высвобождением метопролола и стабильной концентрацией препарата в плазме в течение суток, что позволяет сократить кратность приема до 1 раза в день. Следует отметить хорошую переносимость препарата. Побочных реакций, требовавших прекращения лечения, на фоне проводимой терапии не отмечено.

Рациональное лечение пациентов пожилого и старческого возраста требует интегративного подхода к пациенту с учетом соматического, социального и психического статуса. У пациентов 1-й группы, получавших Эгилок Ретард, клинические показатели (средний балл по шкале ШОКС и ФК ХСН) улучшились по сравнению с исходными данными и группой сравнения. По результатам теста с 6-минутной ходьбой исходно в обеих группах отмечалось уменьшение проходимой дистанции на 25-27% по сравнению с общепринятыми для данного функционального класса нормативами [14], что, вероятно, можно связать с сопутствующей патологией опорно-двигательного аппарата. На фоне приема Эгилока Ретарда отмечался прирост пройденной дистанции по сравнению с исходным уровнем и со 2-й группой. Достоверного изменения ФВ ЛЖ через 3 мес. от начала лечения в обеих группах не произошло, что, по-видимому, связано с относительно небольшим сроком наблюдения.

Данные о высокой депрессогенной активности β -адреноблокаторов неоднократно публиковались на протяжении последних 20 лет. Однако в большинстве таких публикаций представлены материалы неконтролируемых исследований на ограниченном числе случаев, а иногда и отдельные наблюдения. Об истинной частоте такого побочного депрессивного эффекта β -адреноблокаторов дает представление мета-анализ, в который включили 15 крупных исследований, отвечавших строгим методическим требованиям и охватывающих более 35 тыс. больных. Оказалось, что назначение β -адреноблокаторов достоверно не влияло на ежегодный риск появления симптомов депрессии [26]. В на-

стоящем исследовании в обеих группах больных на фоне проводимой терапии отмечалось достоверное уменьшение уровня депрессии по тесту СМОЛ и шкале Гамильтона; более выраженная положительная динамика была достигнута в группе пациентов, получавших Эгилок Ретард. По тесту Бека, достоверного отличия от исходного уровня не выявлено в обеих группах. Полученные данные свидетельствуют о необходимости использования шкал объективной оценки для более точной диагностики уровня депрессии.

Через 3 мес. приема Эгилока Ретарда отмечалось уменьшение количества баллов по Миннесотскому опроснику, свидетельствовавшее о повышении у пациентов самооценки своего состояния и восприятия своих возможностей в реальной жизни. Результаты использования опросника SF-36 свидетельствуют о том, что ограничение физической активности вносит наиболее существенный вклад в снижение качества жизни у больных старческого возраста с ХСН, что подтверждается данными других исследований [27].

В геронтологической практике необходимо учитывать специфику пациента, его личностные и возрастные особенности, стремиться помочь ему в поддержании и, если возможно, развитии сохранившиеся способности к самостоятельной жизнедеятельности. Улучшение качества жизни у таких больных имеет не меньшее значение, чем увеличение продолжительности жизни, а в ряде случаев является приоритетным [28]. Эгилок Ретард увеличивает толерантность к физическим нагрузкам, и его прием сопровождается ростом удовлетворенности больных своей способностью к физическому и социальному функционированию.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют об улучшении клинического состояния у всех больных ХСН старческого возраста при режиме постоянной поддерживающей терапии, однако дополнительный прием β -адреноблокаторов позволяет достичь большего эффекта. Улучшение соматического статуса на фоне терапии Эгилоком Ретард может привести к уменьшению выраженности депрессивных расстройств. Изучение качества жизни свидетельствует о низкой оценке уровня своего физического, психического и социального функционирования пациентами старческого возраста с ХСН. На фоне терапии Эгилоком Ретардом выявлено улучшение не только по шкале физического, ролевого физического, но и социального функционирования, что должно способствовать не только улучшению течения ХСН, но и интеграции пациентов в общество.

Для оптимизации лечения пациентов старческого возраста необходимо применять комплексный подход, включающий оценку клинического состояния, психического статуса и качества жизни.

Литература

1. 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). J Am Coll Cardiol 2005;46(6):e1-e82.
2. Wikstrand J., Warnold I., Tuomilehto J. et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. Hypertension 1991;17:579-88.
3. Hjalmarson A., Elmfeldt D., Herlitz J. et al. Effects on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction: a double-blind randomized trial. Lancet 1981;2:823-27.
4. Herlitz J., Waagstein F., Lindqvist J. et al. Effect of metoprolol on the prognosis for patients with suspected acute myocardial infarction and indirect signs of congestive heart failure (subgroup analysis of the Göteborg Metoprolol Trial). Am J Cardiol 1997;80(9B): 40J-44J.
5. The MIAMI Trial Research group: Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985;6:199-226.
6. Waagstein F., Bristow MR, Swedberg K: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. Lancet 1993;342: 1441-46.
7. Смоленская О.Г., Жданова И.В., Семяникова Н.М., Силкина Н.Н. Эгилок в лечении хронической сердечной недостаточности у больных ИБС с нормальным и повышенным уровнем артериального давления. Росс кардиол журн 2002;4:48-52.
8. Нагайцева Е.Б., Вологодина И.В., Малыкина М.Д., Гончарова И.В. Применение метопролола тартрата у больных пожилого и старческого возраста при лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Росс кардиол журн 2003;3:45-9.
9. Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В. Сравнительное исследование карведилола и метопролола тартрата у больных сердечной недостаточностью: особенности изменений кардиогемодинамики и функции почек. Фарматека 2006;(3):76-9.
10. The MERIT-HF investigators. Effect of metoprolol in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353:2001-7.
11. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Менешина А.В. и др. Метопролола сукцинат и тартрат: влияет ли соль на эффективность препарата? Фарматека 2006;(19):14-9.
12. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2000.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; 2002.
14. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (Второй пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2007;6(4):4-42.
15. Терещенко С.Н. Как мы назначаем β-адреноблокаторы при ХСН? Журнал Сердечная недостаточность 2004;5(4):123.
16. Лопатин Ю.М. Симпато-адреналовая система при сердечной недостаточности: роль в патогенезе и возможности коррекции. Журнал Сердечная недостаточность 2003;4(2): 105-6.
17. Мартынов А.И. Метопролол: результаты контролируемых клинических исследований. Клиническая фармакология 2004;(3):48-55.
18. Wilstrand J., Westergren G., Berglund G. et al. Antihypertensive treatment with metoprolol or hydrochlorothiazide in patients aged 60 to 75 years. Report from a double-blind international multicenter study. JAMA 1986;255:1304-50.
19. LaPalio L., Schork A., Glasser S., Tift C Safety and efficacy of metoprolol in the treatment of hypertension in the elderly. J Am Geriatr Soc 1992;40:354-8.
20. Козиолова Н.А., Пермякова Ю.Н. Эффективность, безопасность и фармакоэкономический анализ лечения метопрололом больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Сердечная недостаточность 2002;3(4):183-5.
21. Kukin M.L., Manino M.M., Freudenberg R.S. et al. Hemodynamic comparison of twice daily metoprolol tartrate with once daily metoprolol succinate in congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2000;35:45-50.
22. Sanderson J.E., Skiva K.W., Chan R.N. et al. Beta-blockade in heart failure. A comparison of carvedilol with metoprolol. J Am Coll Cardiol 1999;34:1522-8.
23. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. Lancet 2003;362:7-14.
24. Dargie H. -blockers in heart failure. Lancet 2003;362:2-3.
25. Арутюнов Г.П. Проблемные вопросы исследования COMET. Журнал Сердечная недостаточность 2004;5(1):32-4.
26. Ko D.T., Coffey C.S., Sedrakyan A, Curtis J.P., Krumholz H.M. -blockers therapy and symptoms of depression, fatigue and sexual dysfunction. JAMA 2002;288(15):1845-6.
27. Jenkinson C., Jenkinson D., Shepperd S. et al. Evaluation of treatment for congestive heart failure in patients aged 60 years and older using generic measures of health status (SF-36 and COOP charts). Age Ageing 1997;26(1):7-13.
28. Дворецкий Л.И. Пожилые больные в практике терапевта. РМЖ 1997; 5(20): 1299-305.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ЭНАЛАПРИЛА НА ДИНАМИКУ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И АПОПТОЗНОЙ ГОТОВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.В. Ильин, А.О. Хрусталева

Ярославская государственная медицинская академия

Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на динамику показателей функциональной активности и апоптозной готовности нейтрофилов у больных ревматической болезнью сердца

М.В. Ильин, А.О. Хрусталева

Ярославская государственная медицинская академия

Цель. Изучить влияния ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла на функциональный статус и жизнеспособность нейтрофильных гранулоцитов у больных ревматической болезнью сердца, осложненной развитием хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы. Обследован 81 больной хронической ревматической болезнью сердца (пороками клапанов): 37 мужчин ($53,6 \pm 9,7$ лет) и 44 женщины ($56,2 \pm 9,6$ лет). Группу контроля составили 25 здоровых доноров. Выделенные нейтрофилы периферической крови культивировали в течение 6 ч. Определяли уровень продукции оксида азота (NO). Проводили хемилюминесцентный анализ для исследования функциональной активности клеток. Степень апоптозной готовности изучали иммуноцитохимическим методом, определяя экспрессию маркера bak на поверхности клеточных мембран.

Результаты. При хронической ревматической болезни наблюдается усиление процессов кислородзависимого метаболизма нейтрофилов, сопровождающееся увеличением их резервных возможностей. Использование эналаприла в комплексной терапии больных хронической ревматической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью, приводит к снижению показателей функциональной активности гранулоцитов, нормализации параметров системы антиоксидантной защиты плазмы крови и уменьшению апоптозной готовности клеток.

Заключение. Молекулярный механизм действия эналаприла, вероятно, заключается в стимуляции синтеза брадикинина и подавлении эффектов ангиотензина, регулирующих деятельность нейтрофилов. Антиапоптозная активность эналаприла может быть ассоциирована с влиянием на синтез NO, обладающего антицитотоксическим действием.

Ключевые слова: ревматическая болезнь сердца, эналаприл, нейтрофилы, оксид азота, апоптозная готовность

РФК 2007;5:31–36

The effect of enalapril on the functional and apoptotic activity of neutrophils in patients with rheumatic heart disease

M.V. Ilyin, A.O. Khrustaleva

Yaroslavl State Medical Academy

Aim. To study the effect of enalapril on functional activity and vitality of polymorphonuclear cells in rheumatic heart disease complicated by congestive heart failure.

Material and methods. 81 patients with rheumatic heart disease and valvular disease were examined. There were 37 males (average age $53,6 \pm 9,7$ y.o.) and 44 females (average age $56,2 \pm 9,6$ y.o.). 25 healthy donors were involved as a control group. Neutrophils were isolated from the whole blood and cultivated during 6 h. Level of neutrophil nitric oxide production was assessed. Chemiluminescent assay was used to evaluate oxidative metabolism of neutrophils. Self-apoptotic activity of neutrophils was investigated by the determination of molecule bak on the surface of cellular membranes.

Results. Redox metabolism and oxidative potential of granulocytes were increased in patients with rheumatic heart disease. Enalapril inhibited neutrophil functional and apoptotic activity and had favorable influence on the system of plasma antioxidant protection.

Conclusion. The effect of enalapril can be associated with the increase of bradykinin and inhibition of angiotensin playing regulatory role in neutrophil function. Antiapoptotic effect of enalapril, probably, related to the modification of nitric oxide synthesis.

Key words: rheumatic heart disease, enalapril, neutrophils, nitric oxide, apoptotic activity

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:31–36

Несмотря на существенный прогресс в изучении этиологии и патогенеза ревматических заболеваний, в этой области остается еще много нерешенных вопросов, одним из которых является влияние различных препаратов на показатели метаболической активности и жизнеспособности клеток с целью оптимизации терапевтического воздействия и улучшения прогноза заболевания.

Важную роль в обеспечении иммунологического гомеостаза играют нейтрофильные гранулоциты. По-

люценная активность системы иммунной защиты обусловлена, с одной стороны, способностью зрелых нейтрофилов к реализации их функций, а с другой – интенсивностью образования и гибели этих клеток, обеспечивающей пополнение и элиминацию пула гранулоцитов.

Приоритетность комплексного подхода в оценке состояния популяции нейтрофилов определяется отсутствием целостного представления о взаимосвязи ключевых событий в жизни этих эффекторных клеток – ми-

грации, продукции активных форм кислорода, апоптоза, что объясняет возникающие трудности при определении участия нейтрофилов в различных патологических событиях [13].

Свободные радикалы, источником которых являются активированные лейкоциты, запускают воспалительный каскад. Он включает в себя экспрессию молекул адгезии, пептидных факторов роста и цитокинов, в том числе ФНО- α , обладающего противовоспалительным эффектом, частично обусловленным индукцией апоптоза нейтрофилов [8].

Апоптоз привлекает к себе внимание исследователей как потенциальный патогенетический фактор при различных воспалительных заболеваниях. Этот вид клеточной гибели позволяет удалять потенциально опасные нейтрофилы из очагов воспаления, поскольку фагоцитоз апоптотических клеток резидентными макрофагами оказывает иммуносупрессивный эффект [9].

С прикладной точки зрения, можно выделить два направления в изучении апоптоза. С одной стороны, исследуются существующие сигнальные и рецепторные пути, регулирующие апоптоз. Эти данные можно использовать для коррекции механизмов апоптоза при патологических состояниях, применяя эндогенные медиаторы. С другой стороны, ведется интенсивный поиск веществ искусственного происхождения, способных направленно воздействовать на процессы апоптоза, подавляя или активируя его.

Фармакологическая коррекция апоптоза является весьма перспективной, но крайне сложной задачей. Существуют фармакологические агенты, способные эффективно ингибировать апоптоз, индуцированный различными стимулами, однако эти вещества применяются, в основном, в экспериментальных условиях.

Программированная клеточная гибель обладает большим количеством сигнальных путей, эффекторных механизмов и мессенджеров. Одним из таких факторов является гранулоцитарный NO, имеющий свободнорадикальную природу, опосредующий свои эффекты через образование активных форм при взаимодействии с супероксидным анионрадикалом или синглетным кислородом. В результате действий активных метаболитов NO развивается нитрозилирующий стресс, совместно с оксидативным стрессом приводящий к повреждению мембран клеток-мишеней, в том числе кардиомиоцитов, и развитию недостаточности кровообращения.

Активированные нейтрофилы самостоятельно подавляют эффекты NO за счет его усиленного разрушения. Предполагается, что инактивация NO полиморфно-ядерными лейкоцитами, активирующимися в очаге ишемии, является механизмом, способствующим развитию регионарных дисциркуляций и нарушению функции эндотелия [3].

Взаимосвязь различных звеньев патогенеза системных заболеваний соединительной ткани и хронической недостаточности кровообращения требует внедрения соответствующих коррективов в лечение ревматических заболеваний, осложненных кардиоваскулярной патологией.

Таким образом, выяснение тонких механизмов патогенеза хронической ревматической болезни сердца и разработка адекватных способов контроля обостренности и эффективности терапии путем определения показателей жизнедеятельности нейтрофильных гранулоцитов представляется актуальной задачей. Цель данного исследования – оценка влияния эналаприла на метаболический статус и жизнеспособность нейтрофилов при хронической ревматической болезни сердца.

Материал и методы

Обследован 81 больной хронической ревматической болезнью сердца (РБС) в форме пороков клапанного аппарата, в том числе 16 пациентов с недостаточностью митрального клапана, 33 пациента с митральным стенозом, 19 больных с аортальной недостаточностью и 13 больных аортальным пороком сердца с преобладанием стеноза. В исследование включены 37 мужчин в возрасте от 20 до 74 лет ($53,6 \pm 9,7$ года) и 44 женщины в возрасте от 34 до 71 года ($56,2 \pm 9,6$ лет). У всех пациентов основное заболевание осложнялось наличием хронической сердечной недостаточности (ХСН) различных функциональных классов. Длительность заболевания колебалась от 1 года до 64 лет ($30,9 \pm 15,6$ лет). Контрольную группу составили 25 относительно здоровых доноров – 15 мужчин (средний возраст $45,1 \pm 10,4$ лет) и 10 женщин (в возрасте $43,1 \pm 11,3$ года).

Больные произвольно были разделены на две сопоставимые по полу и возрасту группы в зависимости от характера проводимого лечения. В группу I включены 36 пациентов, у которых ранее были выявлены побочные эффекты при лечении ингибиторами АПФ с последующей отменой, либо не получавшие препараты этой группы в предшествующий период. В этой группе назначалась терапия с применением диуретиков, бета-адреноблокаторов и сердечных гликозидов. Группу II составили 45 пациентов, которым в дополнение к основному лечению назначали ингибитор АПФ эналаприл (Рениприл, Нижфарм, Россия). Продолжительность терапии составляла 3 нед; препарат назначался два раза в день в стартовой дозе 10 мг/сут. Дозу препарата увеличивали до 20 мг/сут под контролем уровня артериального давления. Средняя суточная доза составила $15 \pm 2,5$ мг.

Протокол исследования был рассмотрен и утвержден этическим комитетом Ярославской государственной медицинской академии. До начала исследования

пациенты подписали информированное согласие.

Тяжесть ХСН оценивали с помощью отечественной классификации В.Х. Василенко и Н.Д. Стражеско и функциональной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (1964), а также по результатам заполнения Шкалы оценки клинического состояния больного ХСН и Миннесотского опросника качества жизни (MLHFQ).

Выделение нейтрофилов периферической крови проводили на двойном градиенте плотности фиколлаурографина. О степени функциональной активности нейтрофилов судили по спонтанной люминол- и люцигенинзависимой хемилюминесценции (сХЛлл и сХЛлн), о функциональном резерве клеток – по коэффициентам активации хемилюминесценции (КА ХЛлл и КА ХЛлн). В качестве индуктора кислородзависимого метаболизма нейтрофилов использовали взвесь убитых нагреванием клеток *Staphylococcus aureus* штамма p-209. Потенциал системы антиоксидантной защиты плазмы крови оценивали по результатам хемилюминесценции плазмы, индуцированной перекисью водорода (ХЛи) [2,6].

Для анализа продукции NO нейтрофильными гранулоцитами использовали реактив Грисса. Выделенные нейтрофилы ресуспендировали в жидкой стерильной питательной среде RPMI-1640 с добавлением 10% инактивированной фетальной телячьей сыворотки, 30 мкг L-глутамина, 100 МЕ/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина. Полученную суспензию клеток инкубировали при температуре +37°C в течение 6 ч в увлажненной атмосфере с 5%-ным содержанием углекислого газа. Суммарное содержание метаболитов NO в среде инкубации нейтрофилов определяли спектрофотометрическим методом [4,8].

Для изучения уровня апоптозной готовности нейтрофилов *ex vivo* использовали иммуноцитохимический стрептавидин-биотиновый метод (реагенты «DAKO-Cytomation», Дания). Исследование проводили в соответствии со стандартным протоколом [14], определяя экспрессию маркера bak на поверхности мембран клеток. В качестве положительного контроля использовали моноклональные мышиные антитела к гранулоцит-ассоциированному антигену CD15, отрицательный контроль – разводящая жидкость для антител. Рассчитывали индекс апоптозной готовности (ИАГ) по соотношению абсолютного числа апоптозных клеток к общему количеству нейтрофилов в образце, который выражали в условных единицах.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Осуществлялась проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Шапиро-Уилка, проверка равенства генеральных дисперсий и однородности распределения. Для ко-

личественных признаков, имеющих распределение, отличное от нормального, производилось вычисление медиан и интерквартильных интервалов. Для сравнения двух зависимых групп по одному признаку применяли критерий Уилкоксона. Критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 5%.

Результаты и обсуждение

Обнаружено различное влияние стандартной терапии и терапии с применением эналаприла на показатели, характеризующие функциональную активность и апоптозную готовность нейтрофилов (табл. 1). Представленные результаты свидетельствуют об увеличении биоцидности и жизнеспособности гранулоцитов, а также компенсаторном повышении активности антиоксидантной защиты плазмы крови при дестабилизации течения сердечной недостаточности на фоне хронической ревматической болезни сердца.

В группе больных, принимавших эналаприл, было обнаружено уменьшение синтеза активных метаболитов кислорода нейтрофилами, в отличие от группы пациентов, получавших стандартную терапию, где, напротив, наблюдалась тенденция к росту свободнорадикальных реакций по окончании лечения в соответствии с показателями сХЛлл ($3,9 > 1,6$; $p=0,06$) и сХЛлн ($2,2 > 1,0$; $p=0,07$).

Под влиянием эналаприла наблюдалось статистически значимое снижение продукции гидроксильного анионрадикала и аниона гипохлорной кислоты, по данным сХЛлл ($1,3 < 1,9$; $p=0,046$), а также уменьшение резерва продукции супероксидного анионрадикала, по результатам аХЛлн ($0,8 < 2,0$; $p=0,016$).

В обеих группах под влиянием терапии отмечалась стабилизация показателя антиоксидантного потенциала крови (ХЛи), который приблизился к контрольному значению.

Одним из эффектов эналаприла стало снижение под его влиянием относительного и абсолютного показателей синтеза NO нейтрофилами. Известно, что повышение активности синтазы NO в нейтрофилах при сердечной недостаточности связано с увеличением циркулирующих провоспалительных цитокинов и ассоциировано с тяжестью недостаточности кровообращения [22]. По-видимому, подавление NO-синтазной активности в нейтрофилах является результатом влияния эналаприла, поскольку в группе пациентов, получавших стандартное лечение, напротив, наблюдалось увеличение продукции гранулоцитарного NO. Благотворность этого воздействия, тем не менее, может быть поставлена под сомнение в связи со значительным отклонением указанных показателей от контрольных значений.

Применение ингибиторов АПФ оказывает влияние на регуляцию воспалительного ответа путем модулирования начальных механизмов инициации и поддер-

Таблица 1. Влияние терапии на показатели кислородзависимого метаболизма и апоптозной готовности нейтрофилов у больных РБС

Показатель	Контрольная группа (n = 25)	Группа стандартной терапии (n = 36)		p	Группа эналаприла (n = 45)		p
		Исходные данные	Через 3 нед терапии		Исходные данные	Через 3 нед терапии	
сХЛлл, 10 ⁴ , имп/мин	1,15 (0,5; 1,8)	1,6 (0,5; 3,0)	3,9* (1,4; 5,7)	0,06	1,9* (1,0; 4,2)	1,3 (1,0; 2,0)	0,046
аХЛлл, 10 ⁴ , имп/мин	1,1 (0,3; 2,75)	1,9 (1,1; 5,5)	4,3* (1,8; 6,3)	0,11	3,2* (1,1; 6,7)	1,8 (1,0; 3,6)	0,31
сХЛлн, 10 ⁴ , имп/мин	0,7 (0,35; 1,3)	1,0 (0,7; 1,5)	2,2* (1,1; 3,4)	0,07	1,2* (0,6; 3,0)	0,95 (0,5; 2,7)	0,08
аХЛлн, 10 ⁴ , имп/мин	0,75 (0,11; 1,0)	1,9 (0,1; 1,0)	0,18* (0,11; 0,24)	0,31	2,0* (0,6; 1,4)	0,8 (0,2; 1,0)	0,016
КА ХЛлл, Ед	1,1 (0,7; 1,83)	2,0 (1,15; 3,0)	1,1 (0,8; 2,0)	0,68	1,8 (0,92; 3,7)	1,59 (0,53; 3,0)	0,91
КА ХЛлн, Ед	0,69 (0,3; 1,75)	0,45 (0,14; 1,0)	0,41 (0,11; 1,4)	0,92	0,67 (0,25; 1,4)	0,63 (0,27; 1,4)	0,12
ХЛи, %	50,0 (11,1; 71)	63,2* (36,3; 80,0)	48,2 (14,2; 68,4)	0,54	64,0 (38,3; 75,0)	50,0 (43,0; 70,0)	0,71
NO отн, мкМ/мл	3,6 (3,3; 4,1)	2,16* (0,8; 3,47)	2,2 (2,16; 4,0)	0,81	1,85* (0,8; 2,7)	1,58* (1,0; 2,7)	0,70
NO абс, мкМ/мл	0,86 (0,8; 0,96)	0,52* (0,22; 0,84)	0,65 (0,64; 0,72)	0,26	0,41* (0,18; 0,65)	0,37* (0,26; 0,81)	0,59
Bak positive, %	17,6 (16,7; 18,6)	17,0 (12,9; 20,0)	16,4 (10,0; 18,2)	0,34	13,9* (10,7; 17,1)	12,8* (10,7; 14,8)	0,041
ИАГ, усл. ед.	0,009 (0,007; 0,010)	0,007 (0,006; 0,009)	0,006 (0,004; 0,008)	0,12	0,006* (0,004; 0,008)	0,005* (0,005; 0,008)	0,025

Примечание. * - $p < 0,05$ по сравнению с контролем. NO абс. – абсолютное содержание NO в исследуемом образце.

NO отн. – относительный показатель, определяемый по соотношению абсолютного показателя синтеза гранулоцитарного NO к общему количеству нейтрофилов в образце. Bak positive – процент клеток, экспрессирующих маркер bak на поверхности мембраны (bak-положительные клетки).

жания воспалительной реакции [10, 12]. Отчасти это связано с подавлением продукции нейтрофилами активных форм кислорода [25]. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях было показано, что тканевые эффекты ингибиторов АПФ включают подавление миграции и пролиферации нейтрофилов и снижение оксидативного стресса [21].

Использование эналаприла в комплексной терапии больных РБС сопровождалось достоверным уменьшением показателей апоптозной готовности нейтрофилов (рис. 1).

Следует отметить, что параметры жизнеспособности нейтрофилов у больных РБС были изначально повышены, по сравнению с показателями группы контроля. Очевидно, что при снижении апоптозной готовности увеличивается пул циркулирующих гранулоцитов, обладающих, как было показано, высоким прооксидантным потенциалом.

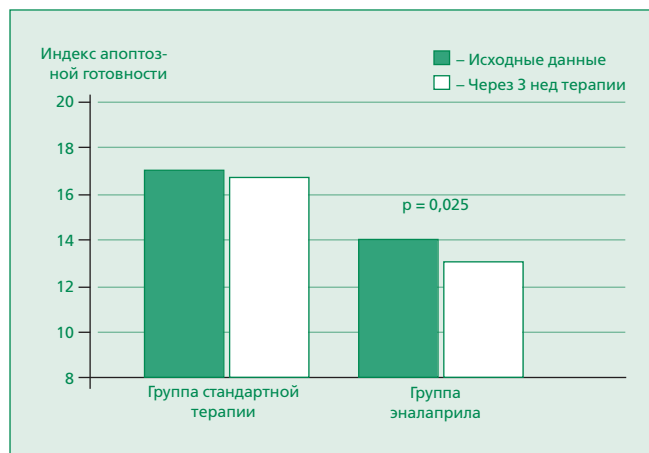


Рисунок 1. Показатели апоптозной готовности нейтрофилов у больных хронической ревматической болезнью сердца под влиянием терапии

Под влиянием лечения наблюдалось дальнейшее снижение индекса апоптозной готовности клеток, статистически значимое в группе пациентов, получавших дополнительно эналаприл. Существенным является факт снижения функциональной активности нейтрофилов на фоне увеличения их жизнеспособности в группе лечения с использованием эналаприла в сравнении с группой стандартной терапии, где снижение апоптозной готовности нейтрофилов сопровождалось увеличением продукции свободных радикалов кислорода, что, очевидно, является неблагоприятным фактором, способствующим персистированию воспаления.

Таким образом, использование эналаприла в составе комплексной терапии больных хронической ревматической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью, приводит к снижению показателей функциональной активности гранулоцитов, нормализации параметров системы антиоксидантной защиты плазмы крови и уменьшению апоптозной готовности клеток. Влияние лечения без применения эналаприла характеризуется увеличением биоцидности нейтрофилов, разнонаправленным изменением показателей функционального резерва и увеличением их жизнеспособности.

В современном лечении хронической патологии все большее распространение приобретают терапевтические воздействия, которые обладают иммуномодулирующим эффектом и одновременно благоприятствуют или не нарушают параметры гомеостатической функции [12]. Ингибиторы АПФ, являясь основными препаратами, используемыми для лечения хронической сердечной недостаточности, обладают широким спектром воздействий, одним из которых является подавление экспрессии тканевого фактора роста- β_1 (ТФР- β_1) и провоспалительных цитокинов [20]. Применение ингибиторов АПФ способствует модификации функции нейтрофилов путем подавления синтеза активных форм кислорода стимулированными клетками [11, 26] и уменьшения интенсивности процессов перекисного окисления липидов [5].

Важную роль в развитии и поддержании процесса воспаления играет калликреин-кининовая система [24]. Стимуляция непептидных B1 и B2 рецепторов нейтрофилов человека брадикинином приводит к усилению их хемотаксиса [23]. Снижение функциональной активности гранулоцитов под влиянием эналаприла, вероятно, ассоциировано с его способностью влиять на синтез брадикинина и ангиотензина, регулирующих деятельность нейтрофилов [16].

Стимулированные нейтрофилы могут оказывать влияние на эндотелий и сосудистую стенку через локальное образование ангиотензина II по нейтрофилзависимому пути. При освобождении из азурофильных гранул нейтрофилов эластазы и катепсина происходит не

только превращение проренина в ренин, но и прямой протеолиз ангиотензиногена под действием катепсина G с образованием ангиотензина I и ангиотензина II [15]. Вероятно, медикаментозная блокада АПФ прерывает этот путь образования ангиотензина, оказывая ингибирующее влияние на функциональную активность клеток.

В отсутствие ингибиторов АПФ ангиотензин II опосредованно через ангиотензиновые рецепторы вызывает экспрессию гена ТФР- β_1 , который является основным пептидным фактором, регулирующим продукцию и деградацию соединительной ткани [18]. Воздействие свободных радикалов, продуцируемых гранулоцитами, способствует экспрессии молекул адгезии, цито- и хемокинов, пептидных ростовых факторов, в том числе и ТФР- β_1 . Ростовой фактор, в свою очередь, способствует хемотаксису макрофагов и фибробластов, пролиферации клеток стромы и их трансформации в миофибробласты [11]. С появлением миофибробластов связывают развитие кардиоваскулярного фиброза и прогрессирование ХСН.

Снижение показателей синтеза гранулоцитарного NO в группе больных, получавших эналаприл, является, очевидно, результатом его нейтрализации в реакции с анионами супероксида или его связыванием с другими соединениями. Включение NO в форме ионов нитрозония в низкомолекулярные соединения (RS-NO) существенно расширяет круг внутриклеточных молекул, с которыми он может вступать в реакцию. В первую очередь, это касается разнообразных белков, на тиоловые группы которых низкомолекулярные RS-NO могут переносить ионы нитрозония с образованием S-нитрозотиолов [1].

Нитрозилирование белков является одним из главных каналов, по которым NO может активировать или подавлять разнообразные биохимические и физиологические процессы. Низкомолекулярные S-нитрозотиолы активируют процессы транскрипции в клетках, что приводит к экспрессии генов, ответственных за синтез антиоксидантных белков, и к активации системы антиоксидантной защиты, о чем свидетельствуют результаты нашего исследования.

NO относится к физиологическим факторам, регулирующим апоптозную программу клеток [7]. Существуют доказательства антиапоптозной активности NO. Белки семейства bcl-2 отвечают на сигналы клеточной гибели, активируя мономерные молекулы bak и bax и приводя к запуску каспазного цикла, ведущего клетку к самопроизвольной гибели [17]. Поскольку в активном центре каспаз присутствует цистеин, а активные формы азота нитрозилируют SH-группы, подавление каспазного каскада NO объясняется нитрозилированием функционально важного Cys. Показано не только подавление NO активных каспаз, но и прерывание самой

активации каспаз [19]. Установлено, что активация каспаз 3 и 8 подавляется как эндогенным, так и экзогенным NO, причем частично это ингибирование не связано с S-нитрозилированием.

По-видимому, снижение продукции гранулоцитарного NO может рассматриваться в качестве компенсаторной реакции, способствующей стабилизации функционального статуса нейтрофилов и увеличению продолжительности их жизни за счет снижения чувствительности к сигналам апоптозной гибели.

Заключение

Применение ингибитора АПФ эналаприла в комплексной терапии больных хронической ревматической

болезнью сердца, осложненной развитием ХСН, способствует уменьшению биоцидности нейтрофилов, увеличению продолжительности их жизни и нормализации показателей системы антиоксидантной защиты плазмы. Механизм действия исследуемого препарата, вероятно, заключается в стимуляции синтеза брадикинина и подавлении эффектов ангиотензина, регулирующих деятельность нейтрофилов. Антиапоптозная активность эналаприла может быть опосредована воздействием на синтез гранулоцитарного NO, низкие дозы которого обладают антицитотоксическим действием. Полученные данные открывают новые перспективы лечения заболеваний, сопряженных с хроническим воспалением.

Литература

- Ванин А.Ф. NO – регулятор клеточного метаболизма. Биология 2001;7(11): 7-12.
- Воейков В.Л., Баскаков И.В. Использование жидкостного сцинтилляционного счетчика для анализа люминесценции клеточных суспензий. Дыхательный взрыв нейтрофилов как коллективный процесс. Докл РАН 1994;334(2):234-6.
- Габриелян Э.С., Погосян С.Ш., Акопов С.Э. Инактивация NO полиморфно-ядерными лейкоцитами как механизм развития дисциркуляции при облитерирующем атеросклерозе. Кардиология 1996;(8):43-45.
- Голиков П. П., Леманев В. Л., Николаева Н. Ю. и др. Продукция NO лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови человека в норме и при сосудистой патологии. Гематология и трансфузиология 2003;(2):28-32.
- Евдокимов Ф.А., Чукаева И.И., Орлова Н.В., и др. Изучение влияния эналаприла на процессы перекисного окисления липидов и прогноз при остром инфаркте миокарда. Кардиоваск тер и профилактика 2006;5(6):133.
- Земсков В.М., Барсуков А.М., Безносенко А.А. и др. Изучение функционального состояния фагоцитов человека (кислородный метаболизм и подвижность клеток). Методические рекомендации. М.; 1988.
- Малоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль NO в организме (часть 1). Нефрология и диализ 2000; 2(1-2):69-75.
- Маянский Н.А. Каспазозависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптогенный эффект туморонекротического фактора. Иммунология 2002;(1):15-8.
- Маянский Н.А., Блинк Э., Роос Д., Кайперс Т. Роль Omi/HtrA2 в каспазозависимой клеточной гибели нейтрофилов человека. Циток и восп 2004;(2):47-51.
- Моисеева О.М., Беркович О.А., Виллевалде С.В. и др. Влияние терапии эналаприлом на развитие тромботических и воспалительных изменений при гипертонической болезни. Кардиоваск тер профилактика 2005;(6):32-7.
- Моисеева О.М., Лясникова Е.А., Семенова Е.Г. и др. Трансформирующий фактор-beta 1 и маркеры активации лейкоцитов при гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2003;9(1):14-7.
- Пасечник А.В., Каплан М.З., Фролов В.А. и др. Анализ противовоспалительных эффектов статинов, макролидов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: роль в модуляции воспалительной реакции. Вестн РУДН (серия Медицина) 2003;5(24):115-116.
- Пасечник А.В., Фролов В.А., Гвоздь Н.Г. и др. Апоптоз нейтрофилов как параметр воспалительной реакции при патологии различного генеза. Вестник РУДН (серия Медицина) 2004;1(25):103-5.
- Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. Рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ. Медицинская иммунология 1999;1(5):21-45.
- Шебеко В.И. Дисфункция эндотелия при активации системы комплемента. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2000;(1):14-25.
- Arndt P.G., Young S.K., Poch K.R. Systemic inhibition of the angiotensin-converting enzyme limits lipopolysaccharide-induced lung neutrophil recruitment through both bradykinin and angiotensin II-regulated pathways. J Immunol 2006;177(10):7233-41.
- Daniel N.N., Korsmeyer S.J. Cell death: critical control points. Cell 2004;116:205-19.
- Ford C.M., Li S., Pickering J.C. Angiotensin II stimulates collagen synthesis in human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1843-51.
- Li J., Bombeck C., Yang S. Nitric oxide suppresses apoptosis via interrupting caspase activation and mitochondrial dysfunction. J Biol Chem 1999;274(24):17325-33.
- Lindmark E., Siegbahn A. Tissue factor regulation and cytokine expression in monocyte-endothelial cell cocultures. Effects of a statin, an ACE-inhibitor and a low-molecular-weight heparin. Thromb Res 2002;108(1):77-84.
- Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. Circulation 1994;90:2056-69.
- Mitsuke Y., Lee J.D., Shimizu H. et al. Nitric oxide synthase activity in peripheral PMN leukocytes in patients with chronic CHF. Am J Cardiol 2001;87(2):183-7.
- Paegelow I., Trzeciak S., Bueckmann S. et al. Migratory responses of polymorphonuclear leukocytes to kinin peptides. Pharmacology 2002;66(3):153-61.
- Souza D., Pinho V., Pesquero J. et al. Role of the bradykinin B2 receptor for the local and systemic inflammatory response. Br J Pharmacol 2003;139(1):129-39.
- Van der Giet M., Erinola M., Zidek W. et al. Captopril and quinapril reduce reactive oxygen species. Eur J Clin Invest 2002;32(10):732-7.
- Wysocki H., Siminiak T., Zozulinska D. et al. Evaluation of the effect of oral enalapril on neutrophil functions: comparison with the in vitro effect of enalapril and enalaprilat. Pol J Pharmacol 1995;47(1):53-8.

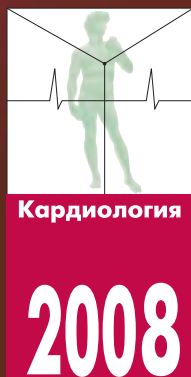
**10-й ЮБИЛЕЙНЫЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ
ФОРУМ**



11 – 13 февраля
МОСКВА, Конгресс Центр ЦМТ

**МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА**

КАРДИОЛОГИЯ 2008



ОРГАНИЗАТОРЫ:

Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации
Всероссийское научное общество кардиологов
Государственный научно-исследовательский центр
профилактической медицины Росмедтехнологий
Федеральное агентство высокотехнологичной медицин-
ской помощи
Московский государственный медико-стоматологический
университет Росздрава
ЗАО «МЕДИ Экспо»

Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

е-mail: expo@mediexpo.ru
<http://www.mediexpo.ru>



МЕДИ Экспо





**НОВЫЙ
РОССИЙСКИЙ
ПРЕПАРАТ**

Амлодипин

АМЛОРУС

**Блокатор
"медленных"
кальциевых
каналов**



**Удобная форма выпуска:
таблетки по 2,5 мг, 5 мг, 10 мг**

ИЗУЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ И ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО И ГЕНЕРИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТОВ АМЛОДИПИНА У БОЛЬНЫХ МЯГКОЙ И УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, Ю.Б. Зверков, В.В. Писарев,
И.Е. Колтунов, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Изучение клинической и фармакокинетической эквивалентности оригинального и генерического препаратов амлодипина у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией

Н.А. Белолипецкий, С.Н. Толпыгина, Ю.Б. Зверков, В.В. Писарев, И.Е. Колтунов, В.Г. Белолипецкая, С.Ю. Марцевич
Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Цель. Изучить клиническую эквивалентность 2-х препаратов амлодипина под контролем концентрации в плазме крови и фармакоэкономическую целесообразность их применения у больных мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы. В исследование включен 31 пациент (14 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66%) с АГ 1 ст. и 10 (34%) – 2 ст., в возрасте 39–81 года (средний возраст – 60 лет). Длительность АГ составила от 6 мес до 43 лет (в среднем – 17,9 лет). Изучали антигипертензивный эффект генерического (Амлорус производства ОАО «Синтез», Россия) и оригинального (Норваск производства «Pfizer», США) амлодипина. До начала и через 2, 4 и 6 нед от начала терапии измеряли артериальное давление (АД), определяли концентрацию амлодипина в венозной крови (методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией), регистрировали побочные эффекты, титровали дозу препаратов. При неэффективности амлодипина в дозе 10 мг/сут. к терапии добавляли гидрохлортиазид 25 мг/сут. После отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом.

Результаты. Оба препарата создают одинаковый уровень лекарственного вещества в крови, обеспечивающий достоверное снижение АД. Целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) после 6 нед терапии достигли 96,6% пациентов в группе Амлоруса и 90% пациентов в группе Норваска. Добавление гидрохлортиазида потребовалось у 23,3% больных, принимавших Амлорус и у 26,7%, принимавших Норваск. Затраты на лечение на 1 больного в мес составляют 221 р. для Амлоруса и 727 р. для Норваска.

Заключение. Генерический препарат амлодипина Амлорус клинически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату Норваск при значительно более низкой стоимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертония, клиническая эквивалентность, оригинальный препарат, генерик, антагонисты кальция, амлодипин.

РФК 2007;5:39–44

Clinical and pharmacokinetic equivalence of original and generic amlodipine in patients with mild-to-moderate arterial hypertension

N.A. Belolipetskiy, S.N. Tolpygina, J.B. Zverkov, V.V. Pisarev, I.E. Koltunov, V.G. Belolipetskaya, S.J. Martsevich
State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Aim. To study clinical equivalence of two amlodipines under the control of their plasma levels and evaluate their pharmacoeconomical efficacy in patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. 31 patient with AH were included in the study (14 men and 17 women). 21 (66 %) patients had AH of 1 stage and 10 (34 %) patients had AH of 2 stage. All patients were 39–81 y.o. (average – 60 y.o.) with AH duration 0,5–43 years (average – 17,9 years). Antihypertensive effect of Amlorus (Synthesis, Russia) and Norvasc (Pfizer, USA) was evaluated in the study. Blood pressure (BP), amlodipine plasma levels (by liquid chromatography with mass spectrometry) and side effects were registered before and after 2, 4 and 6 weeks of therapy. Hydrochlorothiazide 25 mg/d was added if the monotherapy with amlodipine 10 mg/d had not been efficient. Therapy with the second studied amlodipine followed the therapy with the first drug.

Results. Both drugs provided similar plasma amlodipine concentrations with significant BP reduction. 96,6 % and 90 % of patients reached BP target level (<140/90 mm Hg) after 6 weeks of Amlorus and Norvasc therapy, respectively. Hydrochlorothiazide was needed in 23,3 % and 26,7 % of patients taking Amlorus and Norvasc, respectively. Cost of Amlorus therapy per patient was 221 rbl/month in comparison with cost of 727 rbl/month for Norvasc therapy.

Conclusion. Generic Amlorus showed clinical and pharmacokinetic equivalency with an original amlodipine Norvasc and lower cost of therapy.

Key words: arterial hypertension, clinical equivalence, original drug, generics, calcium channel blockers, amlodipine.

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:39–44

Артериальная гипертония (АГ) – распространенное и социально значимое заболевание. Российские и Европейские рекомендации по лечению АГ предусматривают использование 6–7 основных групп антигипертензивных препаратов и их комбинаций; предпочтение отдается длительно действующим и хорошо переносимым препаратам. В большинстве случаев для адекватного контроля АД необходима комбинация из двух и более антигипертензивных препаратов. Выбирать антигипертензивный препарат следует с учетом дополнительных показаний и противопоказаний к отдельным группам препаратов [1].

Одни из наиболее часто назначаемых при АГ классов препаратов – антагонисты кальция (АК). Амлоди-

пин – представитель АК дигидропиридинового ряда второго поколения. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, он блокирует кальциевые каналы, ингибируя транспорт ионов кальция внутрь клетки (в большей степени, в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты). В связи с этим, амлодипин обладает антиангинальным, гипотензивным и сосудорасширяющим действием. Гипотензивное действие обусловлено прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов, снижением общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Длительность действия более 24 ч. Благодаря постепенно нарастающему и пролонгированному эффекту амлодипин вызывает плавное снижение АД и минимальную ре-

флукторную стимуляцию симпатической нервной системы. Амлодипин уменьшает выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка при АГ, оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротективное действие при ИБС [2].

Популярность амлодипина у врачей и пациентов обусловлена высокой эффективностью, удобством применения и хорошей переносимостью. Абсолютных противопоказаний к его назначению не существует. В недавно завершившемся многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании ASCOT-BPLA (Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood pressure Lowering Arm) сравнивалось влияние двух терапевтических тактик на частоту развития осложнений у 19 257 пациентов с АГ и тремя и более факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3]. Одни пациенты получали амлодипин в дозе 5–10 мг, к которому при необходимости добавлялся периндоприл в дозе 4–8 мг ($n=9639$), другие – атенолол по 50–100 мг, к которому при необходимости добавлялся тиазидный диуретик бендрофлуметиазид в дозе 1,25–2,5 мг ($n=9618$). Конечными точками данного исследования были нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), включая безболевого, и фатальные сердечно-сосудистые исходы. Длительность исследования составила 5,5 лет. В группе амлодипина была ниже частота развития нефатального ИМ (на 13%), общих коронарных исходов (на 13%), общих сердечно-сосудистых исходов и потребности в реваскуляризации (на 16%), общей смертности (на 11%), сердечно-сосудистой смертности (на 24%), фатальных и нефатальных инсультов (на 23%). Различия в общей смертности были обусловлены значимым снижением сердечно-сосудистой смертности при отсутствии различий в летальности от несердечных причин.

Таким образом, амлодипин является высокоэффективным, безопасным и удобным в применении препаратом.

Помимо проблемы выбора оптимального антигипертензивного препарата, перед врачами довольно остро стоит проблема выбора между оригинальным и генерическим препаратом. Генерики – это воссозданные копии оригинальных препаратов, выпускающиеся другими фармацевтическими предприятиями после истечения срока патентной защиты. В состав генерика входят те же фармакологически активные вещества; он выпускается в такой же дозировке и лекарственной форме. Генерические лекарственные препараты широко применяются в мировой медицинской практике. Цены на генерики значительно ниже, чем на соответствующие оригинальные лекарственные препараты, что становится

одной из причин острейшей конкурентной борьбы между производителями двух указанных категорий лекарств. Значительные ценовые преимущества воспроизведенных препаратов привели специалистов в области лекарственного снабжения к выводу о целесообразности широкого использования генериков при условии их строгого отбора. С учетом экономической целесообразности ВОЗ в последние 20–25 лет настоятельно рекомендует странам с ограниченными ресурсами ориентировать свое лекарственное снабжение преимущественно на закупки генериков. Количество генериков для некоторых препаратов исчисляется десятками (например, для эналаприла их известно более 70) и обычно прямо пропорционально длительности и успешности использования препарата [4,5].

Производители генериков по техническому уровню очень неоднородны; соответственно, и эффективность, безопасность и фармацевтические свойства (например, стабильность) генериков колеблются в значительных пределах. Только при точном соблюдении технологии производства и подтверждении его качества в клинических исследованиях можно быть уверенным в том, что генерик обеспечивает тот же терапевтический эффект, что и оригинальный препарат, и является безопасным и эффективным [4]. В российской практике достаточно редко проводятся сравнительные клинические исследования эффектов оригинального и генерического препаратов. Эквивалентность генерика оригинальному препарату доказывают путем сравнения их фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности). Если в ряде случаев наблюдалось полное или почти полное соответствие эффективности оригинального препарата и генерика [6,7], то в других случаях такого соответствия выявить не удалось [8,9].

Оригинальный препарат амлодипина Норваск давно известен и пользуется заслуженной популярностью. В настоящее время существует порядка 30-ти генериков амлодипина. Недавно они пополнились новым отечественным генерическим препаратом амлодипина – Амлорусом, биоэквивалентность которого оригинальному амлодипину была доказана в исследованиях на здоровых добровольцах. Комплексное изучение клинической эквивалентности Амлоруса и Норваска под контролем концентрации представляет значительный практический интерес, поскольку позволяет оценить их фармакокинетическую и клиническую эквивалентность, а также фармакоэкономическую целесообразность терапии оригинальным и генерическим препаратами у пациентов с мягкой и умеренной АГ, часто прекращающих лечение исключительно по финансовым соображениям.

Цель исследования – изучение клинической эквивалентности двух препаратов амлодипина под контролем концентрации и фармакоэкономической целесообразности

ности их применения у больных мягкой и умеренной АГ.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Проведено двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование у больных мягкой и умеренной АГ. Каждый больной подписывал информированное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено НЭК. Схема проведения исследования представлена на рис. 1.

Включали пациентов с мягкой и умеренной АГ ($140 \leq \text{САД} \leq 180$ мм рт.ст. и/или $90 \leq \text{ДАД} \leq 110$ мм рт.ст.). В исследование не включали больных со злокачественной и вторичной АГ, нестабильной стенокардией, перенесенным в ближайшие 6 мес острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), сердечной недостаточностью, гемодинамически значимыми пороками сердца, нарушениями функции печени и почек, подагрой, алкогольным анамнезом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями.

Обследовали 31-го пациента (14 мужчин и 17 женщин), из которых 21 (66%) с АГ I ст. и 10 (34%) – II ст., в возрасте от 39 до 81 года (ср. возраст – 60 лет). Длительность заболевания АГ составила от 6 мес до 43 лет (в среднем – 17,9 лет).

Последовательность назначения курсов оригинального и генерического препарата амлодипина для каждого больного определялась путем рандомизации. Целью лечения было достижение целевого уровня АД $< 140/90$ мм рт.ст.

Пациенту предоставлялась полная информация об изучаемых препаратах, целях, задачах и методах исследования, после чего он подписывал информированное согласие на участие в исследовании. До его начала все пациенты проходили предварительное обследование, включающее физикальный осмотр, измерение параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС), регистрацию ЭКГ в 12-ти отведениях, общий анализ мочи, общий и биохимический анализ крови (глюкоза, билирубин, креатинин, АСТ, АЛТ). По показаниям проводи-

лись дополнительные исследования (УЗИ, ЭхоКГ, РЭГ, дополнительные анализы и др.).

Содержание визитов

Визит Т₀. Визит включал получение информированного согласия, сбор анамнеза, предварительное обследование, после чего на 2 нед отменялась вся медикаментозная терапия («период отмывания»).

Визит Т₁. Через 2 нед после визита Т₀ пациенту выдавался один из исследуемых препаратов, согласно схеме рандомизации, с рекомендацией принимать 1 таблетку утром в одно и то же время. Первый прием препарата осуществлялся в клинике в присутствии врача. Непосредственно перед приемом и через 2 ч измеряли САД, ДАД и ЧСС. Следующий визит назначался через 2 нед натошак без приема исследуемого препарата (через 24 ± 1 ч после приема последней таблетки).

Визит Т'₁. Через 2 нед после визита Т₁ пациент приходил утром натошак. У него измеряли АД и ЧСС и брали пробу крови для определения концентрации амлодипина. В случае достижения целевых значений АД пациент продолжал лечение одним из препаратов амлодипина в дозе 5 мг/сут. При неэффективности назначенной терапии дозу амлодипина увеличивали до 10 мг/сут. Очередную дозу препарата (5 или 10 мг) пациент принимал в присутствии врача; через 2 часа у него снова измеряли АД и ЧСС, регистрировали побочные эффекты.

Визит Т''₁. Пациент приходил через 2 нед после визита Т'₁ утром натошак, не принимая очередную дозу препарата. Измеряли параметры гемодинамики и брали пробу крови для определения концентрации амлодипина. В случае достижения целевых значений АД пациент продолжал лечение одним из препаратов амлодипина в дозе 5–10 мг/сут еще в течение 2 нед. При неэффективности монотерапии амлодипином назначалась комбинированная терапия в составе: амлодипин 10 мг/сут + гипотиазид 25 мг/сут. Пациент в присутствии врача принимал очередную дозу препарата и через 2 ч у него измеряли АД и ЧСС, регистрировали побочные эффекты.

Визит Т₂. Через 6 нед активного лечения у пациента измеряли АД и ЧСС, регистрировали ЭКГ и брали пробу крови для определения концентрации амлодипина. Затем пациент в присутствии врача принимал последнюю дозу препарата, и через 2 ч у него снова измеряли АД и ЧСС, после чего начинался 2-недельный отмывочный период.

Через 14 дней после отмены первого изучаемого препарата проводился второй аналогичный курс терапии с другим изучаемым препаратом. Визиты в клинику и процедуры проводились по той же схеме (визиты Т₃ – Т₄).

Измерение параметров гемодинамики

АД на руках измеряли в положении сидя после 5 мин отдыха трижды с интервалом между измерениями в 2–

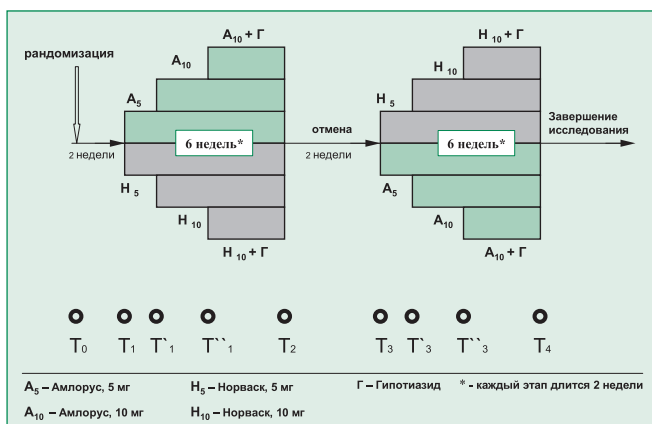


Рисунок 1. Дизайн исследования

3 мин и выбирали наименьшее значение. Руку для дальнейших измерений выбирали на первом визите после измерения АД на двух руках (в пользу более высоких значений). АД измеряли с помощью автоматического прибора для измерения артериального давления производства MediTech (США). ЧСС считали в течение 1 мин, контролируя время по секундомеру.

Определение амлодипина в плазме крови

Пробы крови брали до приема очередной дозы препарата из локтевой вены в количестве 5 мл в стеклянные пробирки с добавлением гепарина. Пробы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин, полученную плазму хранили при $t\ 36^{\circ}\text{C}$ до анализа. Концентрацию амлодипина в плазме определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии («Agilent 1100», США) с масс-спектрометрическим детектированием (электроспрей). В работе использовали субстанцию амлодипина, предоставленную фирмой-производителем. Детектирование проводилось по протонированному молекулярному иону $(M+H)^+$ с $m/z\ 409,3$.

Калибровочную кривую получали в результате анализа проб сыворотки с добавками известных количеств амлодипина. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 1,00 – 25 нг/мл. График описывался линейным уравнением $Y=mx+b$, где $m=1,223 \cdot 10^4$, $b=1,260 \cdot 10^4$, коэффициент корреляции 0,9985, предел обнаружения 0,50 нг/мл.

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием стандартных методов описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), критериев значимости (t-критерий Стьюдента, Фишера, Манна-Уитни и т.д.). Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение среднего.

Результаты

Динамика концентраций амлодипина в плазме крови больных на фоне регулярного приема препаратов Амлорус и Норваск представлена на рис. 2. Достоверных различий не было зарегистрировано ни в одной точке. У 1 пациентки амлодипин не определялся ни в одной точке на фоне приема обоих препаратов.

Динамика АД на фоне 6-недельного приема Амлоруса и Норваска представлена на рис. 3 и 4. Оба препарата вызвали достоверное снижение САД по сравнению с исходными значениями уже через 2 нед регулярного приема в дозе 5 мг и более выраженное – через 4 и 6 нед. Снижение ДАД при каждом визите через 2 ч после приема очередной дозы препарата также было достоверным, однако колебания ДАД через 4 и, особенно, через 6 нед были существенно меньше.

Различие в степени снижения ДАД между препаратами через 2 нед терапии было на грани достоверно-

сти ($p=0,05$), однако при дальнейшем приеме нивелировалось.

Средние значения ЧСС на фоне регулярного приема Амлоруса и Норваска представлены в табл. 1. Влияние Амлоруса и Норваска на ЧСС было незначительным и недостоверным.

Зависимость величины гипотензивного эффекта от уровня амлодипина в плазме крови больных характеризовалась очень высокими значениями коэффициента линейной корреляции (табл. 2). Интересно, что у пациентки Л., у которой амлодипин не детектировался ни в одной точке, наблюдался хороший гипотензивный эффект при приеме обоих препаратов. По-видимому, это можно объяснить «эффектом плацебо» при невысоком исходном давлении (140-144/92 мм рт.ст.).

Характер побочных эффектов при приеме изучаемых препаратов представлен в табл. 3. У 2-х пациентов при приеме Норваска наблюдались незначительные отеки нижних конечностей, не потребовавшие исключения из исследования. Через 10-12 дней отеки исчезли. У 1-й пациентки при приеме Амлоруса наблюдались выраженные отеки стоп и голеней, потребовав-

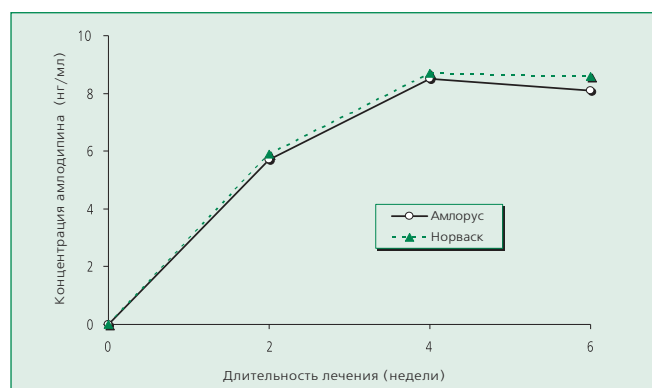


Рисунок 2. Средние фармакокинетические профили амлодипина у больных мягкой и умеренной АГ на фоне регулярного приема Амлоруса и Норваска (n=29)

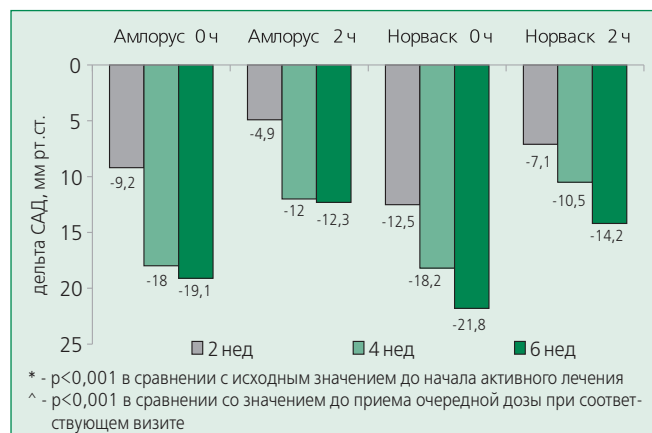


Рисунок 3. Динамика САД у больных мягкой и умеренной АГ до приема очередной дозы препарата и через 2 часа после приема на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30)

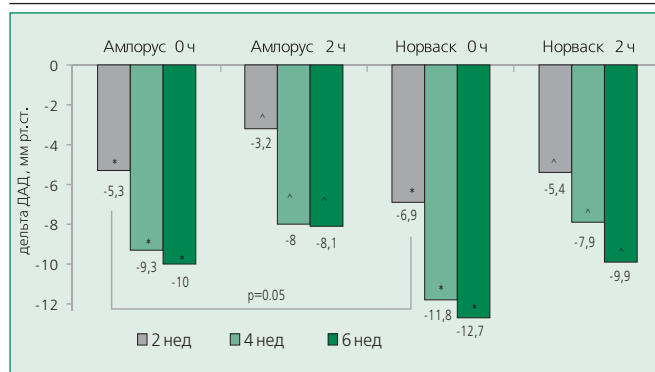


Рисунок 4. Динамика ДАД у больных мягкой и умеренной АГ до приема очередной дозы препарата и через 2 часа после приема на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30). Обозначения те же, что и на рис. 3

шие исключения из исследования.

Результаты индивидуального анализа представлены в табл. 4. По всем показателям препараты практически не отличались друг от друга, за исключением влияния на ДАД. Однако важно отметить, что у 3-х пациентов при приеме обоих препаратов не было достигнуто целевое значение САД и у 2-х – ДАД. При этом, в случае Норваска у пациента К. не было достигнуто целевое значение САД и ДАД на фоне гораздо более низких (практически следовых) концентраций амлодипина в крови, по сравнению с приемом Амлоруса, что может свидетельствовать о нерегулярном приеме Норваска. Пациентка Д. во время лечения Норваском сломала руку, что также могло сказаться на эффективности терапии по сравнению с Амлорусом.

Средняя доза Амлоруса и Норваска во время последнего визита была одинакова и составила 8,5 мг/сут. При монотерапии Амлорусом целевой уровень АД был достигнут в 76,6% случаев и в 73,3% случаев при монотерапии Норваском, однако различия не достигли уровня статистической значимости.

С учетом комбинированной терапии целевого уровня САД и ДАД (АД < 140/90 мм рт.ст.) в результате 6 нед терапии достигли 29 пациентов (96,6%) в группе Амлоруса и 27 (90%) пациентов в группе Норваска; добавление ГХТ потребовалось у 7 (23,3%) больных, принимавших Амлорус и у 8 (26,75%), принимавших Норваск.

Таблица 2. Коэффициент корреляции между концентрацией амлодипина и показателями гемодинамики у больных АГ на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30)

Препарат	САД	ДАД	ЧСС
Амлорус	-0,97	-0,96	-0,99
Норваск	-0,91	-0,98	-0,75

Таблица 3. Нежелательные явления, наблюдавшиеся на фоне приема Амлоруса и Норваска (n=31)

Описание побочного эффекта	Число наблюдений	
	Амлорус	Норваск
Незначительные отеки нижних конечностей (не требовалось исключение из исследования)	-	2*
Выраженные отеки стоп и голеней (потребовалось исключение из исследования)	1*	-
Перелом руки	-	1**

Примечание * – вероятная связь с приемом препарата
** – сомнительная связь с приемом препарата

При анализе стоимости лечения с учетом средних доз препаратов амлодипина и ГХТ в обеих группах (8,5 мг амлодипина и 5,83 мг ГХТ при использовании Амлоруса и 8,5 мг амлодипина и 6,67 мг ГХТ при использовании Норваска) было установлено, что реальная стоимость лечения 1-го больного в месяц при равной безопасности составляет 221 р. для Амлоруса и 727 р. для Норваска (разница в стоимости почти в 3,3 раза). При подсчете стоимости снижения ДАД на 1 мм рт.ст. ценовые различия оказались несколько меньше, составив 22,6 р. для Амлоруса против 57,2 р. для Норваска. Средняя цена препарата рассчитывалась на основании цен на препарат в аптечной сети г. Москвы (www.apteka.ru) на 17.11.2007. Таким образом, суммарные затраты на лечение для обеспечения эквивалентного антигипертензивного эффекта при одинаковой безопасности при использовании генерического препарата амлодипина Амлоруса оказались значительно ниже, чем при применении оригинального препарата Норваск.

Обсуждение

Идентичность основного действующего лекарственного вещества еще не гарантирует равного терапевтического эффекта и профиля безопасности генерического

Таблица 1. Средние значения ЧСС у больных мягкой и умеренной АГ до и через 2 ч после приема очередной дозы препарата на фоне терапии Амлорусом и Норваском (n=30)

Препарат	Показатель, уд./мин	Период исследования			
		Исходные данные	2 нед	4 нед	6 нед
Амлорус	ЧСС 0	68,6±12,2	70,4±12,2	68,3±8,3	68,4±8,0
	ЧСС 2ч	70,3±9,5	70,5±8,7	71,8±9,6	69,6±6,5
Норваск	ЧСС 0	66,4±9,4	69,1±11,2	68,3±7,7	66,7±8,0
	ЧСС 2ч	67,7±8,8	69,6±8,5	69,5±7,8	68,6±7,6

Данные представлены в виде М±SD

Таблица 4. Результаты индивидуального анализа клинической эффективности Амлоруса и Норваска (n=30)

Результат	Число пациентов	
	Амлорус	Норваск
Не достигли целевого значения САД < 140 мм рт.ст.	6	5
Не достигли целевого значения ДАД < 90 мм рт.ст.	2	6
Не достигли целевого значения САД и ДАД (САД < 140 мм рт.ст. и ДАД < 90 мм рт.ст.)	1	3
Не достигли целевого значения САД ≤ 140 мм рт.ст.	5	3
Не достигли целевого значения САД ≤ 90 мм рт.ст.	2	2
Не достигли целевого значения САД и ДАД (САД ≤ 140 мм рт.ст. и ДАД ≤ 90 мм рт.ст.)	1	1
Потребовалось увеличение дозы с 5 мг до 10 мг	21	21
Потребовалось добавление гипотиозида	7	8

го и оригинального препарата, поскольку существенное значение имеют качество составляющих (активного вещества и инертных примесей, наполнителей и т.д.) и особенности технологического процесса. Имеются данные как о полной терапевтической эквивалентности оригинального и генерического препарата [6, 7], так и неполной [10] при равной безопасности. В ряде исследований была выявлена клиническая эквивалентность при худшем профиле безопасности [8]. В других - меньшая эффективность и худшая переносимость.

Результаты изучения фармакокинетики Амлоруса и Норваска у больных мягкой и умеренной АГ свидетельствуют о полной фармакокинетической эквивалентности генерического препарата оригинальному и подтверждают результаты их сравнительного изучения у здоровых добровольцев [11].

В данном исследовании подтверждена высокая эффективность монотерапии амлодипином при мягкой и умеренной АГ, составившая 73-77%, что соответствует данным большинства авторов [12].

Достижение целевого уровня АД в 90-96% на фоне терапии амлодипином в сочетании с ГХТ свидетельствует о высокой антигипертензивной эффективности данной комбинации при лечении больных мягкой и умеренной АГ.

Полученные нами данные подтверждают сопоставимость эффекта двух препаратов амлодипина: Амлоруса и Норваска – как в виде монотерапии, так и в комбинации с ГХТ у больных мягкой и умеренной АГ. Наблюдавшаяся тенденция к различию в степени снижения САД и ДАД после 2-х нед терапии обусловлена, по-видимому, постепенным нарастанием гипотензивного эффекта, достигающего своего максимума к 4-6-й нед приема. Исчезновение различий в степени снижения АД к 4-й неделе приема подтверждает это.

Отсутствие достоверного изменения ЧСС на фоне лечения амлодипином свидетельствует о том, что препарат не активирует симпатно-адреналовую систему, что характерно для короткодействующих препаратов из

группы АК [1].

Одинаковая частота развития побочных эффектов на фоне приема оригинального и генерического препарата свидетельствует о высоком качестве производства Амлоруса и его безопасности.

Данное исследование было небольшим по числу включенных пациентов, а срок наблюдения ограничился 6-ю нед лечения каждым из них. Оценка соотношения эффектов обоих препаратов на более отдаленных этапах лечения требует более длительных исследований.

Заключение

Генерический препарат амлодипина Амлорус безопасен и терапевтически и фармакокинетически эквивалентен оригинальному препарату Норваск при значительно более низкой стоимости лечения.

Литература

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007;25:1105-87.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е издание. М.: МИА; 2005.
3. Dahl F B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2005;366:895-906.
4. Pilot Procurement Project for Quality and Sourcing (Pre-qualification) of HIV/AIDS drugs. WHO Drug Information 2002;16(1):31-2.
5. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении. Фарматека 2003;(3):103-4.
6. Лукина Ю.В., Деев А.Д., Дмитриева Н.А. и др. Сравнительное изучение нового препарата метопролола тартрата пролонгированного действия – эгилора ретард и оригинального препарата метопролола сукцината – беталока ЗОК у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. Рационал фармакотер кардиол 2005;(3):35-40.
7. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Изучение терапевтической эквивалентности двух препаратов амлодипина (оригинального и воспроизведенного) у больных артериальной гипертензией. Результаты двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования. Росс кардиол журн 2004;(4):53-6.
8. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов эналаприла малеата и гидрохлортиазида: «рениприла ГТ» и «ко-ренитека» у больных мягкой и умеренной АГ. Рационал фармакотер кардиол 2005;(3):29-34.
9. Недогода С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла-ренитека (энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия 2000;(1):52-4.
10. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Шилова Е.В. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных АГ 1-2ст. Рационал фармакотер кардиол 2007;(3):15-21.
11. Белолипецкая В.Г., Кузнецова А.А., Суханов Я.В. и др. Новый отечественный антагонист кальция Амлорус: сравнительное фармакокинетическое исследование с Норваском. Трудный пациент 2006;4(8):35-8.
12. Погосянц О.Б. Амлодипин: что можно сказать нового? РМЖ 2004;12(23):1321-23.

ВЛИЯНИЕ СПИРАПРИЛА НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ МЕЖПРИСТУПНОГО ИНТЕРВАЛА ПРИ ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ МЕРЦАТЕЛЬНОЙ АРИТМИИ

Л.Н. Чихирева, В.И. Малахов, Е.С. Быкова, С.Ф. Соколов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

Влияние спираприла на длительность межприступного интервала при пароксизмальной мерцательной аритмии

Л.Н. Чихирева, В.И. Малахов, Е.С. Быкова, С.Ф. Соколов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Москва

Цель. Оценить влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента спираприла на эффективность профилактической антиаритмической терапии больных с пароксизмальной мерцательной аритмией (МА).

Материал и методы. В открытое перекрестное исследование двух методов лечения с периодами полной отмены профилактической антиаритмической терапии было включено 40 пациентов с пароксизмальной МА. В течение 3 мес каждый больной получал комбинированную терапию (КТ) – профилактическую антиаритмическую терапию (ААТ) и спираприл в дозе 6 мг/сут (группа КТ) и только профилактическую ААТ (группа ААТ).

Результаты. Периоды до первого и второго пароксизма МА после отмены ААТ были сопоставимы в группах ААТ и КТ ($p=0,4$ и $p=0,6$ соответственно, критерий logrank).

Заключение. Использование спираприла в качестве вспомогательного средства при лечении больных с пароксизмальной МА в течение 3 мес не влияет на длительность межприступного интервала.

Ключевые слова: пароксизмальная мерцательная аритмия, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, спираприл, антиаритмическая терапия

РФК 2007;5:45-53

Effect of spirapril on the length of interictal interval in paroxysmal atrial fibrillation

L.N. Chikhireva, V.I. Malahov, E.S. Bykova, S.F. Sokolov

Russian Cardiological Research Complex of Rosmedtechnology, Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow

Aim. To evaluate effects of angiotensin converting enzyme inhibitor spirapril on efficacy of preventive antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).

Material and methods. 40 patients with paroxysmal AF were involved in open-label, cross-over study with periods of antiarrhythmic drug withdrawal. During 3 months all patients received by turns two types of therapy: combination of preventive antiarrhythmic therapy with spirapril 6 mg once daily - (CT group) or preventive antiarrhythmic therapy only (AT group).

Results. AF-free intervals to the first and the second AF paroxysms during antiarrhythmic drug withdrawal were comparable in AT and CT groups ($p=0,4$ and $p=0,6$, respectively, logrank test).

Conclusion. Spirapril added to the basic preventive antiarrhythmic therapy during 3 months had no effect on the length of interictal period in paroxysmal AF.

Key words: paroxysmal atrial fibrillation, angiotensin-converting enzyme inhibitors, spirapril, antiarrhythmic therapy

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:45-53

Антиаритмические препараты до настоящего времени остаются ведущими лекарственными средствами при лечении мерцательной аритмии (МА). В то же время, экспериментальные исследования показывают, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II (А-II) могут предотвращать, а в ряде случаев и вызвать обратное развитие патологических изменений в предсердиях, благоприятно влияя на течение МА. Препараты этих классов способны снижать внутрипредсердное давление, изменять тонус симпатической нервной системы, влиять на ионные каналы, а также предотвращать развитие структурных изменений в предсердиях [1].

К настоящему моменту в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях TRACE [2], SOLVD [3], Val-HeFT [4], CHARM [5], LIFE [6] получены данные о снижении риска фибрилляции предсердий (ФП) при применении ИАПФ и блокаторов рецепторов AT-1. Кро-

ме того, прием ИАПФ повышает эффективность электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой МА [7] и приводит к снижению частоты ее рецидивов как в ранние, так и в отдаленные сроки наблюдения [8]. Аналогичные результаты получены и при назначении ирбесартана [9].

Эффективность ИАПФ при лечении больных с пароксизмальной МА без органической патологии сердца остается малоизученной.

Цель настоящего исследования – оценка влияния ИАПФ спираприла (СП) на продолжительность межприступного интервала у больных с пароксизмальной МА.

Материал и методы

Исследование планировали как открытое перекрестное сравнение результатов двух методов лечения. Пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании, в котором по-

лностью излагался протокол данной работы. В контрольный период всем пациентам отменяли ранее назначенные антиаритмическую терапию (ААТ), гипотензивные препараты и средства, влияющие на функцию вегетативной нервной системы.

В исследование включали пациентов старше 20 лет при наличии документированных пароксизмов МА, каждый из которых ощущался больным как неритмичное учащенное сердцебиение. При этом спонтанные приступы МА регистрировались с частотой не реже 1-го раза в 2 недели.

Пациентов не включали в исследование, если имели место: 1) прочие нарушения ритма сердца, требующие специального лечения; 2) нарушения функции щитовидной железы, декомпенсированный сахарный диабет, анемия; 3) приступы МА, сопровождающиеся нарушениями гемодинамики и требующие экстренной электрической кардиоверсии; 4) сердечная недостаточность II-IV ФК по NYHA; 5) артериальная гипертензия 3-й степени или сопутствующая гипертрофия миокарда левого желудочка с толщиной стенок левого желудочка 1,4 см и более; 6) инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия в анамнезе; 7) прием ИАПФ на момент включения в исследование; 8) противопоказания к назначению ИАПФ или ААТ; 9) появление побочных эффектов на фоне ААТ или приема СП; 10) отсутствие эффекта ААТ, оцененного в коротком курсе лечения.

Через 6 периодов полувыведения от момента отмены препаратов проводили эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), записывали стандартную ЭКГ в покое. Затем регистрировали длительность межприступного интервала (МПИ) – время между двумя спонтанными приступами МА. После развития второго приступа МА назначали ААТ и оценивали ее эффективность в условиях короткого курса лечения. Далее пробным курсом назначали СП для оценки его переносимости.

Пациентов, удовлетворявших критериям включения в исследование, распределяли в две группы, используя рандомизацию методом последовательных номеров [10]. Больным первой группы на первом этапе исследования (3 мес) проводили ААТ, а пациентам второй группы дополнительно к ААТ назначали СП в дозе 6 мг/сут. В конце третьего месяца от начала лечения всем пациентам проводили повторные ЭхоКГ исследование, ХМ ЭКГ, регистрировали ЭКГ в покое. Затем пациентам обеих групп отменяли ААТ и определяли временной интервал от момента отмены препарата до развития первого, а затем – от начала первого до второго спонтанного пароксизма МА (соответственно, первый и второй МПИ). На всем протяжении этого периода пациенты второй группы продолжали прием СП.

На втором этапе исследования все больные возоб-

новляли прием ААТ. Испытуемым первой группы дополнительно назначали СП в дозе 6 мг/сут, а пациентам второй группы его отменяли. Через 3 месяца больным обеих групп проводили обследование, аналогичное выполненному на первом этапе исследования.

Основным показателем, по которому оценивалась способность СП влиять на течение МА, являлась длительность спонтанного МПИ в условиях отмены ААТ. В обязательном порядке вторично оценивали число приступов МА за период наблюдения, показатели ЭхоКГ, ХМ ЭКГ и данные стандартной ЭКГ.

В качестве основного антиаритмического препарата использовали аллапинин (АЛ) (ПЭЗ ВИЛАР, Россия). На каждом из этапов подбирали индивидуальную минимально эффективную дозу АЛ для каждого пациента. Для этого начальную суточную дозу 25 мг увеличивали на 25 мг после оценки действия препарата и измерения длительности интервалов на ЭКГ. Предельно допустимым считали удлинение комплекса QRS на 50% от его величины в контроле. В результате, дозы АЛ у разных больных колебались от 25 до 150 мг/сут. На протяжении первого этапа исследования эти дозы оставались неизменными. На втором этапе назначение АЛ начинали с дозы, составляющей 50% от дозы первого этапа. В случае появления у больных приступа МА в сроки, сопоставимые с контрольным МПИ, дозу АЛ увеличивали на 25 мг/сут и сохраняли ее до конца наблюдения. При этом, возникший пароксизм не учитывали при подсчете общего числа приступов.

Вторым компонентом ААТ служили бета-адреноблокаторы (БАБ). Их назначали с целью нивелирования возможных неблагоприятных эффектов АЛ (например, учащение синусового ритма) для снижения частоты сердечных сокращений во время возможного пароксизма МА, а также в качестве гипотензивной терапии у больных с артериальной гипертензией в период, когда назначение СП не было предусмотрено. Пациентам назначали БАБ, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью. Выбор БАБ был произвольным, и его доза, подобранная индивидуально в начале исследования, не менялась на всем его протяжении. В конце каждого из этапов отмену БАБ, в отличие от АЛ, не производили.

Полностью эффективной ААТ считали, если пациенты не ощущали приступов ФП и во время ХМ ЭКГ у них регистрировался синусовый ритм. Частично эффективной ААТ считали при увеличении длительности МПИ по сравнению с исходным в сочетании с улучшением субъективной переносимости приступов МА. Терапию оценивали как неэффективную при сохранении прежней частоты приступов или их учащении.

СП (Квадрорил® производства AWD ГмБХ, ФРГ) назначали после подбора ААТ при условии полной или частичной эффективности последней. В первый прием

назначали 3 мг/сут однократно, далее - 6 мг/сут однократно.

Регистрацию ЭКГ проводили в утренние часы перед очередным приемом АЛ и через 2 ч после него. После 5-минутного покоя в горизонтальном положении синхронно регистрировали 12 стандартных отведений ЭКГ на протяжении 5 мин (кардиологический автоматизированный комплекс Astrocord® Polysystem-4 производства ЗАО «Медитек», Россия). Кроме измерения ЭКГ интервалов для контроля дозы АЛ, определяли длительность зубца Р. В пяти последовательных циклах измеряли интервал от наиболее раннего до наиболее позднего отклонения зубца Р в любом из 12-ти отведений. Далее рассчитывали среднюю величину показателя.

Регистрацию и анализ холтеровских записей ЭКГ проводили с использованием аппаратуры Astrocord® Holtersystem-2F (ЗАО «Медитек», Россия). Запись выполняли в 3-х некорригированных ортогональных отведениях. После ручного редактирования результатов определяли частоту синусового ритма (среднюю, максимальную и минимальную за 24 ч), а также частоту и характер наджелудочковой эктопической активности с особым выделением эпизодов МА и сопоставлением их с субъективными ощущениями пациентов.

Результаты перекрестного исследования анализировали в объединенных по принципу одинакового лечения группах ААТ и КТ.

При статистической обработке данные представляли в виде « $M \pm \sigma$ » при нормальном распределении и в виде медианы (25, 75 процентиля) при ненормальном распределении. Для сравнения параметрических данных с нормальным распределением использовали t-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения применяли метод Манна-Уитни. Изменения на фоне лечения оценивали парным тестом Вилкоксона. Различия качественных признаков оценивали методом χ^2 либо точного критерия Фишера. Для оценки влияния СП на длительность МПИ в изучаемых группах строили кривые Каплана-Мейера (дожития до пароксизмов МА), которые сравнивали с помощью критерия logrank [11]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

За период с 2000 по 2003 гг. были обследованы 82 пациента, находившиеся в отделе клинической электрофизиологии Института кардиологии им. А.Л. Мясникова по поводу пароксизмальной ФП. Из них у 12-ти пациентов от профилактической ААТ было решено воздержаться. Еще 2 больных отказались от постоянной длительной ААТ.

У 68 пациентов была оценена эффективность АЛ в коротком курсе лечения. При этом, у 11 (16,2%) больных эффект отсутствовал. В 1 (1,5%) случае отме-

чался выраженный побочный эффект, в связи с чем препарат был отменен. У 56 (82,4%) пациентов ААТ была полностью (46 больных - 67,6%) или частично (8 больных - 11,8%) эффективна.

Из исследования были исключены 12 из 68 пациентов, ранее принимавших ИАПФ. Еще 4 больных отказались от участия в исследовании. Таким образом, было отобрано 40 пациентов, которых поровну распределяли в две группы.

Через 1 мес от начала наблюдения 14 пациентов с полным эффектом ААТ (3 из первой группы и 11 из второй) отказались от дальнейшего участия и выбыли из исследования, хотя самостоятельно продолжили ААТ и прием СП.

В конце первого этапа исследования у четырех пациентов (двух из первой группы и двух из второй) при отмене АЛ пароксизмы МА не возобновлялись. Только 1 из этих 4 пациентов принимал БАБ. В течение следующего года эти больные приступов ФП не ощущали, на ЭКГ регистрировался синусовый ритм. Один больной из первой группы по завершению первого этапа исследования отказался от участия во втором этапе.

У двух пациентов (по одному из каждой группы) на втором этапе исследования появились жалобы на пресинкопальные и синкопальные состояния. После отмены ААТ при проведении ХМ ЭКГ у этих больных были зарегистрированы паузы длительностью свыше 3 с, сопровождавшиеся симптомами. Пациентам рекомендована имплантация искусственного водителя ритма сердца, и они выведены из исследования.

Таким образом, полностью перекрестное исследование выполнено у 19 пациентов, а полноценный анализ результатов ААТ и КТ проведен у 23-х и 22-х пациентов, соответственно (рис. 1). Основные клинические и демографические данные этих пациентов отражены в табл. 1.

Число приступов ФП у 19 пациентов, полностью прошедших перекрестное исследование, в контроле составило 10 (6,4; 30) в месяц. На фоне ААТ оно снизилось до 0 (0; 3,75) ($p < 0,001$), на фоне КТ - также до 0 (0; 0,75) ($P < 0,001$). Различия между результатами ААТ и КТ были статистически незначимы ($P = 0,06$). Различия в дозах АЛ на двух этапах исследования также отсутствовали ($1,1 \pm 0,29$ и $1,13 \pm 0,41$ мг/кг в сутки, соответственно, $P = 0,7$).

После отмены АЛ в группе ААТ ($n = 19$) отмечалось статистически значимое увеличение длительности первого МПИ ($P < 0,01$), по сравнению с контрольным. Медиана времени дожития без пароксизма МА в контрольный период составляла 3 (0,1; 5) дня, а после отмены АЛ - 5 (3; 18) дней. Длительность второго МПИ в группе ААТ не отличалась от продолжительности исходного МПИ ($P = 0,7$) (рис. 2). В группе КТ ($n = 19$) выявлены аналогичные изменения: статистически значимое

Таблица 1. Основные клинические и демографические данные пациентов групп антиаритмической (ААТ) и комбинированной терапии (КТ)

Показатель	Группа ААТ (n=23)	Группа КТ (n=22)	p
Пол, м/ж	14/9	15/7	0,841
Возраст, лет	56,1±8,9	56,7±8,9	0,811
Индекс массы тела, кг/м ²	27,4 (25,9;30,7)	27,5 (26,7;31,3)	0,602
Идиопатическая МА, число случаев	13	11	0,889
Число случаев МА на фоне ГБ или симптоматической АГ	10	11	0,889
Длительность болезни, годы	2 (1; 5,8)	2 (1; 8)	0,910
Длительность межприступного интервала, дни	3 (0,1; 5)	3 (0,1; 5)	0,982
Число пациентов с непрерывным рецидивированием МА до лечения	7	6	0,924
Число пациентов с полным эффектом ААТ	16	15	0,824
Доза аллапинина, мг/сут	100 (100; 100)	100 (75; 100)	0,554
Число пациентов, получающих БАБ	20	19	1,0

ГБ – гипертоническая болезнь, АГ – артериальная гипертензия, БАБ – бета-адреноблокаторы, МА – мерцательная аритмия

Таблица 2. Артериальное давление, длительность зубца Р и суточные частоты ритма сердца у пациентов групп антиаритмической и комбинированной терапии исходно и на фоне лечения

Показатель	Исходные данные			На фоне лечения				
	ААТ, n=23 (1)	КТ, n= 22 (2)	p ₁₋₂	ААТ, n=23 (3)	КТ, n=22 (4)	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₂₋₄
САД (мм рт.ст.)	140 (120;157,5)	137,5 (120; 180)	0,8	130 (120;140)	120 (120;140)	0,7	<0,001	<0,001
ДАД (мм рт.ст.)	90 (80; 100)	87,5 (80; 100)	0,8	80 (70; 90)	72,5 (70; 90)	0,4	<0,004	<0,001
Длительность Р (мс)	117,9±21,8	118,7±22,6	1,0	134,9±21,4	139,5±19,4	0,6	<0,006	<0,01
Максимальная ЧСС (уд/мин)	111,0±16,4	110,3±14,9	0,9	111,0±16,2	110,3±14,9	0,9	0,4	0,9
Минимальная ЧСС (уд/мин)	46,4±6,0	47,3±5,9	0,6	49,1±5,1	46,6±6,5	0,2	0,08	0,9
Средняя ЧСС (уд/мин)	70 (62,3;72,8)	69,5 (59; 75)	0,6	69 (65,5;72)	66 (59;73,3)	0,3	0,6	0,4

p₁₋₂ – уровень значимости различий при сравнении соответствующих исходных данных групп ААТ и КТ; p₃₋₄ – уровень значимости различий при сравнении соответствующих данных групп ААТ и КТ, зарегистрированных на фоне лечения; p₁₋₃ – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе ААТ; p₂₋₄ – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе КТ.

увеличение первого МПИ ($P < 0,003$) и отсутствие значимых различий ($P = 0,6$) при сравнении второго МПИ с контрольным (см. рис. 2). Медиана времени дожития без пароксизма МА в контрольный период составила 3 (0,1; 5) дня и при отмене ААТ до первого пароксизма – 7 (3; 14) дней.

Сравнение кривых Каплана-Мейера, отражающих дожитие как до первого, так и до второго пароксизмов ФП после отмены АЛ, статистически значимых различий между изучаемыми группами не выявило ($P = 0,4$ и $P = 0,6$, соответственно) (см. рис. 2А и 2Б).

Исходных различий между группами ААТ и КТ по уровням артериального давления, длительности зуб-

ца Р на ЭКГ в 12-ти отведениях, показателям суточного мониторирования ЭКГ (табл. 2), данным Эхо-КГ (табл. 3) не обнаружено. При этом, и у пациентов группы ААТ, и у больных группы КТ исходные размеры камер и толщина стенок сердца находились в пределах нормальных значений.

На фоне лечения у пациентов обеих групп обнаружены статистически значимые увеличение длительности зубца Р и снижение уровней систолического и диастолического АД, по сравнению с соответствующими исходными значениями. Различий между группами по данным показателей на фоне лечения не обнаружено (см. табл. 2). На фоне лечения 75% больных

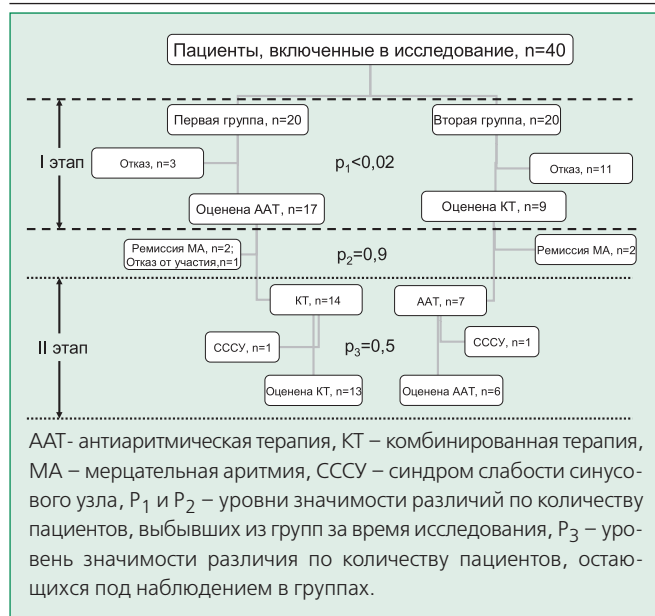


Рисунок 1. Протокол исследования

в обеих группах достигли нормальных цифр АД.

При сравнении показателей ЭхоКГ, выполненных на фоне лечения у пациентов обеих групп, статистически значимых различий также не обнаружено. Обращает на себя внимание то, что на фоне лечения у пациентов группы КТ зарегистрированы меньшие размеры левого предсердия по сравнению с больными группы ААТ, однако данное различие не достигает статистической значимости ($P = 0,07$) (см. табл. 3). При сравнении показателей на фоне терапии с соответствующими исходными данными у пациентов группы КТ различий не обнаружено ни по одному из показателей ЭхоКГ, тогда как у больных группы ААТ выявляется статистически значимое уменьшение размеров аорты на 2 мм ($P < 0,04$) и увеличение размеров левого предсердия на 3,7 мм ($P < 0,003$) (см. табл. 3).

Обсуждение

В нашем исследовании использование ИАПФ при лечении больных пароксизмальной формой МА без органической патологии сердца не оказало влияния на длительность МПИ, то есть на частоту рецидивов МА. Наблюдавшееся после отмены АЛ увеличение продолжительности первого МПИ по сравнению с контрольным не связано с назначением СП, поскольку наблюдалось и в группе ААТ. Само же удлинение МПИ может иметь двоякую природу. Во-первых, после отмены АЛ на протяжении некоторого времени может сохраняться его антиаритмическое действие за счет остаточного содержания в организме лаппаконитина и его метаболитов. Это может объяснить расхождение контрольных и посттерапевтических кривых Каплана-Мейера в диапазоне коротких МПИ, в среднем, на двое суток (см. рис. 2). Но удлинение первого МПИ на 10 и более су-

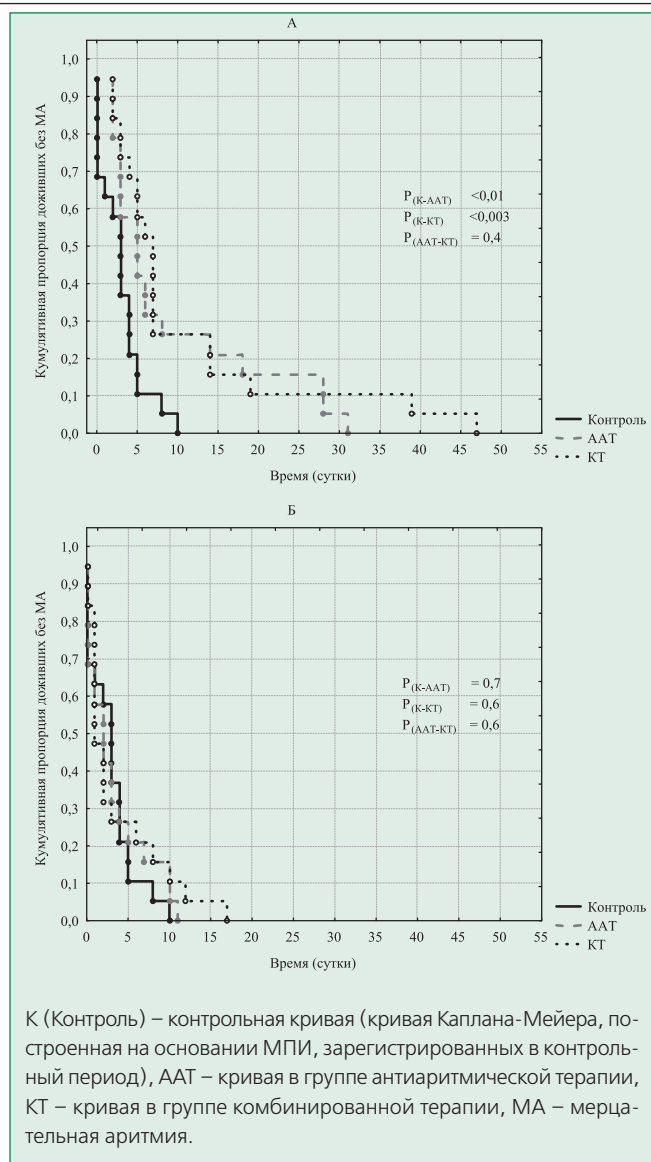


Рисунок 2. Дожитие пациентов групп антиаритмической терапии и комбинированной терапии до первого (А) и второго (Б) пароксизмов МА после отмены аллапинина

ток явно предполагает иные механизмы. Одним из них может служить обратное электрическое ремоделирование миокарда предсердий, которое возможно при практически полном отсутствии у пациентов на протяжении 3 мес приступов МА. Следует заметить, что поведение второго МПИ не противоречит этим объяснениям.

Кроме того, нами зарегистрировано 4 случая спонтанной длительной ремиссии МА. Зависимости возникновения этого феномена от наличия или отсутствия терапии ИАПФ не выявлено. Роль терапии БАБ также может быть исключена. При анализе работ, посвященных изучению действия антиаритмических препаратов, мы не обнаружили подобных результатов. Однако в ходе наблюдения за 18 больными МА с желудочно-пище-

Таблица 3. Показатели ЭхоКГ исходно и на фоне лечения у пациентов групп антиаритмической и комбинированной терапии

Размер (см)	Исходные данные			На фоне лечения				
	ААТ (1)	КТ (2)	p ₁₋₂	ААТ(3)	КТ(4)	p ₃₋₄	p ₁₋₃	p ₂₋₄
Аорта	3,4±0,3	3,5±0,4	0,9	3,2±0,3	3,4±0,3	0,1	<0,04	0,4
ЛП	3,8±0,3	3,8±0,4	0,8	3,96±0,4	3,8±0,4	0,1	<0,003	0,2
КДРЛЖ	5,2±0,3	5,3±0,4	0,4	5,2±0,3	5,1±0,4	0,7	0,5	0,2
КСРЛЖ	2,8(2,6;3,2)	3,1(2,7;3,4)	0,4	2,9(2,7;3,4)	3,1(2,5;3,4)	0,6	0,9	0,7
ТМЖП	1,0±0,1	1,1±0,1	0,8	1,0±0,1	1,0±0,1	0,7	0,9	0,2
ТЗСЛЖ	1,1(0,9;1,1)	1,1(0,9;1,1)	0,7	1,0(0,95;1,1)	1,0(0,9;1,1)	0,9	0,1	0,7
ПЖ	2,6(2,6;2,9)	2,6(2,6;2,9)	0,9	2,6(2,3;3)	2,7(2,5;2,9)	0,9	0,3	0,4

ЛП – левое предсердие, КДРЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка, КСРЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ПЖ – правый желудочек; p₁₋₂ – уровень значимости различий при сравнении соответствующих исходных данных групп ААТ и КТ; p₃₋₄ – уровень значимости различий при сравнении соответствующих данных групп ААТ и КТ, зарегистрированных на фоне лечения; p₁₋₃ – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе ААТ; p₂₋₄ – уровень значимости различий при сравнении данных, зарегистрированных исходно и на фоне лечения в группе КТ.

водным рефлюксом, получавшими блокаторы протонной помпы, у 5 пациентов была зарегистрирована стойкая ремиссия ФП [12]. Возможно, и в нашем исследовании могло проявиться неспецифическое действие АЛ, поскольку препарат обладает многими фармакологическими эффектами, в том числе противовоспалительным и местноанестезирующим [13].

Причины отличия наших результатов от данных исследований, опубликованных ранее, видятся в следующем. В клинических испытаниях TRACE [2], SOLVD [3], Val-HeFT [4], CHARM [5], LIFE [6] и работе J.-C. Tardif и соавт. [14] речь идет о снижении риска возникновения МА, т. е. о ее первичной профилактике с помощью ИАПФ. Целью же нашей работы, как и других исследований [7 – 9, 15, 16], является предупреждение повторных эпизодов МА.

Для первичной профилактики ФП и для сохранения синусового ритма при лечении больных постоянной формой ФП в ранее выполненных исследованиях использовались следующие ИАПФ: трандолаприл [2], эналаприл [3, 7-8] и периндоприл [15-16]. Эти препараты так же, как и СП, согласно классификации L. Orie [17], относятся ко II классу ИАПФ (липофильные пролекарства). СП в качестве вспомогательного средства при лечении нарушений ритма сердца использовался впервые. Основное показание к применению СП – лечение артериальной гипертензии [18-20]. Три месяца терапии СП – достаточный срок для проявления положительного эффекта препарата, так как ранее была продемонстрирована его способность снижать массу миокарда левого желудочка через указанный промежуток времени при регулярном использовании в дозе 6 мг/сут [21]. Во всех ранее выполненных исследованиях [2-9, 14-16] ИАПФ или блокаторы рецепторов АТ-1

принимались больными в течение более длительного времени, чем в нашем исследовании.

Несмотря на то, что назначение СП не повлияло на длительность МПИ у больных пароксизмальной МА, необходимо отметить наличие положительного эффекта от приема препарата, который выражался в отсутствии отрицательной динамики размеров левого предсердия у пациентов группы КТ на фоне приема профилактической ААТ.

Поскольку АЛ в предотвращающих аритмию дозах не оказывает отрицательного инотропного действия на миокард [13], увеличение размеров левого предсердия и уменьшение размеров аорты в группе ААТ могут быть обусловлены приемом БАБ [22]. Учитывая, что исходные размеры левого предсердия, продолжительность МПИ исходно и после отмены АЛ, эффективность лечения ФП и назначаемые дозы АЛ и БАБ в группах ААТ и КТ были сопоставимы, отсутствие увеличения размеров левого предсердия у пациентов группы КТ можно объяснить только приемом СП. В исследовании Y. Yin и соавт. [16] также продемонстрирована способность лозартана и периндоприла сохранять исходные размеры левого предсердия у больных пароксизмальной МА, получающих амиодарон.

В ряде исследований [7 – 9] ИАПФ или блокаторы рецепторов АТ-1 использовали при лечении больных постоянной формой ФП, тогда как в нашем исследовании СП назначался пациентам с пароксизмальной формой МА. Известно, что постоянная и пароксизмальная формы ФП имеют ряд различий. Снижение количества рецепторов АТ-1 и повышение количества рецепторов АТ-2 к А-II по сравнению со здоровыми добровольцами наблюдается при обеих формах ФП. Однако изменения рецепторного аппарата более выражены

у больных пароксизмальной формой ФП. Так, количество АТ-1 рецепторов у них снижено на 51,7%, а уровень АТ-2 рецепторов повышен на 50,5%, тогда как у пациентов с постоянной формой данные показатели изменены на 34,9% и 24,6%, соответственно [23]. В другом исследовании было обнаружено трехкратное повышение уровня АПФ в предсердиях у больных постоянной формой МА по сравнению с больными без ФП в анамнезе, в то время как у пациентов с пароксизмальной формой МА уровень АПФ в предсердиях не был повышен [24]. Таким образом, применение ИАПФ или блокаторов рецепторов АТ-1 у больных постоянной формой МА более эффективно, чем у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

Детальный анализ ранее опубликованных исследований свидетельствует, что использование ИАПФ и блокаторов рецепторов АТ-1 при лечении и профилактике ФП оказывается эффективным только у больных с органическим поражением миокарда [2-5, 14-15] и пациентов с постоянной формой МА [7-9]. Чем более выражена органическая патология миокарда, чем больший промежуток времени отделяет пациентов от событий, приведших к ее возникновению, тем выше эффективность ИАПФ.

Назначение эналаприла больным с хронической сердечной недостаточностью в исследовании SOLVD происходило в сроки, когда органическая патология уже сформировалась [3], тогда как в исследовании TRACE пациенты получали трандолаприл на 3-7 сутки после инфаркта миокарда [2]; вероятно, поэтому относительный риск возникновения МА в первом из этих исследований был меньше, чем во втором (0,22 против 0,45, соответственно). Значительное снижение абсолютного риска развития МА на фоне приема эналаприла в исследовании SOLVD по сравнению с другими аналогичными исследованиями [4,5] подтверждает высказанное предположение. Действительно, пациенты, включаемые в протокол исследования SOLVD, имели более низкую фракцию выброса [3], чем больные в исследовании CHARM [5], и наблюдались на протяжении более длительного времени, чем в исследовании Val-HeFT [4].

Назначение блокатора рецепторов АТ-1 лозартана больным с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда левого желудочка в исследовании LIFE [6] также приводило к снижению абсолютного риска развития МА у этой категории пациентов. В исследовании С.Г. Канорского и соавт. [15] пароксизмальная МА регистрировалась на фоне гипертонической (62,9%) и ишемической (37,1%) болезни сердца. Наличие органической патологии сердца у всех больных, включенных в это исследование, объясняет причину эффективности периндоприла. Кроме того, больные не получали ААТ в этом исследовании.

Длительное существование МА приводит к развитию процессов ремоделирования миокарда предсердий даже у больных, исходно не имеющих каких-либо структурных изменений [25-30], и чем дольше существует МА, тем более выражены изменения [30-34]. Как следствие этого, применение ИАПФ в качестве основного средства лечения у больных пароксизмальной формой ФП или в качестве вспомогательного средства при лечении пациентов с постоянной формой МА также должно быть эффективным. Это и было продемонстрировано в ряде исследований [7-9, 15].

Необходимо подчеркнуть, что в наше исследование включали больных пароксизмальной формой МА при условии полной или частичной эффективности профилактической ААТ, когда суммарная продолжительность приступов ФП равна нулю или максимально снижена. Обязательным условием включения пациента в исследование была его способность ощущать каждый пароксизм МА, что подтверждалось результатами ХМ ЭКГ. Напротив, в исследование Y. Yin и соавт. [16] включали больных как с клиническим выраженным течением ФП, так и с отсутствием симптомов. Однако методы контроля эффективности проводимой терапии, применявшиеся в этой работе, не позволяют исключить ложноположительных результатов.

Для профилактики рецидивов ФП мы назначали препарат класса Ic – АЛ либо комбинацию АЛ с БАБ, в то время как в других исследованиях [7-9, 16] профилактическая ААТ осуществлялась амиодароном – препаратом III класса. Для данного препарата нельзя исключить наличия профилактического эффекта в отношении ФП, возможно, не связанного с собственно антиаритмическим действием. Амиодарон способен устранять последствия электрического ремоделирования предсердий даже при сохранении МА [35]. Вероятно, комбинация двух препаратов с подобным эффектом (амиодарона с ИАПФ или блокатором рецепторов АТ-1) и позволила достичь результатов, зарегистрированных ранее [7-9, 16]. До настоящего времени не выполнялось контролируемого «слепого» исследования, в котором бы проводилось сопоставление эффективности применения лекарственных препаратов Ic и III классов у больных пароксизмальной формой ФП. В открытых исследованиях была продемонстрирована высокая эффективность амиодарона [36-38]. Профилактический эффект данного препарата, согласно исследованию AFFIRM, сохранялся в течение года у 62% больных. Аналогичные результаты получены в исследовании СТАФ, в котором в течение 16-ти месяцев наблюдения синусовый ритм после кардиоверсии на фоне терапии амиодароном сохранялся у 69% пациентов [39]. Однако следует отметить и выраженные побочные эффекты данного препарата, в связи с чем в этом исследовании терапия была прекращена у 18% больных

[1]. В нашем исследовании полный профилактический эффект терапии АЛ или его комбинации с БАБ в коротком курсе лечения наблюдался у 67,6% всех больных. Таким образом, эффективность проводимой нами ААТ была сопоставима с профилактической антиаритмической эффективностью амиодарона. Нельзя не отметить и большую безопасность использования АЛ у данной категории пациентов: частота возникновения побочных эффектов при его использовании составляет всего 5,9% [13].

Наша работа выявила ряд недостатков в планировании протокола наблюдения за пациентами. К первому из них может быть отнесена низкая приверженность пациентов с пароксизмальной МА к наблюдению в рамках исследовательского протокола. В течение первого месяца в группе ААТ было 3 пациента, в то время как в группе КТ – 11 больных. Это явление, на наш взгляд, обусловлено проведением более эффективной терапии в группе КТ по сравнению с группой ААТ. Пациенты из группы КТ достигали желаемого ими результата лечения (устранения пароксизмов МА и эффективного снижения АД). Кроме того, исследование было от-

крытым, больные знали о назначаемых препаратах и их дозах, что позволяло им продолжать лечение самостоятельно. Наблюдавшаяся нами во время исследования спонтанная длительная ремиссия ФП приводила к снижению количества перекрестных наблюдений. Изложенные недостатки необходимо учитывать при планировании новых исследований.

Представляется интересным сравнить эффективность использования ИАПФ при длительном (в течение года) назначении у больных МА в зависимости от основной ААТ (сравнить результаты, получаемые при назначении амиодарона и препаратов Ic класса), а также оценить возможность использования длительной комбинированной терапии у больных, резистентных к профилактической ААТ.

Заключение

Применение спиропрिला в качестве вспомогательного средства при лечении больных с пароксизмальной МА в течение 3 мес не влияет на длительность межприступного интервала.

Литература

- ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation. 2006;114:257-354.
- Pedersen O.D., Bagger H., Kober L. et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation 1999;100(4):376-380.
- Vermes E., Tardif J.-C., Bourassa M.G. et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction. Insight from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. Circulation 2003;107(23):2926-2931.
- Maggioni A.P., Latini R., Carson P.E. et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Am Heart J. 2005;149(3):548-557.
- Ducharme A., Swedberg K., Pfeffer M.A. et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J. 2006;151(5):985-991.
- Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. J Am Coll Cardiol. 2005;45(5):712-719.
- Van Noord T., Crijns H.J., van den Berg M.P. et al. Pretreatment with ACE inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. BMC Cardiovasc Disord. 2005;5(1):3.
- Ueng K.C., Tsai T.-P., Yu W.-C. et al. Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of prospective and controlled study. Eur Heart J 2003;23:2090-2098.
- Madrid A.H., Bueno M.G., Jose M.G. et al. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. Circulation 2002;106:331-336.
- Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985.
- Pritchett E.L.C., Hammill S.C., Reiter M.J. et al. Life-table methods for evaluating antiarrhythmic drug efficacy in patients with paroxysmal atrial tachycardia. Am J Cardiol 1983;52:1007-1012.
- Weigl M., Gschwantler M., Gatterer E. et al. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. South Med J. 2003;96(11):1128-1132.
- Джахангиров Ф. В., Соколов С.Ф., Верхратский А.Н. Аллапинин – новый противоаритмический препарат растительного происхождения, Ташкент: Фан, 1993.
- Tardif J.-C., Ducharme A., Guertin M.-C. et al. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Incidence of Atrial Fibrillation in Patient with Hypertension. АНА 2003 Abstracts on Disc, 2319.
- Канорский С.Г., Скибицкий В.В., Выприцкая Е.А., Ремизова А.И. Сравнительная оценка влияния периндоприла на течение пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Кардиология 2000;(8):63-64.
- Yin Y., Dallal D., Li Z. et al. Prospective randomized study comparing amiodaron vs. amiodaron plus losartan vs. amiodaron plus perindopril for the prevention of atrial fibrillation recurrence in patients with lone paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J 2006;27(15):1841-1846.
- Opie Lionel H., Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Third Edition, University of Cape Town Press, 1999.
- Guitard C., Alvisi V., Maibach E. et al. Placebo-controlled comparison of spirapril at 6, 12 and 24 mg/day in mild to severe essential hypertension. Blood Press Suppl. 1994;2:81-87.
- Hayduk K., Schardt F., Sierakowski B. et al. Single daily administration of spirapril in the treatment of essential hypertension. A multicentre double-blind comparison of 1, 6, 12 and 24 mg of spirapril once daily. Blood Press Suppl. 1994;2:41-46.

20. N rgaard K., Jensen T., Christensen P., Feldt-Rasmussen B. A comparison of spirapril and isradipine in patients with diabetic nephropathy and hypertension. *Blood Press.* 1993;2(4):301-308.
21. Otterstad J.E., Froeland G. Changes in left ventricular dimensions and hemodynamics during antihypertensive treatment with spirapril for 36 months. *Blood Press Suppl.* 1994;2:69-72.
22. Waagshien F., Hjalmarson A., Varnauskas E. et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975;37:1022-1025.
23. Goette A., Arndt M., Rocken C. et al. Regulation of angiotensin II receptor subtype during atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2000;101(23):2678-2681.
24. Brundel BJ, Van Gelder IC, Henning RH, et al. Ion channel remodeling is related to intraoperative atrial effective refractory periods in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2001;103(5):684-690.
25. Aime-Sempe C., Folliquet T., Rucker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1577-1586.
26. Guiraudon C.M., Ernst N.M., Yee R. et al. The pathology of drug resistant lone atrial fibrillation in eleven surgically treated patients. In: Kingma J.H., Van Harnel N.M., Lie K.I. editors. *Atrial Fibrillation: A Treatable Disease?* Dordrecht: Kluwer Academic Pub, 1992. p.41-57.
27. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-1184.
28. Aime-Sempe C., Folliquet T., Rucker-Martin C. et al. Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1577-1586.
29. van der Velden H.M., van Kempen M.J., Wijffels M.C. et al. Altered pattern of connexin40 distribution in persistent atrial fibrillation in the goat. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:596-607.
30. van der Velden H.M., Ausma J., Rook M.B. et al. Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res* 2000;46:476-486.
31. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland R., Allessie M.A. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92(7):1954-1968.
32. Goette A., Honeycutt C., Langberg J.J. Electrical remodeling in atrial fibrillation: time course and mechanisms. *Circulation* 1996;94: 2968-2974.
33. Ricard P., Levy S., Trigano J. et al. Prospective assessment of the minimum energy needed for external electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1997;79:815-816.
34. Daoud E.G., Bogun F., Goyal R. et al. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996;94:1600-1606.
35. Shinagawa K., Shiroshita-Takeshita A., Schram G. et al. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone. *Circulation* 2003;107:1440-1446.
36. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Marketou M.E. et al. Low dose amiodarone and sotalol in the treatment of recurrent, symptomatic atrial fibrillation: a comparative, placebo controlled study. *Heart* 2000;84:251-257.
37. Reimold S.C., Cantillon C.O., Friedman P.L., Antman E.M. Propafenone versus sotalol for suppression of recurrent symptomatic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993;71:558-563.
38. Chun S.H., Sager P.T., Stevenson W.G. et al. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995;76:47-50.
39. Roy D., Talajic M., Dorian P. et al. for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БИСОПРОЛОЛА И МЕТФОРМИНА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, О.В. Настредин, О.Г. Помогалова

Владивостокский государственный медицинский университет

Возможности использования бисопролола и метформина при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме

В.А. Невзорова, Н.В. Захарчук, О.В. Настредин, О.Г. Помогалова

Владивостокский государственный медицинский университет

Цель. Оценка эффективности лечения артериальной гипертензии (АГ) с проявлениями метаболического синдрома (МС) β -блокатором бисопрололом и его комбинацией с метформином.

Материал и методы. В исследование включены 20 больных АГ и МС, которые были разделены на 2 группы по 10 человек. В течение 24-х нед 1-ая группа получала бисопролол 2,5-10 мг/сут, 2-ая группа – бисопролол 2,5-10 мг/сут в комбинации с метформином 850-1700 мг/сут. До, во время и после лечения измеряли артериальное давление (АД), индекс массы тела (ИМТ), исследовали показатели углеводного обмена, липидный спектр, уровень микроальбуминурии (МАУ).

Результаты. Отмечен значимый антигипертензивный эффект терапии и уменьшение ИМТ, наиболее выраженные у пациентов, получающих комбинированную терапию. К окончанию наблюдения концентрация инсулина снизилась у пациентов обеих групп, однако существенное уменьшение произошло у больных, получавших комбинированную терапию. Бисопролол и метформин улучшали липидный спектр крови и снижали уровень МАУ.

Заключение. Терапия бисопрололом оказывает эффективное воздействие на патогенетические процессы при АГ и МС. Назначение метформина дополнительно улучшает показатели углеводного и липидного обмена.

Ключевые слова: бисопролол, метформин, артериальная гипертензия, метаболический синдром

РФК 2007;5:54-57

Bisoprolol and metformin in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome

V.A. Nevzorova, N.V. Zakcharchuk, O.V. Nastradin, O.G. Pomogalova

Vladivostok State Medical University

Aim. To compare efficacy of bisoprolol and bisoprolol+metformin combination in patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. 20 patients with AH and MS were involved in the study. They were randomized in 2 groups, 10 patients in each group. Patients of the 1st group received bisoprolol. Patients of the 2nd group received combination of bisoprolol and metformin. Blood pressure (BP), body mass index (BMI), carbohydrate metabolism, lipid profile, microalbuminuria (MAU) level was determined before, within and at the end of 24-week treatment.

Results. Both treatments resulted in similar reduction in BP. Reduction of BMI and insulin plasma concentration was more significant in patients received combined therapy. Both treatments improved lipid profile and reduced MAU.

Conclusion. Bisoprolol has positive effect on pathogenic mechanisms of AH and MS. Metformin additionally improves carbohydrate and lipid metabolism.

Key words: bisoprolol, metformin, arterial hypertension, metabolic syndrome

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:54-57

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать среди причин смертности во всем мире. Их распространенность в нашей стране не снижается. Абдоминально-висцеральное ожирение (ИМТ > 30 кг/м² или отношение окружности талии к окружности бедер более 0,9 у мужчин и более 0,85 у женщин) с дислипидемией (повышение ТГ более 1,7 ммоль/л и падением ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л) и АГ значительно повышает риск развития ССЗ. Сочетание этих факторов риска при наличии инсулинорезистентности называют метаболическим синдромом (МС). Наиболее значимыми последствиями МС являются сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1,2]. Согласно данным 11-летнего проспективного исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study при МС в 3 раза увеличивается риск ССЗ [3 – 5]. Увеличение относительного риска ССЗ возрастает с 1,79 при одном признаке МС до 3,65 - при 4-х и более признаках [6].

АГ является одним из главных компонентов МС. Висцеральную жировую ткань считают одним из источников ангиотензиногена, что может иметь значение в механизмах развития АГ у пациентов с ожирением [7]. Среди больных СД 2 АГ встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без диабета. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют повышению активности симпатической нервной системы, что ведет к увеличению сердечного выброса, спазму сосудов и повышению периферического сопротивления. Инсулин обладает прямым вазодилататорным эффектом, но в то же время опосредованно, через адренергическую стимуляцию вызывает вазоконстрикцию. Сосудорасширяющее действие инсулина определяется его влиянием на гладкомышечные клетки сосудов или усилением синтеза эндотелиального фактора релаксации – оксида азота. В условиях хронической гиперинсулинемии и инсулинорезистентности происходит нарушение процессов эндотелийзависимой вазодилатации и возникает пара-

доксальная реакция со стороны сосудов из-за преобладания симпатикостимулирующего компонента [8]. При МС возрастает секреция жировой тканью и эндотелием ингибитора активатора плазминогена-1, что обеспечивает прокоагуляционное состояние сосудистой стенки и приводит к ускорению процесса атерогенеза [9].

Главной целью лечения больных с МС является максимальное снижение общего риска ССЗ и смертности. Агрессивный подход к терапии МС заключается в достижении целевых показателей АД ($< 130/80$ мм.рт.ст.), ИМТ, липидного профиля, а также снижении независимых от уровня липидов факторов риска развития ССЗ (С-реактивный белок, инсулинорезистентность, нарушения фибринолиза и эндотелиальной функции) [10, 11].

К одному из основных классов антигипертензивных препаратов относят β -блокаторы, но при МС от них часто отказываются из-за опасений ухудшения метаболического фона. Однако в ряде исследований доказана польза назначения селективных β -блокаторов при СД. По данным исследования Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP), среди пациентов с СД, получавших β -блокаторы, общая смертность уменьшилась на 36%. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показано, что тщательный контроль АД с использованием селективного β -блокатора атенолола или ингибитора АПФ каптоприла у больных с АГ и СД 2 одинаково эффективно снижает риск смерти и осложнений, связанных с СД, и столь же важен, как и контроль за уровнем глюкозы. Так, при повышении АД на 10 мм рт.ст. количество макрососудистых осложнений возрастало на 15%, а при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина на 1% – на 11%.

За последние годы было показано, что селективные β_1 -адреноблокаторы метаболически нейтральны, так как не вызывают нарушений углеводного и липидного обменов. В исследовании BIP больные, получавшие β -блокаторы, имели меньшую концентрацию глюкозы натощак при одинаковой гипогликемической терапии и меньшую смертность, чем пациенты, не принимавшие β -блокаторов. В исследовании UKPDS не было обнаружено разницы в уровне гликозилированного гемоглобина и выраженности эпизодов гликемии среди пациентов, принимавших каптоприл и атенолол.

Таким образом, мнение о том, что СД является противопоказанием к назначению β -блокаторов, не нашло подтверждения. Применение селективных β -блокаторов позволяет снизить частоту ССЗ у больных с АГ и СД; при этом практически отсутствуют нежелательные влияния этих препаратов на углеводный обмен.

Материал и методы

Критериями включения в наше исследование было наличие АГ у лиц с повышенным ИМТ или абдоминаль-

но-висцеральным ожирением и их комбинации с одним из следующих факторов: глюкоза плазмы натощак $6,2 - 6,9$ ммоль/л, ЛПВП < 40 мг% у мужчин и < 50 мг% у женщин, ТГ > 150 мг%.

Критерии исключения были: ЧСС менее 60 уд/мин, значимые изменения ЭКГ, требующие дополнительной терапии, PQ $> 0,18$ мс, удлинённый интервал QT.

Пациенты с АГ не должны были иметь тяжелых цереброваскулярных заболеваний, острого коронарного синдрома, застойной сердечной недостаточности. Также были исключены больные с лейкоцитозом $> 10 \times 10^9$ /л, деформирующим остеоартрозом, хронической почечной недостаточностью, циррозом печени или активным гепатитом, СД 1 и 2, вторичными АГ, онкологическими заболеваниями и злоупотребляющие алкоголем.

В исследовании участвовало 20 человек (12 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 47 до 69 лет (средний возраст $55,3 \pm 2,2$ года).

Показатели АД соответствовали АГ 2-ой степени. Средний уровень систолического АД (САД) составил $151,5 \pm 5,3$ мм рт. ст., диастолического (ДАД) $-93,75 \pm 3,6$ мм рт.ст. Все пациенты имели повышенный ИМТ (в среднем $32,11 \pm 2,7$ кг/м²). Средний уровень глюкозы венозной крови находился в пределах $6,6 \pm 0,8$ ммоль/л. Исходный уровень общего холестерина составил $5,87 \pm 1,7$ ммоль/л. У 70 % пациентов ($n=14$) отмечен отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ССЗ. У 55% ($n=11$) пациентов отмечена высокая степень риска развития ССЗ, у 35% ($n=7$) – умеренный риск и у 10% ($n=2$) – низкий.

Перед включением в исследование все пациенты получали рекомендации по самоконтролю АД, режиму питания, физическим нагрузкам.

После выполнения всех исследований, предусмотренных протоколом (офисное измерение АД, расчет ИМТ, окружность талии и бедер, общий анализ крови и мочи, глюкоза натощак, постпрандиальная гликемия, концентрация инсулина натощак, С-реактивный белок, липидный профиль, МАУ, ЭКГ) всем больным была назначена гипотензивная терапия. Пациенты 1-ой группы (10 человек) принимали в качестве монотерапии селективный β -адреноблокатор бисопролол (конкор) в стартовой дозе 2,5 мг в сутки, которую при необходимости титровали до 10 мг/сут. Больные 2-ой группы (10 человек) также получали бисопролол в дозе 2,5 – 10 мг/сут в зависимости от уровня АД, но в комбинации с метформином (глюкофажем), начальная доза которого составляла 850 мг/сут, а через 2 нед. увеличивалась до 850 мг 2 раза в день (суточная доза 1700 мг). Особенностью метформина является отсутствие у него влияния на β -клетки поджелудочной железы, что позволяет применять этот препарат у пациентов и с нормальной гликемией, т.е. использовать его в качестве пре-

Таблица 1. АД и ИМТ на фоне терапии

Показатель	Бисопролол		Бисопролол + метформин	
	Исходные данные	Через 24 нед	Исходные данные	Через 24 нед
САД, мм рт.ст	149,6	124,2*	153,4#	125,1*
ДАД, мм рт.ст.	93,1	80,1*	94,4#	79,0*
ИМТ, кг/м ²	30,2	27,8	34,1#	31,4*

* - $p < 0,05$, до и после лечения. # - $p > 0,05$, между группами до лечения.

Таблица 2. Липидный профиль на фоне терапии

Показатель	Бисопролол		Бисопролол + метформин	
	Исходные данные	Через 24 нед	Исходные данные	Через 24 нед
ТГ, ммоль/л	1,99±0,7	1,44±0,6#	2,15±0,9	1,48±0,6#
ЛПВП, ммоль/л	1,43±0,3	1,59±0,4	1,22±0,4	1,47±0,5#
ЛПНП, ммоль/л	3,57±0,93	2,57±0,96	3,4±0,68	2,67±0,89

ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности

- $p < 0,05$, до и после лечения.

парата выбора при начальных нарушениях углеводного обмена, в том числе при МС. Продолжительность наблюдения составила 24 нед. На контрольных визитах (через 2, 8, 12 и 24 нед.) проводили комплексный клинический осмотр больных, фиксируя любые побочные эффекты.

Антигипертензивный эффект терапии оценивали на основании данных дневника, который вели пациенты, и значений офисного измерения АД при контрольных визитах.

Такие показатели, как инсулин и глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия, С-реактивный белок, липидный спектр, МАУ, регистрировали через 24 нед. лечения.

Полученные результаты обрабатывали с помощью программы STATISTICA 6. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Характер распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Так как выборка представлена малым количеством пациентов, использовались непараметрические методы статистического анализа (критерий Вилкоксона или Манна – Уитни). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Достоверных различий между пациентами по всем показателям до начала лечения отмечено не было (табл. 1 и 2).

Титрование доз бисопролола проводилось индивидуально для каждого пациента, и различия между группами в дозах препарата отсутствовали; средняя суточная доза составила 5 мг. Через 24 нед. гипотензивной терапии отмечалось достоверное снижение АД до целевых уровней в обеих группах. САД у лиц, лечив-

шихся только бисопрололом, составило $124,1 \pm 9,8$ мм рт.ст., ДАД – $80,05 \pm 7,3$ мм рт.ст. САД у пациентов с комбинированной терапией достигло $125,1 \pm 8,8$ мм рт.ст., а ДАД – $79,0 \pm 7,4$ мм рт.ст.

К концу исследования у всех больных снизилась масса тела, что, возможно, у пациентов 1-ой группы связано с диетотерапией и режимом дозированных физических нагрузок. Это подтверждает и исследование DPP (Diabetes Prevention Program), в котором в ходе 4-годового наблюдения была продемонстрирована наибольшая эффективность изменения образа жизни для снижения массы тела. Темпы снижения веса у пациентов 2-ой группы были выше. Анализ данных UKPDS показывает, что при монотерапии метформином вес у пациентов снижается на 1,2 – 4 кг.

До лечения содержание инсулина составило $12,34 \pm 2,5$ мкЕ/л и $15,09 \pm 1,8$ мкЕ/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно ($p > 0,05$). К окончанию наблюдения концентрация инсулина снизилась у всех пациентов, достигнув $9,86 \pm 1,7$ мкЕ/л и $9,91 \pm 1,5$ мкЕ/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно (рис. 1). При этом, значимое уменьшение ($p < 0,05$) произошло только у больных, дополнительно принимавших метформин, который снижает резистентность тканей к инсулину и ведет к уменьшению гиперинсулинемии, играющей важную роль в развитии ССЗ. Кроме того, метформин уменьшает продукцию и стимулирует утилизацию глюкозы, не влияя на секрецию инсулина, что исключает риск гипогликемий.

Существует мнение, что β -блокаторы ухудшают липидный спектр. Действительно, неселективные β -блокаторы повышают уровень ЛПНП и уменьшают концентрацию ЛПВП. Однако эти изменения выражены незна-

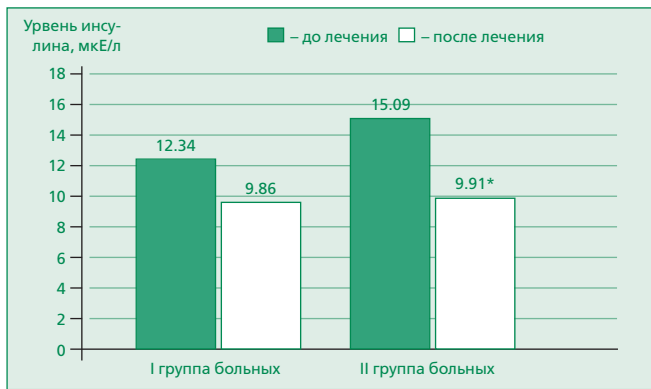


Рисунок 1. Динамика инсулина сыворотки крови

I – группа пациентов, получающая в качестве монотерапии бисопролол; II – группа пациентов, получающая бисопролол и метформин; * - $p < 0,05$, между показателями до и после лечения.

чительно или полностью отсутствуют при применении селективных β -блокаторов. Исходно у больных обеих групп было установлено повышенное содержание ТГ до $1,99 \pm 0,7$ ммоль/л и $2,15 \pm 0,9$ в 1-ой и 2-ой группах, соответственно (см. табл. 2). Через 24 нед. лечения без использования дополнительной липидснижающей терапии отмечено значимое ($p < 0,05$) уменьшение содержания ТГ в обеих группах (до $1,44 \pm 0,6$ и $1,48 \pm 0,6$ ммоль/л в 1-ой и 2-ой группах соответственно). В начале исследования уровень ЛПНП превышал допустимые показатели, составляя $3,57 \pm 0,93$ и $3,4 \pm 0,68$ ммоль/л в 1-ой и 2-ой группах, соответственно. К концу исследования произошло некоторое уменьшение этого показателя до $2,75 \pm 0,96$ в 1-ой и $2,67 \pm 0,89$ ммоль/л во 2-ой группе. Значимое повышение антиатерогенного класса липопротеинов (ЛПВП) наблюдалось только во 2-ой группе (с $1,22 \pm 0,4$ до $1,47 \pm 0,5$ ммоль/л). Возможно, это связано с влиянием метформина на липидный обмен (снижением уровня общего холестерина, ТГ и повышением ЛПВП). Так, в некоторых исследованиях на фоне приема метформина продемонстрировано значимое снижение уровня ТГ – более чем на 30%.

Полагают, что прогностическая значимость МАУ при оценке риска ССЗ обусловлена её связью с состоянием функции эндотелия. Прогрессирование МАУ является значимым фактором риска заболеваемости и смертности от ССЗ, и особенно у больных с СД 2 [8]. На рис. 2 представлена динамика МАУ, которая в последнее время также рассматривается как компонент МС. Прогностически значимого повышения МАУ до начала терапии отмечено не было. К моменту контрольного исследования содержание альбумина в моче снизилось у больных обеих групп.

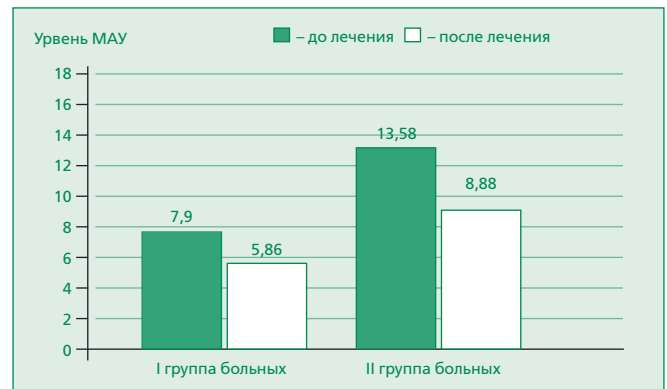


Рисунок 2. Динамика микроальбуминурии (МАУ)

Обозначения как на рис. 1.

Выводы

1. Гипотензивная терапия бисопрололом в течение 24 нед. и её комбинация с метформином приводят к достоверному антигипертензивному эффекту и уменьшению ИМТ, наиболее выраженному у пациентов, получающих комбинированную терапию.

2. Значимое снижение концентрации инсулина в сыворотке крови наблюдается только у пациентов, получающих бисопролол в комбинации с метформином.

3. Бисопролол и метформин благоприятно влияют на липидный обмен, уменьшая содержание ТГ и ЛПНП в сыворотке крови. Дополнительное включение метформина в схему лечения значимо повышает уровень ЛПВП.

Литература

- Hansen B.C. The metabolic syndrome X. *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:1-24.
- Isomaa B., Almgren P., Tuomi T., et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
- Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 1999;58:5-7.
- Vanhala M.G., Pitkajarvi T.K., Kumpusalo E.J., Takala J.K. Metabolic syndrome in middle-aged Finnish population. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 291-5.
- Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A., et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged Swedish men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
- Sattar N., Gaw A., Scherbakova O., et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003;108:414-9.
- Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *РМЖ* 2001;(2): 56-60.
- Соколов Е.И., редактор. Метаболический синдром. Пособие для терапевтов и кардиологов. М.: ПКИ Соверо Пресс; 2005.
- Fudjii S., Goto D., Zaman T., et al. Diminished fibrinolysis and thrombolysis: clinical implication for accelerated atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 1998;28:100-3.
- Juhan-Vague I., Alessi M.S., Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:371-80.
- King D.E., Mainous A.G., Buchanan T.A., Pearson W.S. C-reactive protein and glycemic control in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1535-9.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова

Красноярская государственная медицинская академия

Идиопатический синдром слабости синусового узла

С.Ю. Никулина, В.А. Шульман, А.А. Чернова

Красноярская государственная медицинская академия

Цель. Оценить изменение наследственной отягощенности синдрома слабости синусового узла в семьях больных CCCУ и вариабельность сердечного ритма (BCP) у больных CCCУ.

Материал и методы. Обследованы 33 семьи, в которых наблюдались случаи первичного наследственного CCCУ. Всем пробандам и их родственникам в 1990 и в 2005-2006 проводили клиническое исследование, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновую пробу, чреспищеводную стимуляцию левого предсердия, ЭхоКГ, велоэргометрию. Кардиоритмография выполнялась у больных CCCУ только в 2005-2006.

Результаты. За 15 лет зарегистрирован прирост семейной отягощенности по CCCУ с 31 до 35%. При этом обнаружен достоверный прирост больных CCCУ среди дочерей (с 50 до 71%), племянников (с 33 до 50%) и племянниц (с 0 до 20%). Анализ BCP показал преобладание тонуса симпатической нервной системы у больных CCCУ.

Заключение. Показан рост наследственной отягощенности CCCУ преимущественно по женской линии. Анализ BCP может использоваться для диагностики CCCУ.

Ключевые слова: синдром слабости синусового узла, наследственная отягощенность, ген натриевого сердечного канала SCN5A, вариабельность сердечного ритма

РФК 2007;5:58-61

Idiopathic sick sinus syndrome

S.Y. Nikulina, V.A. Schulman, A.A. Chernova

Krasnoyarsk State Medical Academy

Aim. To evaluate changes in hereditary burden of sick sinus syndrome (SSS) in families of patients with SSS and assess heart rate variability (HRV) in patients with SSS.

Results. 33 families of patients with SSS were examined. Clinical study, ECG-Holter monitoring, atropine test, transesophageal left atrial stimulation, echocardiography, veloergometry were fulfilled in all probands and their relatives in 1990 and 2005-2006. Cardiorhythmography was done in patients with SSS only in 2005-2006.

Results. Increase in hereditary burden with SSS from 31 to 35% is registered during 15 years. Significant growth of patients with SSS was observed among daughters (from 50 to 71%), nephews (from 33 to 50%) and nieces (from 0 to 20%). HRV analysis shows prevalence of sympathetic system activity in patients with SSS.

Conclusion. Growth of hereditary burden with SSS especially among female relatives is shown. HRV analysis can be used for SSS diagnostics.

Key words: sick sinus syndrome, hereditary burden, heart sodium channel gene SCN5A, heart rate variability

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:58-61

Более четырех десятилетий назад синдром слабости синусового узла (СССУ) был выделен в самостоятельную нозологическую единицу.

В кардиологическом центре МУЗ ГКБ №20 г. Красноярск на кафедре внутренних болезней №1 15 лет назад на обширном клиническом материале были установлены характер наследования СССУ, связь этого заболевания с полом, определенный возрастной пик заболевания, его соматометрические предикторы.

Выявление новых случаев заболевания в семьях, например, у родственников, которые раньше не отмечали наличие заболевания, или у новых членов семей (детей, внуков) позволило бы подтвердить наследственную детерминированность СССУ, определить генетический груз данной патологии в семьях.

Наиболее диагностически значимым и эффективным методом диагностики СССУ считается чреспищеводная стимуляция левого предсердия (ЧПСЛП). В последние годы появился новый метод исследования кардиологических больных – кардиоритмография.

Неинвазивность, доступность и простота этого метода позволяет использовать его у лиц с наследственной предрасположенностью к СССУ и тем самым осуществлять раннюю диагностику этого заболевания.

Термин «sick sinus syndrome» введен в клиническую практику В. Lowen в 1965 г. [1]. Русскоязычный эквивалент этого термина – синдром слабости синусового узла (СССУ) – был предложен А. Л. Сыркиным в 1970 г. [2].

Причины нарушения ритмопродуцирующей активности синусового узла можно разделить на первичные (наследственно обусловленные) и вторичные (обусловленные органическим поражением самого узла или экстракардиальными процессами).

Первые клинические описания болезни синусового узла появились в начале 20 века. А. Cohn, T. Lewis в 1912 г. [3] описали больного с пароксизмами мерцания предсердий, которые заканчивались асистолией с приступами Морганьи – Адамса – Стокса. В 1916 г. S. A. Lewine [4] описал синоатриальную блокаду (САБ). D. Short и др. в 1954 г. выделили синдром бради-та-

хикардии (СБТ). Согласно данным С. Thery и соавт. [5], у 104-х из 111-ти больных, прижизненно страдающих CCCУ, были обнаружены фиброз синусового узла и дегенеративные изменения предсердий неясной этиологии. У 2-х из 111-ти больных был выявлен инфаркт миокарда.

Одно из первых сообщений о семейном узловом ритме принадлежит J.M. Vasos и соавт. [6]. Обратившийся в клинику пятидесятилетний больной и его родной брат имели на ЭКГ узловой ритм, периодически - пароксизмы фибрилляции предсердий. Больные отмечали эпизоды головокружения и слабости. У матери этих больных с детства редкий пульс, последние 20 лет на ЭКГ - пароксизмы фибрилляции предсердий, периодически полная блокада левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ) и желудочковая экстрасистолия. Авторы предположили, что такие нарушения ритма сердца обусловлены генетическим дефектом, передающимся аутосомно-доминантным путем с высокой пенетрантностью.

R. Rokseth с соавт. (1970) [7] наблюдали 14 больных с САБ, сопровождающейся пароксизмальной тахикардией, которым был имплантирован кардиостимулятор. У 2-х больных заболевание было семейным. A. F. Mackintosh и D. A. Chamberlain (1979) [8] описали семью, в которой оба родителя и двое их детей страдали болезнью синусового узла. R. Spellberg [9] наблюдал семью, где в трех поколениях прослеживалось наследование синдрома больного синуса. B. Livesley с соавт. [10] наблюдали семью, в которой синоатриальные нарушения были выявлены у 50-летнего отца и двух его детей (14 и 18 лет). Согласно данным A.J. Fairfax и др. (1976) [11], у 2-х из 100 больных с синоатриальной патологией заболевание носило семейный характер. D. Caralis, P.J. Varghese [12] наблюдали семью, три члена которой страдали дисфункцией синусового узла, детально описали клинические и ЭКГ-признаки данного синдрома. В том же году A. Nordenberg, P.J. Varghese [13] описали двух сестер в возрасте 14 и 25 лет с признаками CCCУ. У одной больной в течение пяти лет бо-

лезнь прогрессировала от синусовой брадикардии до «ареста синусового узла» с дальнейшим развитием различных типов эктопических аритмий. У ее сестры в возрасте 23 лет развились «молчание» предсердий и церебральная эмболия. J.C. Beer и B. Meithae [14] также описали семейную форму болезни синусового узла (у 3-х из 4-х детей этой семьи).

СССУ оказался сцепленным с мутациями гена натриевого сердечного канала (SCN5A) [15]. Обнаружены 3 вида мутаций этого гена: миссенс – мутации (T2201, P1298L, G1408R, R1632H), внутрирамочная делеция (del F1617), нонсенс – мутация (R1623X).

У 10 детей из 7 семей диагноз CCCУ был поставлен в первые 10 лет жизни, причем у четырех из них - еще во внутриутробном периоде. Пятеро детей из трех семей оказались гетерозиготными носителями мутаций гена SCN5A. Мутации были обнаружены в 5 различных аллелях этого гена. Установлен аутосомно – рецессивный тип наследования CCCУ у этих больных.

В основе CCCУ может лежать также патология гена HCN4, локализованного на хромосоме 15. Нарушение работы ионных каналов приводит к замедлению скорости спонтанной деполяризации и уменьшению частоты синусового ритма.

Цель исследования

Оценить прирост наследственной отягощенности синдрома слабости синусового узла в семьях г. Красноярска и характер временных показателей вариабельности сердечного ритма (BCP) у больных с CCCУ.

Материал и методы

Из базы данных кафедры терапии №1 были отобраны 33 семьи с первичным, наследственным CCCУ. Из этих 33-х семей были взяты данные клинко – инструментального исследования 9 пробандов и 42 их родственников I, II, III степени родства. Среди пробандов было 5 женщин и 4 мужчин, средний возраст составил $58 \pm 0,18$ лет. У 2-х пробандов был имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС) в связи с декомпенсиро-

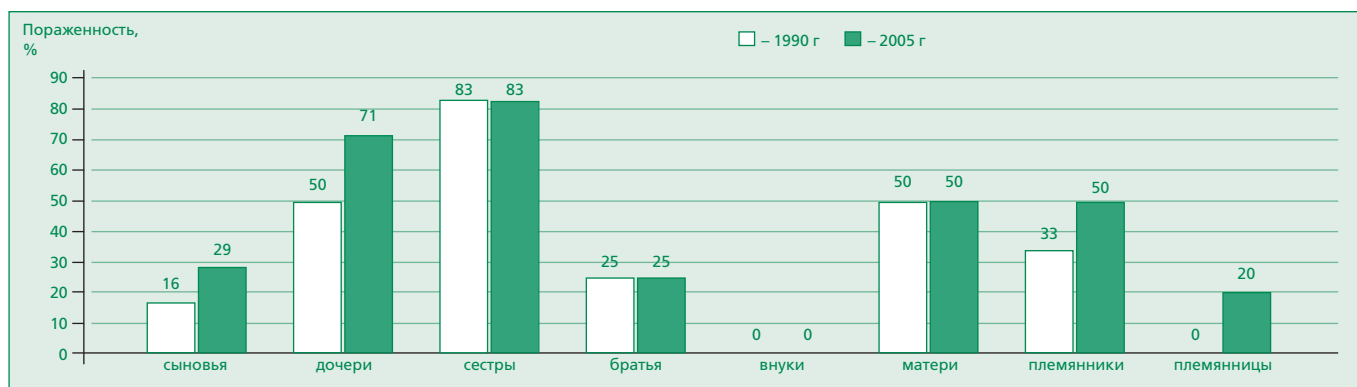


Рисунок 1. Семейная агрегация синдрома слабости синусового узла

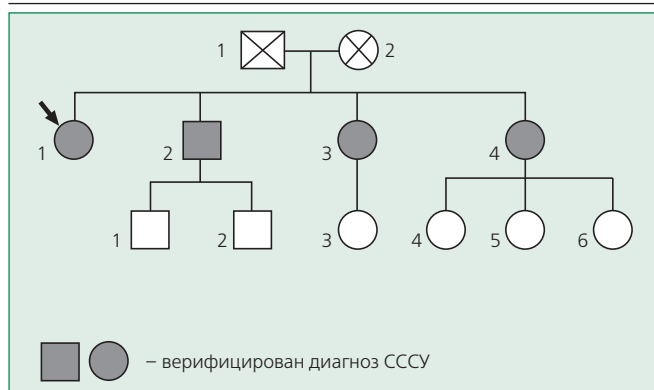


Рисунок 2. Родословная семьи В. (1990 г.)

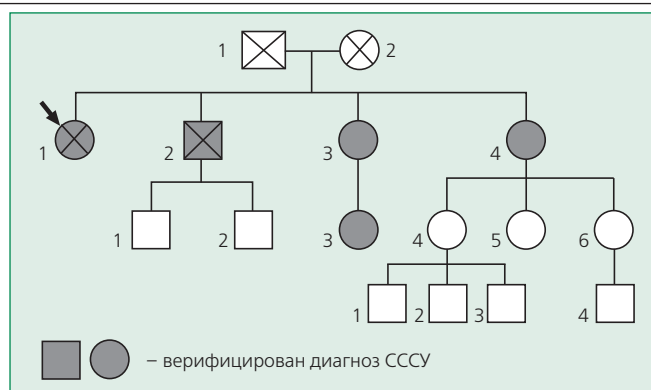


Рисунок 3. Родословная семьи В. (2005 г.)

Таблица. Показатели кардиоритмографии у больных CCCU и их здоровых родственников

Показатель	CCCU (n=13)	Здоровые родственники (n=16)	p
СКО I	0,06±0,04	0,06±0,03	>0,05
СКО II	0,08±0,04	0,06±0,03	>0,05
СКО III	0,08±0,04	0,07±0,04	>0,05
Индекс напряжения I	71,33 ±49,1	240,77±389,75	>0,05
Индекс напряжения II	74,11±73,97	197,31±255,8	>0,05
Индекс напряжения III	43,67±24,58	124,69±154,39	>0,05
Коэффициент корреляции быстрых волн к пневмотахограмме I			
	16,25±16,55	36±21,63	<0,05
Коэффициент корреляции быстрых волн к пневмотахограмме II			
	30,75±20,24	30,09±12,57	>0,05
Коэффициент корреляции быстрых волн к пневмотахограмме III			
	25,88±20,46	33,36±17,10	>0,05
pRR 50 I	28,33±22,45	14,77±18,51	>0,05
pRR 50 II	17,00±17,39	7,54±8,37	>0,05
pRR 50 III	25,89±21,68	14,54±17,00	>0,05
СКО (средне-квадратичное отклонение) - показатель регуляции сердечного ритма парасимпатической нервной системы - в норме составляет 0,05 - 0,07; индекс напряжения является симпатическим показателем, его норма - 80-150 у.е.; коэффициент корреляции (отношение быстрых волн в пневмотахограмме; в норме должен быть более 20%); RR 50 - число RR - интервалов, отличающихся от соседних более чем на 50 мс; pRR 50 - отношение RR50 к общему числу RR интервалов, в норме превышает 5.			

ванным вариантом CCCU. Среди 42-х родственников было 18 мужчин и 24 женщины (средний возраст $48 \pm 0,15$ лет).

К 2006 г. из 9 пробандов 1 умер. Число родственников I, II и III степени родства возросло до 51 (4 умерли, дополнительно были обследованы 13 родственников).

Всем пробандам и их родственникам в 1990 и в 2005-2006 г.г. проводили клиническое исследование, ЭКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ, атропиновую пробу, чреспищеводную стимуляцию левого предсердия, ЭхоКГ, велоэргометрию, кардиоритмографию. Последний метод исследования выполнялся у больных только в 2005-2006 г.г.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программы «Statistica». Для сравнения полученных средних показателей применялся критерий t Фишера - Стьюдента; для сравнения величин, выраженных в процентах, использовали критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

Частота CCCU в семьях в 1990 г. составляла 31 %, что значительно превышает частоту этой патологии в популяции г. Красноярск (0,0296%) и свидетельствует о генетической детерминированности этого синдрома. В 2005 - 2006 г.г. семейное накопление заболевания достигло 35 % (18 больных CCCU из 51). Выявлено 5 новых случаев латентного варианта CCCU (2 дочери, сын, племянник и племянница).

В семьях пробандов с CCCU к 2005 г. отмечен достоверный прирост данной патологии среди сыновей (с 16% до 29%), дочерей (с 50% до 71%), племянников (с 33% до 50%) в 2005 году и племянниц (с 0% до 20%) (рис.1). Наибольшее количество случаев CCCU регистрировалось среди лиц женского пола (дочери - до 71%, сестры - до 83%).

В 9 семьях среди 13 родственников с компенсированным в 1990 г. CCCU за 15 лет наблюдения только у 1-го из них произошел переход в декомпенсированный вариант CCCU. У этой родственницы в клинической картине заболевания появились признаки церебральной ишемии: головокружения, обмороки, при чреспищеводной стимуляции левого предсердия - паузы до 4-х с после медикаментозной вегетативной блокады (МВБ).

За 15-летний период 1 пробанд и 4 больных родственника умерли. Причина смерти, по данным справок, выданных семьям, - острая коронарная недостаточность (у четверых). Однако, учитывая, что все эти па-

циенты были с компенсированным вариантом СССУ, вероятнее всего, причины смерти их не были связаны с этой патологией. У 1 пробанда с декомпенсированным вариантом СССУ развилась хроническая форма фибрилляции предсердий. Таким образом, при анализе особенностей течения СССУ обращало на себя внимание чрезвычайно медленное его прогрессирование.

В качестве примера семейной отягощенности СССУ приводим одну из родословных обследуемых нами семей с этой патологией (рис. 2).

У женщины 58 лет, её брата 54 лет и 2-х сестер 50 и 48 лет с помощью клинко-инструментального обследования в 1990 г. верифицирован диагноз СССУ. Давность заболевания у них не установлена. Первые жалобы, которые можно связать с СССУ, появились у всех больных после достижения 50-летнего возраста. У одной из сестер к этому времени развилась гипертоническая болезнь; у одного из братьев гипертоническая болезнь к моменту обследования сочеталась с ИБС. Учитывая явно наследственный характер СССУ в данной семье, есть основание полагать, что ИБС, гипертоническая болезнь и СССУ развивались у больных независимо друг от друга. На предыдущих ЭКГ регистрировалась синусовая брадикардия.

К 2005 году пробанд, её брат и сестра умерли, причина смерти – острая коронарная недостаточность. К этому времени диагностирован новый случай СССУ (латентный вариант) у племянницы пробанда 50 лет, очевидно, достигшей определенного возрастного пика в онтогенезе (рис. 3).

У всех больных с СССУ отношение числа быстрых волн к пневмотахограмме были менее необходимого показателя (20%). Это свидетельствует о преобладании тонуса симпатической нервной системы и снижении вариабельности сердечного ритма (табл.).

Заключение

За 15 лет зарегистрирован прирост семейной отягощенности по СССУ с 31% до 35%; при этом обнаружен достоверный прирост больных СССУ среди дочерей с 50% до 71%, среди племянников - с 33% до 50%, племянниц - с 0% до 20%, а также подтверждено преобладание наследования СССУ по женской линии. Анализ вариабельности сердечного ритма может использоваться для диагностики СССУ. Следует отметить чрезвычайно медленное прогрессирование семейного СССУ.

Литература

1. Lown B. Electrical conversion of cardiac arrhythmias. J Chron Dis 1965;18:899-904.
2. Сыркин А. Л., Недоступ А. В., Маевская И. В. Электроимпульсное лечение в клинике внутренних болезней. М.: Медицина; 1970.
3. Cohn A., Lewis T. Auricular fibrillation and complete heart block: a description of a case of Adams-Stokes syndrome including the post-mortem examination. Heart 1912-1913;4:15-32.
4. Levine S. A. Observation on sinoauricular heart block. Arch Intern Med 1916;17:153-75.
5. Thery C., Cosselin B., Lekieffre J., Warembourg H. Pathology of sinoatrial node. Correlation with electrocardiographic findings in 11 patients. Am Heart J 1977;93(6):735-40.
6. Bacos J. M., Eagain J. T., Orgain E. S. Congenital familial nodal rhythm. Circulation 1960;22:887-95.
7. Rokseth R., Hatle L. Prospective study on the occurrence and management of chronic sinoatrial disease with follow up. Brit Heart J 1974;36:582-7.
8. Mackintosh A.F., Chamberlain D.A. Sinus node disease affecting both parents and both children. Eur J Cardiol 1979;10(2):117-22.
9. Spellberg R. D. Familial sinus node disease. Chest 1971;60(3):246-51.
10. Livesley B., Caralis P. F., Oram S. Familial sinoatrial disorder. Brit Heart J 1972;34:668-70.
11. Disertori M, Guarnerio M, Vergara G, et al. Familial endemic persistent atrial standstill in a small mountain community: review of eight cases. Eur Heart J 1983;4:354-61.
12. Caralis G., Varghese P. Familial sinoatrial dysfunction. Increased vagal tone a possible etiology. Br Heart J 1976;9:956-7.
13. Nordenberg A, Varghese PJ, Nugent EW. Spectrum of sinus node dysfunction in two siblings. Am Heart J. 1976;91(4):507-12.
14. Beer J., Meithae B., Ducam H. et al. Maladie du sinus a propos d'une observation. Coeur 1976;7(2):233-45.
15. Benson D. W. Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2004;280(2):934-9.
16. Shulze-Bahr E., Neu A., Friederich P., et al. Pacemaker channel dysfunction in a patient with sinus node disease. J Clin Invest 2003;111:1537-45.

ТКАНЕВОЕ ДОППЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОДОЛЬНОГО ДВИЖЕНИЯ ФИБРОЗНОГО КОЛЬЦА МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ВО ВРЕМЯ ИЗОВОЛЮМИЧЕСКИХ ФАЗ ПРИ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Б. Амаржаргал, С.Б. Ткаченко, Н.А. Мазур, Н.Ф. Берестень

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Тканевое доплеровское исследование продольного движения фиброзного кольца митрального клапана во время изоволюмических фаз при гипертрофии миокарда левого желудочка

Б. Амаржаргал, С.Б. Ткаченко, Н.А. Мазур, Н.Ф. Берестень

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Цель. Изучить динамику скоростных и временных показателей продольного движения фиброзного кольца митрального клапана (МФК) во время изоволюмического сокращения (ИВС) и расслабления (ИВР) у больных артериальной гипертензией (АГ) с различной степенью гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы. Обследовано 80 больных АГ, из них 40 больных с умеренной ГЛЖ (I группа) и 40 – с выраженной ГЛЖ (II группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых добровольцев. Трансторакальное и тканевое доплеровское (ТД) ЭхоКГ исследование выполнялось на ультразвуковом томографе "HDI 5000" (Philips).

Результаты. При выраженной ГЛЖ у больных АГ отмечается снижение систолической скорости движения медиальной части МФК (S_{mm}) в сочетании с увеличением соотношения скоростей раннего наполнения левого желудочка и раннего расслабления МФК (E/E_{mm}). С увеличением индекса массы миокарда левого желудочка увеличивается время отрицательной компоненты ИВС и положительной компоненты ИВР в равной степени от латеральной и медиальной части МФК. При выраженной ГЛЖ увеличивается пиковая скорость положительной компоненты ИВС и уменьшается пиковая скорость отрицательной компоненты ИВР в латеральной и медиальной частях МФК.

Заключение. Скоростные кривые ИВС и ИВР двухфазны у больных АГ с ГЛЖ и у лиц в контрольной группе. Скорость и время положительных и отрицательных компонент ИВС и ИВР зависят от выраженности ГЛЖ.

Ключевые слова: тканевое доплеровское исследование, положительная и отрицательная компоненты изоволюметрического сокращения и расслабления, гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертензия.

РФК 2007;5:62–68

Tissue Doppler imaging of longitudinal movement of a fibrous ring of mitral valve during isovolumic periods in left ventricular hypertrophy

B. Amarjagal, S.B. Tkachenko, N.A. Mazur, N.F. Beresten

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Aim. To study change of rate and duration indicators of longitudinal movement of a fibrous ring of mitral valve (MFR) during isovolumic contraction (IVC) and relaxation (IVR) in hypertensive patients with various degree of a left ventricular hypertrophy (LVH).

Material and methods. 80 hypertensive patients with moderate LVH ($n=40$) and severe LVH ($n=40$) are examined. The control group was presented by 30 healthy volunteers. Transthoracic echocardiography and Tissue Doppler imaging has been performed with ultrasonic tomograph "HDI 5000" (Philips).

Results. Increase in LVH (S_{mm}) and E/E_{mm} associates with reduction in systolic velocity of movement of medial MFR (S_{mm}). There is direct relation with duration of IVC-negative and IVR-positive components and myocardium mass index. Maximal velocity of IVC-positive component increases and maximal velocity of IVR-negative component decreases when LVH is growing.

Conclusion. Velocities curves of IVC and IVR were bi-phase both in healthy persons and in hypertensive patients with LVH. Velocity and duration of positive and negative components of IVC and IVR depended on LVH degree.

Keywords: tissue Doppler imaging, positive and negative components of isovolumic contraction and relaxation, left ventricular hypertrophy, arterial hypertension.

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:62–68

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – независимый фактор риска сердечной недостаточности, ИБС, желудочковых аритмий и внезапной смерти. Выявление ГЛЖ во многом зависит от возможностей используемых методов. Эхокардиография (ЭхоКГ) до сих пор является одним из наиболее информативных и чувствительных неинвазивных методов ранней диагностики ГЛЖ [1]. Наиболее актуально изучение движения миокарда в изоволюмические фазы методом тканевого доплеровского исследования миокарда, которое проводит-

ся как в режиме импульсно-волновой тканевой доплерографии (ТД), так и при постобработке. Различия характера движения миокарда в изоволюмические периоды в разных сегментах стенок ЛЖ связаны, вероятно, с феноменом «скручивания и раскручивания», который является составной частью процессов изгнания и наполнения желудочков. На графике ТД фиброзного кольца митрального клапана (МФК) изоволюмические фазы сокращения и расслабления (ИВС и ИВР) регистрируются в виде двух разнонаправленных волн - позитивной

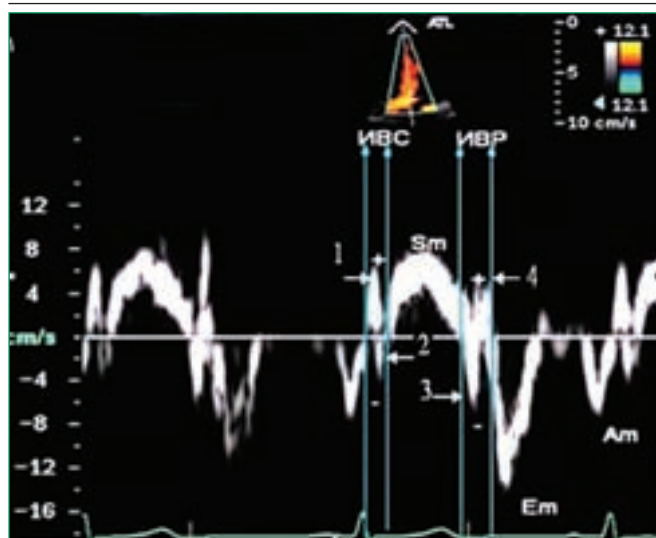


Рисунок 1. Схема расчета ИВС, ИВР по импульсно-волновой тканевой доплерограмме (ТД) в медиальной и латеральной частях МФК: 1- ИВС(+), 2 - ИВС(-), 3 - ИВР (+), 4 - ИВР (-), Sm – систолическая скорость движения МФК, Em – скорость раннего диастолического движения МФК, Am – скорость позднего диастолического движения МФК

и негативной компонент каждой из фаз по отношению к изолинии. Основные компоненты изоволюмических фаз определяются в области МФК и в любом сегменте миокарда по значениям максимальной скорости при ТД (рис. 1) или в программе постобработки по значениям средней скорости (рис. 2). В норме особенностью структуры ИВС на кривой ТД движения медиальной части МФК является последовательность смены высокоскоростной позитивной волны «+ИВСм» негативной волной «-ИВСм». Анализ структуры ИВРм демонстрирует обратную последовательность смены негативной волны «-ИВРм» позитивной волной «+ИВРм» [2,3].

Цель работы

Изучить с помощью тканевой импульсно-волновой доплерографии изменения скоростных и временных показателей продольного движения МФК во время изоволюмических фаз у здоровых лиц и больных артериальной гипертензией (АГ) с различной степенью выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ).

Материал и методы

80 больных были разделены на две группы. К первой отнесены 40 больных АГ 1-й и 2-й степени с умеренной (не более 50% от значения в контроле) ГЛЖ. Из них было 22 (55%) мужчины и 18 (45%) женщин в возрасте $54,7 \pm 13,8$ лет. Вторую группу составили 40 больных АГ 3-й степени с выраженной (в 2 и более раза

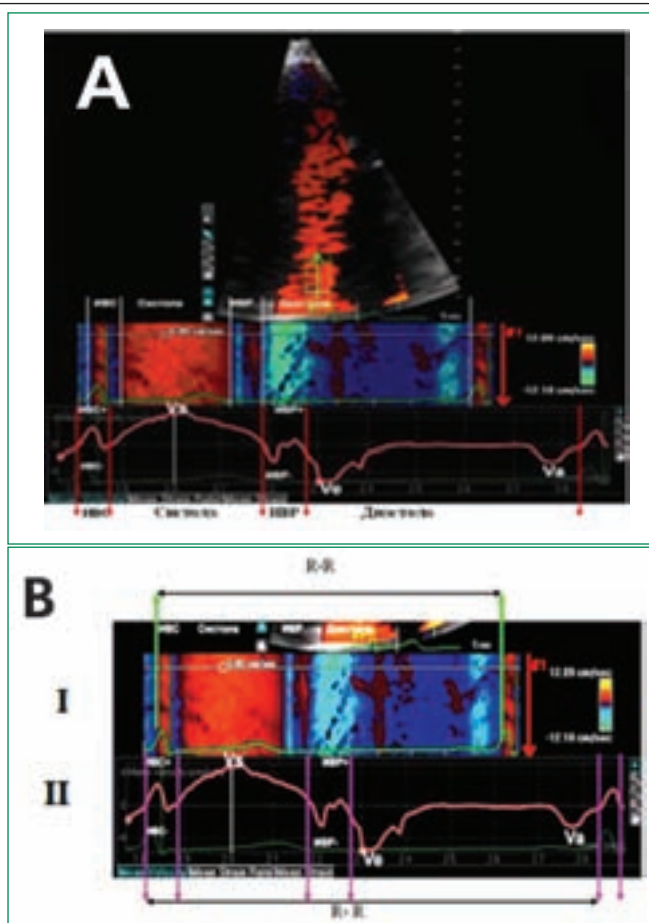


Рисунок 2. А. Пример анализа ТДИ данных постобработки: длительности и средней скорости изоволюмических интервалов от А - основного сегмента перегородки (медиальная часть); Б. I – цветовой М-след; II – график средней скорости движения в исследуемой зоне

от значения в контроле) ГЛЖ. Из них – 18 (45%) мужчин и 22 (55%) женщины. Средний возраст пациентов этой группы составил $56 \pm 11,1$ лет. В контрольную группу вошли 30 практически здоровых добровольцев в возрасте $52 \pm 12,95$ лет, среди которых было 18 (60%) мужчин и 12 (40%) женщин. Критериями исключения из исследования служили перенесенный инфаркт миокарда, сахарный диабет или нарушение толерантности к углеводам, а также нарушения ритма сердца, включая синусовую тахикардию или брадикардию. В контрольной группе сердечно-сосудистая патология исключалась методом стресс-ЭхоКГ.

Трансторакальная ЭхоКГ (ультразвуковая система HD1-5000, Philips) включала наряду с общепринятыми методиками (одномерной, двухмерной ЭхоКГ, импульсно-волновой и цветовой Д-ЭхоКГ) импульсно-волновую ТД на уровне МФК с синхронным отведением ЭКГ, а также постобработку тканевого доплеровского изображения миокарда (ТДИ). Рассчитывались пока-

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии

Научно-практический рецензируемый журнал для кардиологов и терапевтов

- *Издается при поддержке ВНОК*
- *Результаты оригинальных исследований*
- *Лекции, обзоры, анализ клинической практики*
- *Публикация Рекомендаций Европейского общества кардиологов*
- *Рецензирование, многоступенчатое редактирование*
- *Рефераты на русском и английском языке*
- *Рекомендован ВАК для публикации результатов кандидатских и докторских диссертаций*
- *Электронная версия по адресу www.rpcardio.ru*

Подписной индекс Роспечати:

20168 – для физических лиц;

20169 – для юридических лиц

Можно подписаться через издательство
(см. подписной купон в конце журнала)

РФК

затели центральной гемодинамики (ЦГД): КДР и КСР, КДО, КСО, ФВ (по Симпсону), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП_д) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ_д) в диастолу, индекс относительной толщины (ИОТС), масса и индекс массы миокарда по программе A-L – (ММЛЖ и ИММЛЖ). Наличие и выраженность ГЛЖ определяли по значению ИММЛЖ. При помощи Д-ЭхоКГ рассчитывали показатели движения трансмитрального потока: скорость раннего наполнения (Е), скорость позднего наполнения (А), Е/А, время замедления потока (DT), ИВС, ИВР. По цветовому доплеровскому картированию в М-режиме (М-ЦДК) определялась скорость продвижения трансмитрального потока (V_p) E/V_p . Анализ продольного движения миокарда проводился в стандартном верхушечном 4 камерном срезе сердца с синхронной записью мониторингового отведения ЭКГ при задержке дыхания пациента на протяжении 5-10 сердечных циклов. Контрольный объем ТД (5×8 мм) размещали в латеральной и медиальной частях МФК в апикальном 4-камерном срезе в наиболее яркой цветовой зоне фиброзного кольца. Проводился анализ показателей ТД (S_m , E_m , A_m , DT_m , E_m/A_m , E/E_m) от латеральной (МФКл) и медиальной (МФКм) частей фиброзного кольца митрального клапана (см. рис. 1).

ИВС_м – период изоволюмического сокращения МФК. Длительность ИВС измеряется от начала пересечения позитивной волны ИВС кривой графика скорости и изолинии (0-точка), т.е. до начала систолического изгнания крови из ЛЖ. Период ИВС на графике ТД обычно состоит из 2-х фаз: позитивной и негативной, но иногда встречается одна волна. Определяли максимальную скорость ($V_{\max\text{ИВС}+}$) и время (ТВИС₊) позитивной волны движения в первой половине ИВС (см/с) и максимальную скорость ($V_{\max\text{ИВС}-}$) и время (ТВИС₋) негативной волны движения во второй половине ИВС. В этом случае на ТД длительность волны ИВС измеряют от 0-точки на изолинии до начала позитивной волны систолического движения ткани. По М-режиму ЭхоКГ этот период соответствует интервалу от закрытия створок митрального клапана (МК) до открытия полулунных клапанов аорты (АК).

ИВР_м – период изоволюмического расслабления, по данным ТД. Время ИВР измеряется от 0-точки пересечения графика нисходящей части систолического движения до начала негативной волны раннего расслабления в области МФК, что соответствует интервалу от закрытия АК до открытия МК в М-режиме ЭхоКГ. Обычно в периоде ИВР выделяют две волны: негативную и позитивную, однако возможно наличие только одной негативной волны. Определяли максимальную скорость ($V_{\max\text{ИВР}-}$) и продолжительность (ТИВР₋) негативной волны движения миокарда и максимальную скорость ($V_{\max\text{ИВР}+}$) и продолжительность (ТИВР₊)

позитивной волны движения миокарда в ИВР.

Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали из апикального доступа на уровне 2-х и 4-х камер с расчетом показателей конечного систолического и диастолического объемов/индексов и фракции выброса (ФВ ЛЖ) по Simpson. ММЛЖ рассчитывали и по данным ЭхоКГ [4,5]. ГЛЖ определяли по ИММЛЖ (для мужчин значения 71-94 и для женщин значения 62-89 г/м²) [5]; по модифицированной формуле $1/2$ удлиненного эллипсоида вращения; по ИММЛЖ в зависимости от типа ЦГД (в норме от 70 до 90-95 г/м²) [4]. Значения ММЛЖ и ИММЛЖ у больных 2-й группы были наибольшими и составили, соответственно, $272,9 \pm 79,2$ г и $151,8 \pm 32,0$ г/м² (при $p_{2-1,k} < 0,0001$). Тогда как в 1-й группе – $197,1 \pm 30,4$ г и $102,9 \pm 14,3$ г/м², а в контроле – $130,4 \pm 20,3$ г и $74,9 \pm 8,0$ г/м², соответственно (при $p < 0,0001$).

Полученные данные обработаны при помощи пакета программ "SPSS", версия 13. Для выявления различий внутри каждой группы по анализируемым параметрам применялся метод дисперсионного анализа ANOVA, для выявления различий по ряду параметров в подгруппах – метод линейных контрастов Шеффе. Сопоставление параметров ЦГД у больных АГ 1-й, 2-й и контрольной групп проводили с применением непарного t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Все группы в настоящем исследовании были сопоставимы по возрасту, росту-весовым показателям и полу. В табл. 1 продемонстрированы принципиальные различия параметров ЦГД в исследуемых группах. В основных группах, по сравнению с контролем, наряду с различием по уровням САД, ДАД и толщины стенок ЛЖ, наблюдается концентрический тип ГЛЖ в 1-й группе и развитие эксцентрического типа ГЛЖ во 2-й группе. Достоверно более высокие значения КДО, КСО и ИММЛЖ (более 150 г/м² во 2-й группе) свидетельствуют о перестройке внутренней архитектоники миофибрилл по дилатационному типу.

В контрольной группе при ЧСС $69,47 \pm 10,1$ уд/мин продолжительность ИВС составила $61,67 \pm 11,77$ мс ($7,1 \pm 0,8\%$ R-R), а ИВР – $91,0 \pm 16,04$ мс, или $10,5 \pm 1,0\%$ R-R (табл. 2). У больных 1-й группы, в сравнении с контролем, при схожей ЧСС увеличение длительности ИВС и ИВР не достигло уровня статистической значимости (на 36,5 и 22,9 % R-R, соответственно). Во 2-й группе значения Е, А, DT, E/V_p , ИВС и ИВР оказались значимо больше по сравнению с контролем. Принципиальное отличие параметров ЦГД, Д-ЭхоКГ и М-ЦДК в 1-й и 2-й группах по сравнению с контролем заключается в наличии синдрома «редуцированного наполнения ЛЖ» на фоне контрактильной и релаксационной недостаточности миокарда.

Таблица 1. Клинические и эхокардиографические показатели у обследованных пациентов

Показатель	Контроль (n=30)	Больные АГ	
		Умеренная ГЛЖ (n=40)	Выраженная ГЛЖ (n=40)
Возраст, лет	50,2±3,9	54,0±3,8 ^a	56,0±5,10 ^{ac}
ЧСС, уд/мин	69,5±5,1	68,9±4,2	65,9±5,6
R-R, мс	863,7±35,2	870,2±39,2	910,5±12,9
САД, мм рт. ст.	110,7±9,0	142,5±9,6 ^a	190,0±4,7 ^{ac}
ДАД, мм рт. ст.	75,3±4,5	89,2±6,8 ^a	110,0±10,2 ^{ad}
ТМЖПд, см	0,87±0,1	1,36±0,1 ^a	1,47±0,2 ^{ad}
ТЗСд, см	0,91±0,08	1,19±0,07 ^a	1,40±0,04 ^{ad}
КДР, см	4,57±0,1	4,11±0,1 ^b	4,77±0,4 ^{bc}
КСР, см	2,94±0,06	2,38±0,06 ^a	2,98±0,05 ^c
КДО, мл	96,6±6,1	77,3±5,6	109,2±9,6 ^c
КСО, мл	33,9±3,8	20,2±2,9 ^b	39,40±3,1 ^{bc}
УО, мл	63,0±6,5	57,0±6,4	70,0±7,6
ФВлж%	65,8±3,7	74,0±7,2	65,1±2,4 ^d
ИОТС, усл.ед.	0,38±0,03	0,64±0,03 ^a	0,62±0,04 ^a
ММЛЖ, гр	130,5±10,3	197,1±10,5 ^a	272,9±19,3 ^{ad}
ИММЛЖ, гр/м ²	74,9±8,0	102,9±7,4 ^a	151,8±12,0 ^{ad}

Здесь и табл. 2-4 данные представлены в виде M±SD; a - p<0,0001, b - p<0,05 между контрольной группой и группами с АГ; c - p<0,0001, d - p<0,05 между группами с АГ.

Таблица 2. Показатели скорости трансмитрального потока (данные Д-ЭхоКГ и М-ЦДК)

Показатель	Контроль (n=30)	Больные АГ	
		Умеренная ГЛЖ (n=40)	Выраженная ГЛЖ (n=40)
E, см/с	78,1±1,1	63,4±4,6 ^a	68,1±4,8 ^b
A, см/с	47,3±2,9	63,1±2,0 ^b	80,5±4,7 ^{ac}
DT, мс	148,0±10,7	183,5±13,9 ^a	219,0±16,6 ^{ac}
DT, % R-R	17,9±1,5	29,4±2,0 ^a	27,2±2,0 ^{ac}
E/A, усл.ед.	1,66±0,1	1,05±0,5 ^a	0,93±0,3 ^a
Vp, см/с	67,3±1,9	50,4±0,9 ^a	39,2±2,9 ^{ac}
E/Vp, усл.ед.	1,17±0,03	1,31±0,07	1,8±0,03 ^{ac}
ИВС, мс	61,7±5,7	84,5±7,2	107,0±5,9 ^b
ИВР, мс	91,0±6,0	121,25±6,9	119,3±5,0 ^b
ИВС, % R-R	7,1±0,8	9,7±1,0	11,7±0,2 ^b
ИВР, % R-R	10,5±1,0	13,9±0,8	13,1±0,6 ^b

Значения пиковых скоростей движения латеральной части МФК представлены в табл. 3. В 1-й группе больных АГ пиковые скорости движения МФК в латеральной и медиальной частях Sm, Em, Em/Am оказались достоверно ниже, чем в контроле. При этом наблю-

Таблица 3. Показатели скорости и длительности движения МФКл и МФКм

Показатель	Контроль (n=30)	Больные АГ	
		Умеренная ГЛЖ (n=40)	Выраженная ГЛЖ (n=40)
Латеральная часть МФК			
Smл, см/с	12,3±0,8	10,5±1,0 ^b	8,6±0,6 ^{ad}
Emл, см/с	17,5±1,0	11,9±0,8 ^a	10,2±0,1 ^a
Amл, см/с	6,1±0,3	10,4±0,9 ^a	10,5±0,9 ^a
DTмл, мс	92,3±3,6	105,7±8,2	126,0±6,5 ^a
Em/Amл, усл.ед	2,91±0,2	1,21±0,1 ^a	0,96±0,05 ^a
E/Emл, усл.ед	4,64±0,4	5,44±0,4	6,99±0,6 ^a
Медиальная часть МФК			
Smм, см/с	9,65±0,5	8,43±0,3 ^a	7,50±0,3 ^{ad}
Emм, см/с	14,7±1,4	7,99±0,6 ^a	7,3±1,3 ^a
Amм, см/с	7,3±0,6	9,34±0,7 ^a	9,53±1,1 ^a
DTмм, мс	116,0±5,2	125,1±3,6	151,5±25,2 ^a
Em/Am, усл.ед	2,1±0,2	0,9±0,04 ^b	0,7±0,03 ^b
E/Emм, усл.ед	5,47±0,5	8,33±0,4 ^a	10,3±0,7 ^{ad}

далось увеличение скорости Am, незначимое удлинение времени DT и тенденция к увеличению E/Em. У больных 2-й группы отмечалась аналогичная тенденция. Различия между 1-й и 2-й группами выражались лишь достоверным снижением систолических скоростей движения латеральной и медиальной частей МФК (Sm) и увеличением E/Emм.

Таким образом, выявлены принципиальные отличия в параметрах ТД от латеральной (МФКл) и медиальной (МФКм) частей, наиболее существенные из которых заключаются в более значимом снижении Smм, по сравнению с Smл, и более чем двукратном увеличении E/Emм, по сравнению с контролем, и полуторакратном - в сравнении с E/Emл. Эти наблюдения указывают на предпочтительное исследование с помощью ТД параметров МФКм для оценки ГЛЖ. Учитывая возможности точного определения продолжительности коротких изоволюмических интервалов методом ТД, особое значение имеют результаты фазового анализа при ГЛЖ. Важно отметить, что в 1-й группе структура ИВСм имеет две волны у 85% (n=34) больных, а у 15% (n=6) больных - только одну негативную волну. Во 2-й группе регистрировались обе волны (позитивная и негативная) ИВСм у 87,5% (n=35) больных, тогда как у 12,5% (n=5) не было одной из волн ИВСм. В медиальной части МФК зарегистрирована двухфазная структура ИВСм у 95% (n=38) больных, а однофазная позитивная волна у 5% (n=2) больных. При анализе ТД в латеральной части МФК в контрольной группе двухфазная структура ИВРм была зарегистрирована у всех

Таблица 4. Скоростные и временные показатели фазы изоволюмического сокращения (ИВС_м) и изоволюмического расслабления МФК (ИВР_м)

Показатель	Контроль (n=30)	Больные АГ	
		Умеренная ГЛЖ (n=40)	Выраженная ГЛЖ (n=40)
ИВСм			
Латеральная часть МФК			
ТИВСл(+), мс	52,0±1,8	51,0±3,6	50,0±3,7
ТИВСл(-), мс	23,6 ±4,9	39,7±3,3 ^a	50,5±1,5 ^{ad}
ИВСл, мс	79,3±7,5	83,5±4,2	94,2±7,2 ^b
VmaxИВСл(+), см/с	4,7±0,4	7,6±0,5 ^a	4,8±0,3 ^c
VmaxИВСл(-),см/с	4,3±0,2	5,6±0,6	4,6±0,1
Медиальная часть МФК			
ТИВСм(+), мс	42,0±4,0	59,0±3,9 ^a	50,0±1,6
ТИВСм(-), мс	22,0±4,0	36,0±2,8 ^a	49,7 ±4,1 ^{ac}
ИВСм, мс	66,0±4,9	85,1±10,7	96,3±9,9 ^b
VmaxИВСм(+), см/с	6,1±0,3	9,0±1,0 ^a	4,4±0,3 ^{bc}
VmaxИВСм(-), см/с	4,3±0,6	4,9±0,9	5,0±0,4
ИВРм			
Латеральная часть МФК			
ТИВРл(-), мс	41,1±2,5	70,0±5,6 ^b	87,8±5,6 ^{ad}
ТИВРл(+), мс	22,6±2,4	45,5±5,6 ^b	75,5±5,8 ^{ad}
ИВРл, мс	58,5±6,4	86,7±3,4 ^b	108,2±7,2 ^{ad}
VmaxИВРл(-), см/с	6,1 ±0,6	4,7±0,5	5,0±0,4
VmaxИВРл(+), см/с	4,4±0,3	3,8±0,3	3,9±0,3
Медиальная часть МФК			
ТИВРм (-), мс	42,0±5,5	67,1±4,8 ^b	80,7±3,9 ^{ad}
ТИВРм (+), мс	30,0±2,3	54,5±3,2 ^b	102,5±10,1 ^{ad}
ИВРм, мс	65,0±5,9	92,1±7,0 ^b	123,7±11,8 ^{ad}
VmaxИВРм(-), см/с	5,2±0,5	4,8±0,5	4,4±0,2
VmaxИВРм(+), см/с	4,3±0,6	3,2±0,5	4,8±0,5

лиц, тогда как в 1-й группе - у 30% (n=12) больных, а во 2-й группе - у 60% (n=24) больных. У 70% (n=28) больных 1-й группы и у 20% (n=8) больных 2-й группы в фазу ИВР_м регистрировалась только одна негативная волна. При анализе ТД в медиальной части МФК выявлена двухфазная структура ИВР_м у 57,5% (n=23) лиц контрольной группы и только одна негативная волна ИВР_м у 42,5% (n=7) лиц. У 55% (n=22) больных 1-й группы обнаружена двухфазная структура ИВР_м, а у 45% (n=13) больных - только одна негативная волна. Во 2-й группе у 70% (n=28) больных регистрировалась двухфазная структура ИВР_м.

По-видимому, ИВС чаще, чем ИВР, имеет двухфазную структуру. Так, ИВС_м и ИВС_л в контроле и в обеих

группах в 85-95% имеет двухфазную структуру. При этом, ИВС_л в контроле у 100% обследованных лиц имела двухфазную структуру. Тогда как ИВС_л в 1-й и 2-й группах - лишь в 30-60% случаев. ИВР_м и ИВР_л лишь в 55-70% случаев имеют двухфазную структуру. Результаты оценки длительности ИВС_л(+) и ИВС_л(-) в фазу ИВС и общего времени (ИВС_м), а также максимальных (пиковых) скоростей (V_{max}) изоволюмического сокращения представлены в табл. 4. При этом установлено, что длительность фаз, определяемых при ТД, не зависит от ЧСС и параметров ЦГД. Так, ЧСС в контроле и обеих группах достоверно не отличалась.

Анализ данных движения МФК_л и МФК_м показал отсутствие различий. Отличие 1-й группы от контроля заключалось в лишь в достоверном удлинении ТИВС_л(-) и ТИВС_м(-) и росте пиковой скорости V_{max} ИВС_л(+) и V_{max}ИВС_м(+). Различия 2-й и 1-й групп между собой также выражались более значительным удлинением ТИВС_л(-) и ТИВС_м(-) и снижением пиковой скорости V_{max}ИВС_л(+) до уровня контроля и V_{max}ИВС_м(+) ниже значения в контроле на 30%.

Практическое значение в диагностике ГЛЖ имеют длительность отрицательной компоненты ИВС: ТИВС_л(-), ТИВС_м(-) и пиковая скорость положительной компоненты ИВС: V_{max}ИВС_л(+) и V_{max}ИВС_м(+). Анализ взаимосвязи между временными и скоростными параметрами движения латеральной и медиальной частей МФК в фазу изоволюмического сокращения и ИММЛЖ отчетливо продемонстрировал, что лишь время негативной компоненты ТИВС_{м\л}(-) имеет прямую корреляционную связь с ИММЛЖ: r=0,5 с ТИВС_л(-) и r=0,6 с ТИВС_м(-) (при p<0,01). Таким образом, можно предположить, что чем длиннее ТИВС_л(-) и ТИВС_м(-), тем выраженнее ГЛЖ. При этом следует учитывать, что связь ИММЛЖ со временем движения медиальной части МФК в фазу отрицательной компоненты ИВС, т.е. с ТИВС_м(-), более сильная, чем в латеральной части МФК с ТИВС_л(-). Анализ результатов исследования временных и скоростных параметров движения МФК в фазу ИВР продемонстрировал отсутствие достоверных отличий от здоровых лиц. Кроме того, значения позитивных и негативных компонент пиковых скоростей V_{max} ИВР в латеральной и медиальной частях МФК во всех группах достоверно не различались. Диагностическое значение имеют временные параметры движения МФК в фазу ИВР как в латеральной, так и в медиальной частях МФК. 1-я группа отличалась от контроля достоверно более длительными общей, позитивной и негативной компонентами на графике скорости движения МФК в фазу ИВР. Аналогичная ситуация прослеживается при сравнении 2-й и 1-й групп. Так, во 2-й группе ТИВР(+) почти в 3 раза выше, чем в контроле, и достоверно выше, чем в 1-й группе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что

с увеличением значений ММЛЖ и ИММЛЖ не происходит изменения пиковых скоростей движения МФК. Основными явлениями, сопутствующими ГЛЖ, являются удлинение фазы ИВР МФК и изменение ее структуры. Результаты корреляционного анализа между параметрами, характеризующими ГЛЖ (ММЛЖ и ИММЛЖ), а также временными и скоростными параметрами движения латеральной и медиальной частей МФК в фазу ИВР показали, что существует прямая связь между ИММЛЖ с общей продолжительностью ИВР_л и ИВР_м, а также с ТИВР_л(+) и ТИВР_м(+). Кроме того, отмечена достоверная прямая связь между ФВ и $V_{\max}$ ИВР_м(-). Таким образом, можно предположить, что чем продолжительнее ТИВР_л(+) и ТИВР_м(+), тем более выражена ГЛЖ. Кроме того, выявлена диагностическая значимость $V_{\max}$ ИВР_м(-) в диагностике ГЛЖ: чем больше ГЛЖ, тем меньше отрицательная компонента пиковой скорости движения $V_{\max}$ ИВР_м(-).

Выводы

1. У больных АГ с выраженной ГЛЖ отмечается снижение систолической скорости движения медиальной части МФК ($S_{\text{м}}$) в сочетании с увеличением соотношения скоростей раннего наполнения ЛЖ и раннего расслабления МФК ($E/E_{\text{м}}$).

2. При высоких значениях ИММЛЖ наблюдается увеличение времени отрицательной компоненты ИВС и положительной компоненты ИВР в равной степени в латеральной и медиальной частях МФК. При выраженной ГЛЖ регистрируются высокая пиковая скорость положительной компоненты ИВС и сниженная пиковая скорость отрицательной компоненты ИВР в латеральной и медиальной частях МФК.

Литература

1. Результаты первого этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2003-2004 гг.), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М., 2005.
2. Ткаченко С. Б., Берестень Н.Ф. Тканевое доплеровское исследование миокарда. М.: Реал Тайм, 2006.
3. Lind B, Nowak J, Cain P, et al. Left ventricular isovolumic velocity and duration variables calculated from colour-coded myocardial velocity images in normal individuals. Eur J Echocardiogr 2004;5:284-93.
4. Щетинин В.В., Берестень Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография. М.: Медицина, 2002.
5. Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M., et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989;2:358-67.

ПОЧЕЧНАЯ ГЕМОДИНАМИКА И КЛУБОЧКОВАЯ ФИЛЬТРАЦИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ВОЗРАСТЕ 40 – 60 ЛЕТ

И.Г. Фомина, А.Е. Брагина, Н.Е. Гайдамакина, Ю.Н. Салимжанова

Кафедра факультетской терапии №2, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Почечная гемодинамика и клубочковая фильтрация у больных гипертонической болезнью в возрасте 40–60 лет

И.Г. Фомина, А.Е. Брагина, Н.Е. Гайдамакина, Ю.Н. Салимжанова

Кафедра факультетской терапии №2, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Цель. Изучить параметры почечной гемодинамики и общей скорости клубочковой фильтрации (ОСКФ) и их взаимосвязь с сердечно-сосудистыми факторами риска (ФР) у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследовано 102 пациента с ГБ (35 мужчин и 67 женщин в возрасте 40–60 лет), которые составили основную группу. В контрольную группу были включены 20 человек (10 мужчин и 10 женщин) сопоставимого возраста с нормальным артериальным давлением (АД). Для оценки почечной гемодинамики и ОСКФ использовался метод динамической ангиосцинтиграфии почек.

Результаты и заключение. У женщин основной группы показатели почечного кровотока и ОСКФ были достоверно ниже, чем у мужчин ($p < 0,001$). В контрольной группе показатели почечной гемодинамики и ОСКФ у мужчин и женщин достоверно не различались. У мужчин основной группы выявлена положительная связь средней силы между ОСКФ и табакокурением ($r = 0,61$; $p < 0,05$); у женщин обнаружена отрицательная связь средней силы между ОСКФ и индексом массы тела (ИМТ) ($r = -0,41$; $p < 0,005$).

Заключение. При ГБ почечный кровоток и ОСКФ были ниже у женщин, чем у мужчин. Положительная связь между ОСКФ и табакокурением и негативная связь между ОСКФ и ИМТ показаны у мужчин и женщин, соответственно.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, почечная гемодинамика, общая скорость клубочковой фильтрации, факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

РФК 2007;5:69–72

Renal hemodynamics and glomerular filtration rate in men and women with arterial hypertension at the age of 40–60 years

I.G. Fomina, A.E. Bragina, N.E. Gaydamakina, J.N. Salimzhanova

Chair of Faculty Therapy №2, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov

Aim. To study parameters of a renal hemodynamic and the general glomerular filtration rate (GGFR) and their correlations with cardiovascular risk factors (RF) in patient with arterial hypertension (AH).

Material and methods. 102 patients with AH (35 men and 67 women of 40–60 y.o.) were involved in the study. 20 persons (10 men and 10 women) with normal blood pressure (BP) were included in control group. Dynamic renal angioscintigraphy was used for an estimation of a renal hemodynamic and GGFR.

Results. Hypertensive women had lower renal blood flow and GGFR than these in men ($p < 0,000$). Renal hemodynamics and GGFR in men and women did not differ in control group. Positive correlation ($r = 0,61$; $p < 0,05$) between GGFR and a tobacco smoking was found in hypertensive men as well as negative correlation ($r = -0,41$; $p < 0,005$) between GGFR and body mass index (BMI) in women.

Conclusion. Renal blood flow and GGFR are lower in hypertensive women than these in men. Positive correlation between GGFR and tobacco smoking and negative correlation between GGFR and BMI were found in men and women respectively.

Key words: arterial hypertension, renal hemodynamics, general glomerular filtration rate, cardiovascular risk factors

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:69–72

По данным исследования ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), включавшего лиц в возрасте 45–64 лет, при хронической болезни почек частота ишемической болезни сердца (ИБС) возрастает с 4,4% до 11%, цереброваскулярной болезни – с 4,4% до 10% и сахарного диабета – с 13% до 24% [1]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи между поражением почек при гипертонической болезни (ГБ) и нейрогуморальными и метаболическими нарушениями, ведущими к возникновению сердечно-сосудистых осложнений [2,3]. В исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было выявлено, что у больных с адекватно контролируемой ГБ в 13–30% случаев отмечается умеренное снижение функции почек с клиренсом креатинина < 60 мл/мин [4,5]. Это объясняет интерес к изучению функциональной активности почек на начальных этапах формиро-

вания ГБ и выявлению ее взаимосвязи с другими значимыми факторами риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний. Описанный в литературе половой диморфизм ряда ФР и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [6,7] позволяет предположить существование половых различий и в функциональной активности почек у больных ГБ.

Цель настоящего исследования – изучение параметров почечной гемодинамики и общей скорости клубочковой фильтрации (ОСКФ) и их взаимосвязи с сердечно-сосудистыми ФР у больных ГБ.

Материал и методы

В основную группу были включены 35 мужчин и 67 женщин в возрасте от 40 до 60 лет, госпитализированных по поводу ГБ II–III степени (по классификации ВОЗ, 1999 г.); контрольную группу составили 20 человек (10 мужчин и 10 женщин) сопоставимого возраста с нор-

мальными цифрами АД. Критериями исключения из исследования считали наличие у больных симптоматической артериальной гипертензии, клинических проявлений атеросклероза, в том числе ИБС, цереброваскулярной болезни, клинико-лабораторных проявлений хронических заболеваний печени и почек, сахарного диабета, воспалительных заболеваний любой локализации.

Всем пациентам проведены лабораторно-инструментальное обследование, предусмотренное медико-экономическим стандартом, и динамическая ангиосцинтиграфия почек.

Для оценки почечной гемодинамики использовался метод динамической ангиосцинтиграфии почек с ^{99m}Tc в положении сидя с использованием гамма-камеры. Показатель ОСКФ рассчитывали, учитывая площадь поверхности тела. Нормальными значениями ОСКФ считали 90-130 мл/мин/м². Уровень ОСКФ < 90 мл/мин/м² рассценивался как гипоперфузия, > 130 мл/мин/м² – как гиперперфузия [8]. В дальнейшем ОСКФ приводится в мл/мин уже с учетом площади поверхности тела.

При статистической обработке результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 6.0. Цифровые результаты выражались в виде $M \pm \sigma$. Достоверность различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа и критерия χ^2 . Рассчитывали также коэффициенты корреляции Спирмена (r_s). Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика обследованных лиц представлена в табл. 1 и 2. Группы были сопоставимы по возрасту, длительности и степени ГБ, индексу массы тела (ИМТ), уровню креатинина ($p > 0,05$).

Ангиосцинтиграфия почек выявила изменения почечной гемодинамики как у мужчин, так и женщин с ГБ (табл. 3). Почечная гиперперфузия зарегистрирована у 4,3% женщин и у 18% мужчин, гипоперфузия – у 95,7% и 82%, соответственно (χ^2 , $p = 0,003$). При сопоставлении перфузионных показателей у женщин отмечены достоверно ($p < 0,05$) более низкие уровень почечного кровотока в обеих почках, сосудистый объем в правой почке и удельный кровоток в обеих почках по сравнению с аналогичными показателями у мужчин (см. табл. 3). Достоверной асимметрии показателей почечного кровотока как у мужчин, так и у женщин выявлено не было.

Нефроптоз как возможная причина снижения кровотока у мужчин встречался в 18,8% случаев, среди женщин – в 28% (χ^2 , $p = 0,18$).

Изучение ОСКФ позволило выявить гипоперфузию у 37% женщин и 21% мужчин с ГБ; гиперперфузия зарегистрирована, соответственно, у 30% и 57% (χ^2 , $p < 0,001$) (табл. 4). ОСКФ у женщин была досто-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных основной группы

Показатель	Мужчины (n=35)	Женщины (n=67)	p
Возраст, лет	50,0±9,5	50,0±6,5	1,0
Длительность ГБ, г	7,2±7,0	8,8±8,2	0,33
САД (на момент госпитализации), мм рт.ст.	178,0±22,4	176,0±22,3	0,67
ДАД (на момент госпитализации), мм рт.ст.	103,3±12,2	99,6±11,9	0,143
Степень ГБ II/III, %	73/27	68/32	>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,5±2,4	29,4±4,7	0,29
Уровень креатинина, мкмоль/л	83,1±20,8	77,7±15,8	0,146
Факторы риска:			
курение, %	62	6	<0,05
избыточный вес и ожирение, %	57	67	>0,05
избыточный вес / ожирение, %	75/25	35/65	<0,05
отягощенный по ССЗ семейный анамнез, %	70	84	>0,05
гиперхолестеринемия, %	23	48	>0,05
гиперфибриногенемия, %	31	40	>0,05
ОСКФ, мл/мин	145,4±27,9	91,4±30,5	<0,05
Систематическая антигипертензивная терапия, %	10	35	>0,05

Таблица 2. Клиническая характеристика лиц контрольной группы

Показатель	Мужчины (n=10)	Женщины (n=10)	p*
Возраст, лет	51,0±6,5	51,0±4,5	>0,05
ИМТ, кг/м ²	27,5±2,3	28,4±3,5	>0,05
Уровень креатинина, мкмоль/л	80,2±19,5	79,6±15,6	>0,05
Факторы риска:			
курение, %	50	10	<0,05
избыточный вес и ожирение, %	50	60	>0,05
избыточный вес / ожирение, %	50/50	60/40	>0,05
отягощенный по ССЗ семейный анамнез, %	30	40	>0,05
гиперхолестеринемия, %	20	30	>0,05
гиперфибриногенемия, %	30	10	>0,05
ОСКФ, мл/мин	123±6,7	120±9,7	>0,05
* по сравнению с основной группой			

верно ниже, чем у мужчин: 91,4±30,5 и 145,4±27,9 мл/мин, соответственно ($p < 0,001$). Достоверно более низкие показатели ОСКФ выявлены у больных с ГБ. Достоверных различий между уровнем ОСКФ у мужчин

Таблица 3. Показатели почечной гемодинамики у мужчин и женщин основной группы

Показатель	Левая почка		p	Правая почка		p
	мужчины	женщины		мужчины	женщины	
Почечный кровоток (N - 690±60 мл/мин)	329,6 ± 256,8	207,7±132,0	0,005	321,5±240,9	216,3±176,7	0,025
Сосудистый объём (N - 70±8 мл)	55,2±46,2	39,2±38,1	0,093	57,3±41,9	36,7±35,0	0,019
Удельный кровоток (N - 4,6±0,3 мл/мин/г)	4,5±3,7	3,2±2,0	0,041	4,4±3,4	3,2±1,8	0,038

N – нормальные показатели

Таблица 4. Общая скорость клубочковой фильтрации у больных с ГБ и лиц с нормальным АД

ОСКФ, мл/мин		Основная группа		p ₁	Контрольная группа		p ₂
		мужчины	женщины		мужчины	женщины	
Нормальная СКФ	Доля, %	22	33	**	100	100	>0,05
	M±σ, мл/мин	124±5,5	122±4,7	>0,05	123±6,7	120±9,7	>0,05
Гипофильтрация	Доля, %	21	37	**	0	0	-
	M±σ, мл/мин	75±7,0	64±3,7	*	-	-	-
Гиперфильтрация	Доля, %	57	30	**	0	0	-
	M±σ, мл/мин	147,5±10,1	135±4,5	**	-	-	-

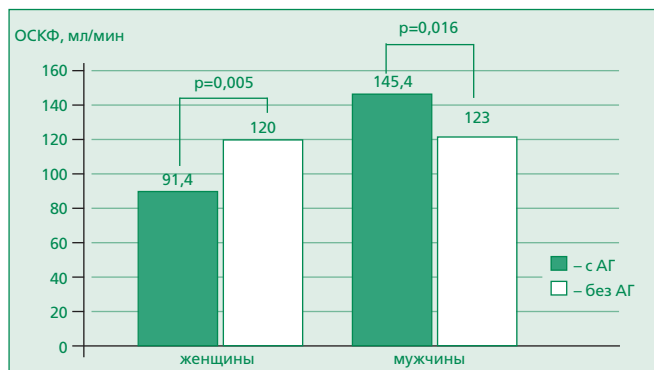
* - p<0,01; ** - p=0,0001, p₁ – достоверность межгрупповых различий

Рисунок 1. Средние значения общей скорости клубочковой фильтрации у больных с ГБ и у лиц с нормальным АД

и женщин контрольной группы не обнаружено (рис. 1).

При анализе корреляций между показателем ОСКФ и ФР сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 5) у мужчин выявлена положительная связь средней степени между ОСКФ и табакокурением ($r = 0,61$; $p < 0,05$). У женщин установлена отрицательная связь средней силы между ОСКФ и ИМТ ($r = -0,41$; $p < 0,005$). Не было обнаружено зависимости между ОСКФ и такими показателями, как концентрация общего холестерина и фибриногена.

Обсуждение

В исследование включены пациенты в возрасте 40-60 лет, поскольку данная возрастная группа характеризуется равной частотой ГБ среди мужчин и женщин [9]. Следует отметить, что в нашем исследовании преобладали больные с тяжелыми формами ГБ (II-III степени), госпитализированные по поводу гипертонических кризов. Несколько более высокая концентрация

креатинина в сыворотке крови мужчин связана, вероятно, с большей мышечной массой у лиц мужского пола [10]. Табакокурение чаще встречалось среди мужчин. Избыточный вес ($25 \text{ кг/м}^2 < \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$) чаще выявлялся у мужчин, хотя частота ожирения ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) была выше у женщин. Однако все эти различия достигали степени статистической достоверности (χ^2 , $p=0,24$). Различия в распространенности ФР и показателей приверженности лечению, которая была выше среди женщин, соответствуют популяционным наблюдениям [11].

Полученные нами результаты о преобладании среди больных ГБ лиц с почечной гипоперфузией согласуются с данными литературы [7, 12-14, 22]. Предполагается, что почечная гипоперфузия представляет собой наиболее ранний признак, а возможно, и предпосылку к развитию ГБ. В ряде исследований почечная гиперперфузия выявлялась на ранних стадиях ГБ среди молодых пациентов [15, 16], наши же данные получены в группе пациентов более старшего возраста. Более выраженное снижение почечного кровотока у женщин косвенно подтверждается данными, полученными Н.П. Масловой и Е.И. Барановой (1997 г), свидетельствующими о более высоком сосудистом тоне почечных артерий у женщин [7].

Многие авторы указывают на преобладание гиперфильтрации на ранних стадиях ГБ [14, 17 – 19, 22] с последующим развитием гипофильтрации по мере прогрессирования заболевания [14, 17, 22].

Нами выявлено разнонаправленное изменение клубочковой фильтрации у мужчин и женщин сопоставимых групп. У женщин достоверно чаще наблюдалась гипофильтрация, тогда как у мужчин достоверно чаще – гиперфильтрация. Изучению половых различий по-

Таблица 5. Корреляция между общей скоростью клубочковой фильтрации с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний

Фактор	ОСКФ			
	мужчины	p	женщины	p
Табакокурение	0,61	<0,05	-	-
ИМТ	0,01	> 0,05	-0,41	<0,05
Общий холестерин	0,02	> 0,05	0,17	> 0,05
Фибриноген	0,07	> 0,05	0,31	> 0,05

почечной функции посвящено немного работ. Преобладание гиперфильтрации на ранних стадиях ГБ среди мужчин в возрасте до 35 лет выявлено в работе Т.А. Дьяковой [14]. Однако сопоставление с больными женщинами не проводилось. Гиперфильтрация является основным неиммунным механизмом прогрессирования гипертонической нефропатии, ведущей со временем к снижению ОСКФ [14, 17].

В группе мужчин нами выявлена положительная корреляция средней степени между ОСКФ и табакокурением ($r = 0,61$; $p < 0,05$). Сходные результаты, полученные Т.А. Дьяковой [14] у молодых мужчин, позволяют предположить общность патогенетических механизмов формирования ГБ у мужчин разных возрастных категорий. У женщин нами установлена отрицательная связь средней силы между ОСКФ и ИМТ ($r = -0,41$; $p < 0,005$). Аналогичные результаты получены и другими авторами [20, 21]. Однако в этих работах обследовали больных артериальной гипертензией I степени с ожирением, их средний возраст составил 37 лет, доля женщин не превышала 25%, половые различия не анализировались. Данные о более высокой распространенности ожирения среди женщин позволяют предположить, что ожирение – значимый патогенетический фактор развития почечной дисфункции у больных ГБ.

Выводы

1. У больных ГБ II-III ст. в возрасте 40-60 лет выявляется преобладание почечной гипоперфузии, при этом у женщин наблюдается достоверно более выраженное снижение показателей почечного кровотока, чем у мужчин.

2. У больных ГБ II-III ст. в возрасте 40-60 лет выявлен половой диморфизм общей скорости клубочковой фильтрации: у женщин достоверно чаще наблюдалась гипофильтрация, тогда как у мужчин достоверно чаще – гиперфильтрация. ОСКФ у женщин была достоверно ниже, чем у мужчин сопоставимого возраста.

3. У мужчин с ГБ выявлена положительная корреляционная связь средней степени между показателями ОСКФ и табакокурением ($r = 0,61$; $p < 0,005$); у женщин – отрицательная связь средней силы между ОСКФ и ИМТ ($r = -0,41$; $p < 0,005$).

Литература

1. Majunath G., Tighiouart H., Ibrahim H., et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:47-55.
2. Mänttari M., Tiula E., Alikoski T., Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension* 1995;26:670-75.
3. Шулуто Б.И. Артериальная гипертензия. СПб.: Ренкор; 2001.
4. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:218-25.
5. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-372.
6. Быстрова М.М., Бритов А.Н. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузе. *Кардиология* 1999;(5):72-80.
7. Маслова Н.П., Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин. СПб.: СПбГМУ; 2000.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
9. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России и возможности профилактики. *Тер арх* 1997; (8):66-9.
10. Томилина Н.А., Бикбов Б.Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек. *Тер арх* 2005;(6):87-92.
11. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В. и др. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль. Профилакт забол укрепл здор 2001; 2: 3-7.
12. Ljunman S, Aurell M, Hartford M, et al. Blood pressure in relation to the renin-angiotensin-aldosterone system. *Acta Med Scand.* 1982;211:351-60.
13. de Leeuw P.W., Birkenhäger W.H. Renal hemodynamic patterns and the automatic control of renal rennin secretion in essential hypertension. In: Laragh J.H., Brenner B.M., eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management.* New York: Raven Press LTD; 1990. p. 1371-82.
14. Дьякова Т.А. Поражение почек у молодых пациентов с артериальной гипертензией I стадии. Сборник тезисов III конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины», Москва 2004. С.128.
15. Bianchi G., Cusi D., Gatti M., et al. A renal abnormality as a possible cause of "essential" hypertension. *Lancet* 1979;1:173-7.
16. de Leeuw P.W., Kho T.L., Birkenhäger W.H. Pathophysiologic features of hypertension in young men. *Chest* 1983;83(2 Suppl):312-4.
17. Нанчикеева М.Л., Конечная Е.Я., Буланов М.Н. и др. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью. *Тер арх* 2004;(9):29-34.
18. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Колос И.П. и др. Нефропротекция в лечении больных артериальной гипертензией (результаты исследования ИРИС). *Consilium medicum* 2005;(1):3-6.
19. Brenner B. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int* 1983;23:647-55.
20. Федорова Е.Ю., Краснова Е.А., Кутырина И.М. Исследование функционального состояния почек и активности локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Материалы тезисов VI съезда научного общества нефрологов России, 2005. С.114.
21. Краснова Е.А., Федорова Е.Ю., Кутырина И.М., Фомин В.В. Поражение почек при ожирении: клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Врач* 2005;(6):6-9.
22. Фомина И.Г., Гаврилова Е.Н., Гайдамакина Н.Е., и др. Изменения гемодинамики почек и микроальбуминурия у молодых больных артериальной гипертензией. *Кардиоваск тер профилакт* 2005;(3):24-9.

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Д.П. Семенцов

Отделение кардиореанимации ГКБ №59, Москва

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

Д.П. Семенцов

Отделение кардиореанимации ГКБ №59, Москва

Подчеркивается значимость тромболитической терапии как одного из методов восстановления коронарного кровотока у больных с инфарктом миокарда, рассматриваются показания и противопоказания к проведению тромболитической терапии, преимущества и недостатки, а также схемы введения различных тромболитиков, критерии эффективности и возможные осложнения тромболитической терапии.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, коронарный кровоток.

РФК 2007;5:73-78

Thrombolytic therapy of acute myocardial infarction

D.P. Sementsov

Cardio Emergency Unit, City Clinical Hospital №59, Moscow

Importance of thrombolytic therapy for restoration of coronary blood flow in acute myocardial infarction is emphasized. Indications and contraindications, advantages and disadvantages for thrombolysis therapy are discussed. The ways of different thrombolytics implementation, efficacy criteria and possible side effects are also presented.

Key words: myocardial infarction, thrombolytic therapy, coronary blood flow

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:73-78

Основными достижениями медицины второй половины XX века, позволившими снизить госпитальную летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в среднем с 25-30% до 8,4%, явились создание специализированных, оснащенных следящей и реанимационной аппаратурой блоков интенсивной терапии, широкое внедрение с начала 90-х годов тромболитической терапии (ТЛТ) и развитие эндоваскулярных методов лечения [1-3].

В подавляющем большинстве случаев причиной ОИМ служит тромбоз коронарной артерии, возникающий вследствие разрыва "нестабильной" атеросклеротической бляшки и ведущий к полному или частичному прекращению кровотока [4]. Поэтому одним из важнейших этапов лечения острого окклюзирующего коронарного тромбоза является быстрое и полное восстановление коронарного кровотока и обеспечение адекватной перфузии миокарда.

Преимущества и недостатки методов восстановления коронарного кровотока

Эту задачу можно решить как путем механического восстановления коронарного кровотока с помощью первичной (прямой) транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТЛБКА), так и медикаментозным разрушением коронарного тромба с помощью ТЛТ. Оба эти метода имеют свои преимущества и недостатки.

Преимущества первичной ТЛБКА являются:

1. полное восстановление проходимости инфаркт-связанной артерии, что достигается в 90 - 95% случаев, тогда как при ТЛТ это происходит не чаще, чем в 60 - 70% случаев;
2. более редкое развитие рестеноза инфарктсвязанной артерии, постинфарктной стенокардии и рецидива ОИМ;
3. возможность проведения при относительных и абсолютных противопоказаниях к ТЛТ.

Недостатками ТЛБКА, особенно значимыми в условиях отечественного здравоохранения, являются экономические и организационные трудности ее реализации: необходимость специального дорогостоящего высокотехнологичного оборудования и квалифицированного медицинского персонала, способного круглосуточно осуществлять экстренные эндоваскулярные вмешательства больным с острым коронарным синдромом.

Преимущества ТЛТ являются:

1. простота проведения, возможность восстановления коронарного кровотока в максимально быстрые сроки от начала развития ОИМ, в том числе и бригадами скорой медицинской помощи (СМП);
2. меньшая, по сравнению с ТЛБКА, стоимость тромболитических препаратов, особенно стрептокиназы.

В настоящее время экономическая ситуация в нашей стране не позволяет подавляющему большинству боль-

ных с ОИМ, особенно тем, кто живет вне крупных городов, рассчитывать на эндоваскулярные методы лечения. Поэтому ТЛТ является наиболее практичным методом восстановления коронарного кровотока при ОИМ с подъемом сегмента ST.

Препараты для тромболитической терапии

Наиболее распространенный препарат для ТЛТ в нашей стране – стрептокиназа (СК) (табл. 1). Основным преимуществом препарата является его относительно невысокая стоимость. К недостаткам относятся антигенность и возможность вызывать анафилактические реакции. Вследствие этого СК не рекомендуется вводить повторно в течение как минимум двух последующих лет.

Этих недостатков лишен фибринспецифический препарат проурокиназа рекомбинантная – отечественная разработка, синтезированная в РКНПК МЗ РФ. Препарат не обладает антигенными свойствами и его можно использовать после лечения СК; его фибринолитическая активность более выражена. Схема введения – 2 млн МЕ болюсом, затем 6 млн МЕ в/в за 60 мин.

В настоящее время в мире широко используются препараты из группы активаторов плазминогена (АП). АП активируют только плазминоген, связанный с фибрином, индуцируя превращение плазминогена в плазмин и расщепляя фибриновый сгусток. Действие препаратов специфично в отношении тромба и вызывает меньшее, по сравнению с СК, истощение системного фибриногена. Особенностью АП является отсутствие антигенности и аллергических реакций, что позволяет применять препараты данной группы повторно, в том числе и после ТЛТ СК.

По данным клинических исследований, эффективность АП несколько выше, чем у СК, однако сниже-

ние летальности при применении АП сопоставимо с таковой при использовании СК (см. табл. 1). Основным недостаток препаратов данной группы – высокая стоимость. На рынке РФ представлены препараты альтеплаза и тенектеплаза. Тенектеплаза вводится в/в однократно болюсом, что является несомненным преимуществом при проведении ТЛТ на догоспитальном этапе.

Показания к проведению тромболитической терапии [5]:

1. Повышение сегмента ST более 1 мм в отведениях I и aVL, в 2-х из II, III и aVF, 2-х последовательных отведениях V1 – V6.
2. Время от начала ангинозных болей до 12 ч.
3. Остро возникшая блокада левой ножки пучка Гиса.

Противопоказания к проведению ТЛТ:

Абсолютные:

1. Геморрагический инсульт в анамнезе.
2. Внутричерепное новообразование (первичная опухоль, метастазы, сосудистая мальформация).
3. Ишемический инсульт в течение 3 мес., исключая острый ишемический инсульт в течение 3 ч.
4. Подозрение на расслоение аорты.
5. Активное кровотечение, геморрагический диатез (за исключением менструаций).
6. Закрытая черепно-мозговая травма или травма лица в течение 3 мес.

Относительные:

1. Анамнестические указания на высокую и стабильную АГ (АГ).
2. Тяжелая неконтролируемая АГ на момент поступления (систолическое АД более 180 мм.рт.ст. или диа-

Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее изученных фибринолитических препаратов [5,6]

Препарат	Стрептокиназа	Альтеплаза	Ретеплаза	Тенектеплаза
Доза	1,5 млн МЕ, в/в капельно за 30-60 мин.	Болюс в/в 15 мг, затем 50 мг за 30 мин., 35 мг за 60 мин.	10 Ед за 2 мин. в/в, затем 10 Ед через 30 мин.	Болюс 50 мг в/в (вес ≥90 кг); 45 мг (80-89 кг); 40 мг (70-79 кг); 35 мг (60-69 кг); 30 мг (< 60 кг)
Болюсное введение	Нет	Нет	Да	Да
Антигенные свойства	Да	Нет	Нет	Нет
Аллергические реакции	Да	Нет	Нет	Нет
Системное разрушение фибриногена	Выраженное	Слабое	Умеренное	Слабое
Эффективность через 90 мин (%)	≈50	≈75	≈75	≈80 (50 мг)
Восстановление коронарного кровотока TIMI 3 через 90 мин (%)		32	54	6066 (50 мг)
Смертность (%)	7,3	7,2	7,5	6,2

столическое АД более 110 мм.рт.ст.).

3. Ишемический инсульт давностью более 3 мес., деменция, или наличие внутримозговой патологии, не перечисленные в разделе “абсолютные противопоказания”.

4. Травматические или длительные (более 10 мин) реанимационные мероприятия или серьезное хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 нед.

5. Недавнее (в пределах 2-4 нед.) внутреннее кровотечение.

6. Пункция некомпенсируемых сосудов.

7. Для стрептокиназы/аниistreплазы: предыдущее (более чем 5 дней назад) введение препарата или аллергическая реакция на их введение.

8. Беременность.

9. Обострение язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки.

10. Прием непрямых антикоагулянтов: чем выше МНО, тем больше риск кровотечения.

Когда начинать тромболитическую терапию?

Чем раньше от начала ангинозного приступа, тем больше вероятность максимального ограничения очага некроза, сохранения жизнеспособного миокарда, сократительной функции левого желудочка, тем лучше прогноз госпитальной и годичной выживаемости больных с ОИМ с подъемом сегмента ST.

На скорость развития некроза миокарда оказывают влияние многие факторы: степень развития коллатерального коронарного кровотока, прием препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде, периоды частичного восстановления коронарного кровотока в результате спонтанного тромболизиса и т.д. Именно поэтому начатая до 12 ч. от начала ангинозного приступа ТЛТ значительно улучшает прогноз у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST [5].

Тромболитические препараты – одна из групп сердечно-сосудистых средств, имеющих обширную доказательную базу эффективности и безопасности. Эффек-

тивность ТЛТ продемонстрирована в международных рандомизированных клинических исследованиях, включавших более 58 000 пациентов (рис. 1) [7].

Максимальная эффективность ТЛТ ожидается при ее проведении в течение первого, так называемого “золотого часа”, и спасает жизнь 65 пациентам на 1000 пролеченных, в первые 6 часов – 35 пациентам и только 10 пациентам при проведении ТЛТ в период от 6 до 12 ч. от начала клинических проявлений ОИМ [8].

Ретроспективный анализ исследования MITI также подтвердил вывод о пользе ранней реперфузии: среди пролеченных до 70 мин. от начала приступа пациентов наблюдалось 7-кратное снижение смертности по сравнению с пациентами, пролеченными позже 70 мин. (8,7% против 1,2%) [9].

В исследовании ASSENT-2 (13 100 пациентов) [6] продемонстрирована зависимость между 1-годовой смертностью и динамикой сегмента ST на 24- и 36-часовых ЭКГ: >70%, 30%-70% и <30% снижение сегмента ST соответствует 5,1%, 8,0% и 9,7% смертности. Показана прогностически значимая взаимосвязь между временем до начала лечения и снижением сегмента ST. Снижение сегмента ST наблюдалось у 55,6% пациентов, пролеченных в период < 2 ч. от возникновения симптомов, у 52,1% больных, пролеченных в период с 2 по 4 ч. и у 43% пациентов, пролеченных между 4 и 6 ч.

Максимально снижение сегмента ST и наименьшая смертность наблюдались во всех группах с наиболее ранним началом ТЛТ [10].

Критерии эффективности ТЛТ

Как отмечено выше, основные цели реперфузионной терапии включают:

1. максимальное ограничение времени окклюзии коронарной артерии;
2. достижение быстрой и полноценной реперфузии миокарда как на эпикардальном, так и микроциркуляторном уровнях;
3. предупреждение реокклюзии инфарктсвязанной

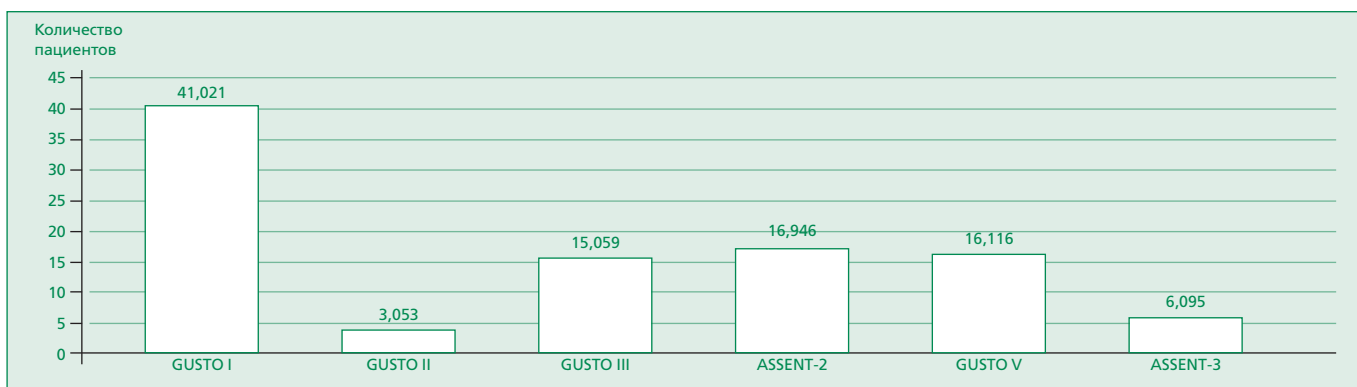


Рисунок 1. Международные исследования эффективности ТЛТ

артерии после успешного фибринолизиса.

Эффективность ТЛТ оценивается с помощью коронароангиографии (КАГ) по критериям TIMI 0-3. Степень проходимости коронарной артерии 0-1 говорит об отсутствии реперфузии, степень 2-3 – о восстановлении проходимости инфарктсвязанной артерии. Критерием эффективности ТЛТ является полноценный коронарный кровоток степени TIMI 3, когда пораженный сосуд заполняется кровью с той же скоростью, что и неповрежденные коронарные артерии.

Однако КАГ не прямо отражает восстановление перфузии миокарда. Наиболее точным и клинически значимым методом оценки восстановления перфузии миокарда после ТЛТ является динамика снижения сегмента ST: чем быстрее происходит снижение сегмента ST к изолинии, тем больше вероятность успешной реперфузии.

С высокой степенью вероятности о реперфузии коронарной артерии можно говорить в том случае, когда в течение первых 60-180 мин. после начала ТЛТ сегмент ST снижается больше чем на 50% в отведении с его исходным максимальным подъемом. Наилучший прогноз в плане ограничения очага некроза, сохранения функции левого желудочка и выживаемости имеют пациенты, у которых через 60-90 мин. снижение сегмента ST превышает 70% [11, 12].

Косвенным признаком реперфузии могут служить реперфузионные аритмии, возникающие при восстановлении кровотока в ишемизированном участке миокарда. Наиболее часто реперфузионные аритмии регистрируются в течение первого часа после восстановления коронарного кровотока (ускоренный идиовентрикулярный ритм, групповая и одиночная желудочковая экстрасистолия, неустойчивая желудочковая тахикардия, реже – фибрилляция желудочков). Считается, что за исключением фибрилляции желудочков, реперфузионные аритмии не требуют специального лечения и проходят самостоятельно.

Восстановление коронарного кровотока косвенно подтверждается значительным, более чем двукратным повышением уровней MB-фракции КФК и тропонинов и купированием ангинозного приступа.

Сопутствующая терапия

Ацетилсалициловая кислота при отсутствии абсолютных противопоказаний в обязательном порядке применяется при ТЛТ независимо от фибринолитического агента. Несмотря на простоту применения, аспирин является важнейшим компонентом ТЛТ, практически вдвое увеличивающим ее эффективность. Препарат в дозе 162-325 мг дают разжевать сразу после поступления больного в блок кардиореанимации, поддерживающая доза составляет 75-162 мг в сутки. При непе-

реносимости аспирина рекомендуется назначение клопидогреля или тиклопидина [5, 13, 14].

Нефракционированный гепарин (НФГ) применяется при фибринолитической терапии АП. Внутривенное введение гепарина в виде болюса в дозе 60 МЕ/кг начинается одновременно с АП и продолжается в виде инфузии со скоростью 12 МЕ/кг/ч с целью достижения уровня АЧТВ, в 1,5-2 раза превышающего исходный. Длительность инфузии 24-48 ч.

При использовании СК рутинное назначение гепарина неоправданно, за исключением случаев высокого риска системных тромбоэмболических осложнений, например при крупноочаговом переднем ОИМ с тромбозом полости левого желудочка [5].

В последние годы все большую популярность приобретают низкомолекулярные гепарины (НМГ), имеющие сходную с НФГ клиническую эффективность и более предпочтительный фармакокинетический профиль; в исследовании ASSENT-3 получены данные об эффективности и безопасности совместного применения тенектеплазы и эноксапарина у больных с ОИМ [15].

Осложнения тромболитической терапии

При принятии решения о назначении ТЛТ должны оцениваться как потенциальная польза от лечения, так и риск развития наиболее опасного осложнения ТЛТ – кровотечения. Именно повышенным риском кровотечений объясняется большинство противопоказаний к назначению ТЛТ.

Внутричерепное кровоизлияние (ВМК) – наиболее опасный вариант геморрагических осложнений при ТЛТ. Риск ВМК выше у пациентов старше 65 лет, пациентов с весом менее 70 кг, тяжелой АГ в анамнезе, высоким АД на момент госпитализации и у пациентов, которым ТЛТ проводится фибринолитическими препаратами (альтеплаза, тенектеплаза, ретеплаза) [16, 17].

По данным клинических исследований, традиционно приемлемой считается частота ВМК <1%, неприемлемой – >1,5% [16], именно этот показатель является определяющим в принятии решения о разрешении препарата к широкому применению.

Частота ВМК в поздних клинических исследованиях по ТЛТ несколько выше, чем в ранних исследованиях (0,8-0,9% против 0,7%). Возможное объяснение – в поздних исследованиях увеличилась доля пожилых пациентов и женщин (табл. 2).

В исследовании InTIME-II [23] сравнивались эффективность и безопасность ланотеплазы и "золотого стандарта" группы АП альтеплазы. Клиническая эффективность препаратов оказалась сходной: 30-дневная смертность составляла 6,7% в группе ланотеплазы и 6,6% в группе альтеплазы. Однако частота ВМК в группе ланотеплазы (1,13%) существенно превосходила таковую в группе альтеплазы (0,62%) – этого фак-

Таблица 2. Частота внутримозговых кровоизлияний в клинических исследованиях по ТЛТ [5,6,18 – 23]

Показатель	GUSTO-1	GUSTO-IIb	COBALT	GUSTO-III	ASSENT-2	InTIME-II
Число пациентов	41 021	3473	7169	15 059	16 949	15 078
Средний возраст	62	62.5	62.4	63	61	
>75 лет (%)	10.5	11.8	13.0	13.6	12.5	
Женщины (%)	25.2	22.4	23.4	27.4	23.1	
Частота ВМК (%)						
Стрептокиназа	0.51	0.37				
Альтеплаза	0.7	0.72	болюс 1.12 инфуз 0.81	0.87	0.93	0.62
Ретеплаза				0.91		
Тенектеплаза					0.94	
Ланотеплаза						1.13

та оказалось достаточно для прекращения дальнейшего изучения ланотеплазы.

Помимо ВМК, в 1-1,5% случаев могут возникнуть опасные для жизни кровотечения, характеризующиеся снижением гемоглобина до 3-5 г% и/или потребовавшие переливания крови [24]. Именно поэтому своевременный динамический контроль уровней гемоглобина, гематокрита, АЧТВ является обязательным компонентом фибринолитической терапии.

Можно предположить, что СК более безопасна для пациентов старше 75 лет и имеющих массу тела менее 70 кг. Группа АП предпочтительна у пациентов, госпитализированных в ранние (< 4 ч.) сроки после развития ангинозного приступа, у пациентов с большим (передним) инфарктом и у пациентов с низким риском ВМК.

Неблагоприятные исходы после тромболитической терапии

Предикторы 30-дневной смертности больных после ТЛТ представлены на рис. 2. После успешной реперфузии в течение первых 24 часов повторная окклюзия инфарктсвязанной коронарной артерии возникает в 5-

15% случаев и ассоциируется с 2-3 кратным увеличением смертности [26]. Если на фоне адекватной терапии антикоагулянтами и антиагрегантами имеются признаки коронарной реокклюзии (ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив ИМ), необходимо срочное проведение коронарной ангиопластики, позволяющей достоверно улучшить прогноз у данной группы пациентов. ТЛБКА абсолютно показана также в случае неэффективности ТЛТ и при наличии противопоказаний к ее проведению.

Перспективы тромболитической терапии

Несмотря на все более широкое внедрение эндоваскулярных методов реперфузии миокарда, ТЛТ прочно удерживает свои позиции в лечении ОИМ с подъемом сегмента ST. Основное преимущество фармакологической реперфузии – возможность наиболее раннего восстановления коронарного кровотока.

По данным метаанализа 6-ти рандомизированных исследований, ТЛТ на догоспитальном этапе снижает смертность на 17% [9,27]. Основная возможность повышения эффективности ТЛТ заключается в максимальном уменьшении времени от начала ангинозно-

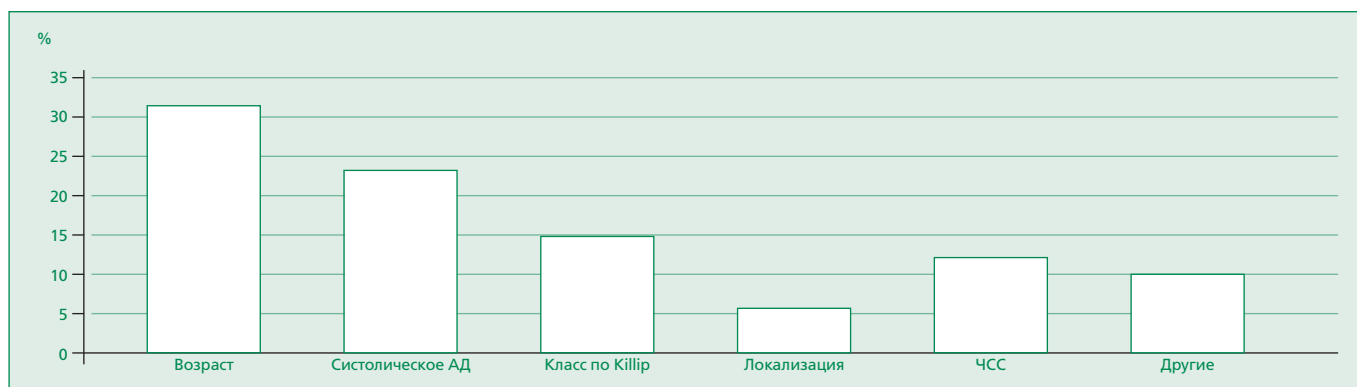


Рисунок 2. Предикторы 30-дневной смертности больных после ТЛТ [25]

го приступа до начала терапии. В идеале, время от первого контакта пациента с врачом до начала ТЛТ не должно превышать 60 мин, а время от поступления больного в стационар до начала ТЛТ – 30 мин [28]. Бригады СМП должны иметь возможность и навыки проведения ТЛТ, располагая тромболитиками для болюсного введения.

Повышению эффективности и безопасности ТЛТ, уменьшению частоты рецидивов ОИМ может способствовать разработка тромболитических препаратов с еще более высокой фибринспецифичностью. Перспективным направлением является использование низких доз фибринолитических препаратов в сочетании с антикоагулянтами и антиагрегантами различных фармакологических групп [15,29].

Литература

- Norris R.M., Caughey D.E., Mercer C.J., Scott P.J. Prognosis after myocardial infarction. Six-year follow-up. *Br Heart J* 1974;36:786-90.
- De Vreede J.J., Gorgels A.P., Verstraaten G.M., et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18(3): 698-706.
- Hasai D., Begar S., Wallentin L., et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patient with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;15:1190-201.
- Davies M.J. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361-6.
- Antman E.M., Anbe D.T., Armstrong P.W., Bates E.R., Green L.A., Hand M. et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction – Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:588-636.
- The ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomized trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Investigators. *Lancet* 1999;354:716-22.
- Welsh R.C., Ornato J., Armstrong P.W. Prehospital management of acute ST-elevation myocardial infarction: A time for reappraisal in North America. *Am Heart J* 2003;145:1-8.
- Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348:771-5.
- Weaver W.D., Cerqueira M., Hallstrom A.P., et al. Pre-hospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. *JAMA* 1993;270(10):1211-6.
- Fu Y., Goodman S., Chang W.C., et al. Time to treatment influences the impact of ST-segment resolution on one-year prognosis: insight from the assessment of the safety and efficacy of a new thrombolytic (ASSENT-2) trial. *Circulation* 2001;104:2653-9.
- Schroder R., Dissmann R., Bruggemann T., et al. Extent of early ST segment elevation resolution: a simple but strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(2):384-91.
- Anderson D.R., White H.D., Ohman M.E., et al. Predicting outcome after thrombolysis in acute myocardial infarction according to ST-segment resolution at 90 minutes: a substudy of the GUSTO III trial. *Am Heart J* 2002;144:81-8.
- Roux S., Christeller S., Ludin E. Effects of aspirin on coronary reocclusion and recurrent ischemia after thrombolysis: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:671-7.
- Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Fibrinolytic Regimen (ASSENT-3) Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with Enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-13.
- The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med* 1989;320:618-27.
- Mehta S., Eikelboom J.W., Yusuf S. Risk of intracranial hemorrhage with bolus versus infusion thrombolytic therapy: a meta-analysis. *Lancet* 2000;356: 449-54.
- Zabel K.M., Granger C.V., Becker R.C., et al. Use of bedside activated partial thromboplastin time monitor to adjust UHF dosing after thrombolysis for acute myocardial infarction: results of GUSTO-I. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. *Am Heart J* 1998;136:868-76.
- A clinical trial comparing coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction: the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. *N Engl J Med* 1997;336:1621-8.
- The COBALT Investigators. A comparison of continuous infusion of alteplase with double-bolus administration for acute myocardial infarction: the Continuous Infusion versus Double-Bolus Administration of Alteplase (COBALT) investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1124-30.
- A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction: the Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO III) investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1118-23.
- Mahaffey K.W., Lee K.L., White H.D., et al. Intracranial hemorrhage on the increase and beyond predicted levels: serial results from two large thrombolysis trials (abstract). *Circulation* 1999;100(suppl I):I-182.
- Ferguson J.J. Highlights of the 48th Scientific Sessions of the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:570-5.
- Руда М.Я. Что нужно знать практическому врачу о тромболитической терапии при инфаркте миокарда. *Сердце* 2002;(1):9-12.
- Lee K.L., Woodlief L.H., Topol E.J., et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction: Results From an International Trial of 41 021 Patients. *Circulation* 1995;91:1659-68.
- Califf R.M. Glycoprotein IIb/IIIa blockade and thrombolytics: early lessons from the SPEED and GUSTO IV trials. *Am Heart J* 1999;138(suppl):S12-5.
- Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C., et al. Mortality and pre-hospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2000;283(20):2686-92.
- Armstrong W., Collen D., Antman E. Fibrinolysis for Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2003;107:2533-7.
- The GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. *Lancet* 2001;357:1905-14.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ЛИЗИНОПРИЛ В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ДАННЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Лизиноприл в кардиологической практике: данные доказательной медицины

Н.П. Кутишенко, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий, Москва

Отражены результаты крупных клинических исследований по оценке роли ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла в лечении больных артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда, осложнившимся нарушением функции левого желудочка, а также сахарным диабетом (GISSI-3, ATLAS, ALLHAT, EUCLID). Данные этих исследований дают основание для более широкого применения лизиноприла в клинической практике.

Ключевые слова: лизиноприл, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сахарный диабет.

РФК 2007;5:79-82

Lisinopril usage in cardiology practice: data of evidence based medicine

N.P. Kutishenko, S.J. Martsevich

State Research center of preventive medicine of Rosmedtechnology, Moscow

Data of multicenter clinical trials on assessment of angiotensin converting enzyme inhibitor, lisinopril efficacy in therapy of patients with arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction complicated with left ventricle dysfunction and diabetes (GISSI-3, ATLAS, ALLHAT, EUCLID) are presented in the review. The results of these trials establish more active usage of lisinopril in clinical practice.

Key words: lisinopril, myocardial infarction, arterial hypertension, heart failure, diabetes.

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:79-82

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – одна из наиболее популярных и часто используемых групп препаратов в кардиологии. Эти препараты улучшают прогноз жизни больных при ряде сердечно-сосудистых заболеваний. Вначале это было показано у больных хронической сердечной недостаточностью, а вскоре – и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), осложнившийся нарушением сократительной функции левого желудочка.

Ингибиторам АПФ принадлежит лидирующая роль и среди антигипертензивных препаратов, хотя, по имеющимся данным, они не превосходят другие классы таких препаратов по влиянию на прогноз артериальной гипертензии (АГ). В качестве препаратов первой линии при лечении АГ ингибиторы АПФ можно рассматривать у больных с сопутствующей сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка или сахарным диабетом (СД), перенесенным ИМ или инсультом, а также у пациентов с высоким риском коронарной болезни сердца. Эффективность ингибиторов АПФ у данных категорий больных была подтверждена в специальных исследованиях [1-3].

В последнее время появились сведения о благоприятном влиянии ингибиторов АПФ на прогноз жизни больных, не осложненной ИБС (исследования HOPE, EUROPA), в связи с чем препараты этой группы включены в обязательный список лекарств, назначае-

мых при данном заболевании (наряду с аспирином, бета-адреноблокаторами и статинами).

Ингибиторы АПФ различаются по химической структуре, особенностям метаболизма (метаболизируется или не метаболизируется препарат при первом прохождении через печень) и выведения из организма (только почками или и почками, и печенью), тканевой специфичности и продолжительности действия. Это ставит перед клиницистами сложную задачу выбора препарата для конкретного больного. Выживаемость больных при использовании одного препарата нельзя переносить на другой того же класса [4,5]. Можно считать лишь несколько ингибиторов АПФ препаратами с доказанной эффективностью. К ним относятся каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и трандолаприл. Именно этим препаратам следует отдавать предпочтение в клинической практике.

Лизиноприл в свете доказательной медицины

Рассмотрим имеющуюся доказательную базу в отношении одного из ингибиторов АПФ – лизиноприла, применение которого началось еще с 1980 г., практически одновременно с эналаприлом.

В отличие от многих ингибиторов АПФ лизиноприл не является пролекарством, не метаболизируется в печени и выделяется в неизмененном виде почками. Та-

ким образом, лизиноприл является препаратом выбора для пациентов с сопутствующей патологией печени. Период полувыведения составляет около 12 ч.; при нарушении функции почек этот период существенно увеличивается. Лизиноприл имеет невысокую тканевую специфичность, значительно уступая в этом отношении таким препаратам, как квинаприл, бенazeприл, рамиприл, периндоприл. Лизиноприл не липофилен и практически не связывается с белками плазмы. Его действие начинается через 1 ч. после приема внутрь; пик эффекта развивается через 4–6 ч., а продолжительность действия достигает 24 ч., что обеспечивает удобный режим приема – однократно в сутки.

Лизиноприл стал одним из первых ингибиторов АПФ, для которого была доказана способность улучшать прогноз жизни больных с ОИМ (ИМ). В исследовании GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), включавшем более 19000 больных, было показано, что прием лизиноприла, начинавшийся с первых суток ОИМ в течение 6 нед (начальная доза 5 мг в день, затем 10 мг в день), способствовал значимому снижению общей смертности по сравнению как с контрольной группой, так и с группой, получавшей трансдермальный нитроглицерин, а также существенному улучшению функции левого желудочка. Данное преимущество терапии лизиноприлом сохранялось и через 6 месяцев. Положительное влияние лизиноприла на исход болезни было выявлено также в подгруппе пожилых больных [6].

Одним из исследований, в котором проводилось прямое сравнение двух ингибиторов АПФ (зофеноприла в дозе 30–60 мг и лизиноприла в дозе 5–10 мг/сут при ОИМ), было SMILE-2 (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2) [7]. Терапия ингибиторами АПФ начиналась не позднее 12 ч. после завершения тромболиза и продолжалась 42 дня. В исследование было включено 1024 больных. Достоверных различий в показателях смертности и сердечно-сосудистых осложнений между обеими группами не было ($p=0.38$).

Важным, с точки зрения доказательной медицины, является исследование ATLAS (The Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival) [8]. В это двойное слепое рандомизированное исследование были включены 3164 больных сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA. Больные получали лизиноприл – в низких (2,5–5 мг/сут) и высоких дозах (32,5–35 мг/сут). Именно такие дозы, по предварительным данным, соответствовали низким и высоким дозам других ингибиторов АПФ, способствовавших существенному снижению смертности при сердечной недостаточности. Длительность наблюдения составила 39–58 мес. Фактически, в этом исследовании сравнивали дозы ингибиторов АПФ, рекомендуемые по результатам контролируемых исследований, с дозами тех

же препаратов, которые чаще всего реально назначают больным (известно, что ингибиторы АПФ в повседневной клинической практике больным с сердечной недостаточностью обычно назначают в минимальных дозах [9]) с целью предотвращения выраженной гипотонии.

Несмотря на отсутствие достоверных различий в общей смертности между группами (различие в смертности составило 8% в пользу больных, лечившихся высокими дозами, $p=0,128$), высокие дозы препарата в комбинации с бета-адреноблокаторами и дигоксином достоверно больше снижали риск смерти и госпитализации по любой причине (на 12% по сравнению с низкими дозами, $p=0,002$), а также риск смерти и госпитализации по причине сердечно-сосудистых заболеваний (на 9%, $p=0,027$). Клиническое улучшение (динамика класса сердечной недостаточности) было выражено примерно одинаково в группах, лечившихся низкими и высокими дозами лизиноприла. Этот факт свидетельствует о том, что целевых доз ингибиторов АПФ при лечении сердечной недостаточности следует стремиться достигать даже в тех случаях, когда уже низкие дозы дают симптоматическое улучшение. Это исследование еще раз подтвердило необходимость использования в клинической практике именно тех доз препаратов, которые отражены в руководствах по лечению и были применены в основных клинических исследованиях.

Важно также, что терапия высокими дозами лизиноприла не сопровождалась достоверным увеличением частоты побочных эффектов. Проведенный фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на то, что применение высоких доз лизиноприла стоило дороже, в конечном счете такое лечение позволило сэкономить средства, затраченные на лечение в целом. На 1000 больных, пролеченных в течение 3 лет, было предотвращено 37 смертей и 250 госпитализаций по поводу обострения сердечной недостаточности.

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению эффективности лизиноприла у больных с АГ, было исследование ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). В этом исследовании сравнивали влияние на исходы АГ четырех различных групп препаратов: диуретиков (хлорталидона), ингибитора АПФ (лизиноприла), антагонистов кальция (амлодипина) и альфа-адреноблокаторов (доксазозина). Лизиноприл назначали в дозах 10–40 мг/сут. В данном исследовании, в котором приняли участие 15 255 пациентов с АГ, не было зарегистрировано различий между диуретиком, ИАПФ и антагонистом кальция по влиянию на первичную конечную точку – фатальную ИБС и нефатальный ИМ [10]. Был также сделан вывод о том, что артериальное давление (АД) с помощью использованных препаратов

можно контролировать у 2/3 больных и что для достижения целевых цифр АД (менее 140/90 мм рт.ст.), как правило, необходимо использовать комбинацию препаратов.

К наиболее интересным результатам этого исследования можно отнести также данные о снижении риска развития новых случаев СД у больных, получавших лизиноприл, по сравнению с больными, получавшими хлорталидон. Частота новых случаев СД, выявленных через 2 года лечения, была почти в два раза выше у больных, получавших хлорталидон, по сравнению с пациентами, получавшими лизиноприл. Та же тенденция сохранялась и через 4 года от начала лечения. У больных, принимавших лизиноприл, уровень глюкозы крови оказался ниже. Эти различия достигли достоверности уже через 2 года и оставались значимыми до его окончания.

В исследовании TROPHY изучалась эффективность монотерапии лизиноприлом и гидрохлортиазидом у больных АГ с избыточной массой тела [11]. Терапия лизиноприлом позволила достичь диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. примерно у 60% пациентов, тогда как терапия диуретиком – только у 43%; доза лизиноприла в 10 мг была эффективна более чем у половины пациентов.

Лизиноприл, как и другие ингибиторы АПФ, не только снижает АД, но и предупреждает прогрессирование поражения органов-мишеней, прежде всего – нефропатии, у пациентов с СД 1 и 2 типа. Ренопротективный эффект лизиноприла был выше, чем у блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и бета-блокаторов, несмотря на аналогичный антигипертензивный эффект.

В многоцентровом исследовании EUCLID (Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria) [12] было изучено влияние лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у больных с СД 1 типа без АГ. В исследование было включено 530 больных с СД, рандомизированных для лечения лизиноприлом или плацебо. В конце исследования уровень микроальбуминурии в группе лизиноприла был на 18,8 % ниже, чем в группе плацебо. Максимальный эффект зарегистрирован у больных, уже имевших нефропатию к началу исследования. Данные исследования EUCLID расширили область применения лизиноприла, распространив ее на пациентов с СД 1 типа с микроальбуминурией и нормальным АД [13].

В рекомендациях по применению лизиноприла предпочтительное время приема препарата четко не указано. Было проведено специальное исследование [14] с целью сравнения различных режимов назначения лизиноприла: однократно в дозе 20 мг в 8 ч. утра, в 4 ч. дня и в 10 ч. вечера. Контроль за динамикой АД осу-

ществлялся с помощью суточного мониторингирования. Степень снижения АД и продолжительность гипотензивного эффекта была одинаковой во всех трех группах, однако при назначении препарата в 10 ч. вечера в наибольшей степени предотвращался утренний подъем АД, как известно, связанный с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, лизиноприл – один из эталонных ингибиторов АПФ. Доказана его высокая эффективность при ОИМ, сердечной недостаточности, а также при АГ и СД с поражением органов-мишеней. Это позволяет рекомендовать более широкое применение препарата.

Оригинальный препарат и дженерики

Следует подчеркнуть, что все крупные исследования, оценивающие влияние препаратов на прогноз жизни и заболевания, в огромном большинстве используют только оригинальные лекарственные препараты. Лизиноприл был создан и выпускался под названием Приливил® компанией MSD. Впоследствии лицензия на производство этого препарата была продана компании Zeneca, которая выпускала этот препарат под названием Зестрил® (именно под этим названием он использовался в исследованиях GISSI-3, ATLAS, ALLHAT).

На фармацевтическом рынке России лизиноприл широко представлен дженериками: более 15-ти препаратов зарегистрированы различными фармацевтическими компаниями, и этот список постоянно пополняется. Одним из дженериков лизиноприла является препарат Листрил®, представленный компанией Dr.Reddy's, Индия. Данный препарат прошел все необходимые этапы регистрации и около года назад был внесен в государственный реестр лекарственных средств. Требуемые для регистрации показатели фармакокинетики изучаемого препарата продемонстрировали полную фармакокинетическую эквивалентность Листрила® оригинальному препарату и всецело отвечают критериям, установленным и принятым FDA (Food and Drug Administration) в 1992 г. (табл. 1).

Таблица 1. Основные показатели фармакокинетики двух препаратов лизиноприла (n=24)

Показатель	Листрил	Зестрил
AUC (ч·нг/мл)	537,90±161	499,41±119,72
C _{max} (нг/мл)	31,432±8,64	31,458±6,53
T _{max} (ч)	5,25±0,85	6,63±1,01

Заключение

Ингибитор АПФ лизиноприл является хорошо изученным препаратом, который в ряде крупных контролируемых исследований доказал свою эффективность при хронической сердечной недостаточности, остром

инфаркте миокарда (начиная с первых суток) и перенесенном инфаркте миокарда, осложнившимся нарушением функции левого желудочка, а также при АГ. При назначении препарата рекомендуется придерживать-

ся режима дозирования и времени назначения, доказавших свою эффективность в вышеперечисленных исследованиях.

Литература

1. Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
2. 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 (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003; 24(17): 1601-19.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72.
4. Furberg C.D., Herrington D.M., Psaty B.M. Are drugs within a class interchangeable? *Lancet* 1999;354:1202-4.
5. Furberg C.D., Pitt B. Are all angiotensin-converting enzyme inhibitors interchangeable? *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1456-60.
6. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343:1115-22.
7. Borghi C., Ambrosioni E. Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 Working Party. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: Results of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J* 2003;145:80-7.
8. Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100: 2312-8.
9. Simpson K., Jarvis B. Lisinopril. A review of its use in congestive heart failure. *Drugs* 2000;59:1149-67.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
11. Reisin E, Weir MR, Falkner B, et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group. *Hypertension*. 1997;30(1 Pt 1):140-5.
12. Randomised placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin-dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. The EUCLID Study Group. *Lancet*. 1997;349:1787-92.
13. Reja A., Tesfaye S., Harris N.D. et al. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabet Med* 1995;12:307-9.
14. Macchiarulo C., Pieri R., Mitolo D.C., Pirrelli A. Management of anti-hypertensive treatment with Lisinopril: a chronotherapeutic approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999;3:269-75.

ЖЕНСКИЕ ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ КАК МОДУЛЯТОРЫ ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ В ОТВЕТЕ НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.С. Красильникова, Е.Э. Казанцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Женские половые гормоны как модуляторы гендерных различий в ответе на фармакотерапию сердечно-сосудистых заболеваний

С.Н. Терещенко, И.В. Жиров, Е.С. Красильникова, Е.Э. Казанцева

Московский государственный медико-стоматологический университет

Сердечно-сосудистая заболеваемость мужчин в большинстве развитых стран снижается, но при этом устойчиво повышается среди женщин. Риск болезней сердца у женщин до менопаузы в 2-4 раза меньше, чем у мужчин сопоставимого возраста. В данном обзоре суммированы данные о роли заместительной гормональной терапии женщин в постменопаузе в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Приведены данные ретроспективных и плацебо-контролируемых исследований, проведенных в разных странах. Обсуждается клеточный кардиопротективный механизм действия женских половых гормонов.

Ключевые слова: заместительная гормональная терапия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз

РФК 2007;5:83-87

Female sex hormones as modulators of gender differences in response to pharmacotherapy of cardiovascular diseases

S.N. Tereshchenko, I.V. Zhiron, E.S. Krasilnikova, E.E. Kazantseva

Moscow State Medical Stomatological University

The cardiovascular morbidity in developed countries has decreased, but only in men and it has increased in women. The risk of cardiovascular diseases in premenopausal women is 2-4 times less than this in men. A role of hormone replacement therapy for postmenopausal women in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases is reviewed. The results of retrospective and placebo-controlled trials are presented. Cellular cardioprotective mechanisms of action of female sex hormones are shown.

Key words: hormone replacement therapy, ischemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, atherosclerosis

Rational Pharmacother. Card. 2007;5:83-87

Американским институтом статистики заболеваний сердца и мозга опубликованы данные о том, что в течение последних 20 лет уровень сердечно-сосудистой заболеваемости среди мужчин снижается, но при этом устойчиво повышается среди женщин. Риск болезней сердца у женщин до менопаузы в 2-4 раза меньше, чем у мужчин сопоставимого возраста. Далее он экспоненциально увеличивается и в возрасте 60-70 лет уравнивается с таковым у мужчин.

Десятилетняя разница между мужчинами и женщинами по клиническим проявлениям атеросклероза и возрастание частоты сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин после 55 лет часто объясняются исчезновением антиатерогенного и кардиопротективного действия эстрогенов.

Актуальность заместительной гормональной терапии

С позиции гинеколога-эндокринолога, к пациенткам, обязательно нуждающимся в заместительной гормональной терапии (ЗГТ), относятся женщины перименопаузального возраста, женщины с преждевременным нарушением функции яичников, женщины в постменопаузе с системными нарушениями, женщины с отягощенным соматическим статусом и метаболическими нарушениями [1,2,22]. Однако, с точки зрения первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, такие вопросы, как контингент пациенток, дозы и длительность приема препаратов половых гормонов, остаются нерешенными.

В настоящее время разработаны основные принципы ЗГТ [2]: использование только натуральных эстрогенов и их аналогов; дозы эстрогенов должны быть низкими и соответствовать ранней фазе пролиферации эндометрия у молодых женщин; продолжительность гормонотерапии для профилактики поздних метаболических расстройств не должна превышать 5 лет.

Кардиопротективные эффекты ЗГТ

В экспериментальных исследованиях убедительно показаны многочисленные влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, реализуемые через специфические эстрогенные рецепторы, содержащиеся в кардиомиоцитах, фибробластах и коронарных сосудах.

Эстрогены замедляют развитие атеросклероза (препятствуют экспрессии адгезивных молекул, ингибируют окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)), регулируют функцию эндотелия (способствует высвобождению эндотелий-зависимого релаксирующего фактора, увеличивают продукцию простациклина, снижают уровень эндотелина), ингибируют трансмембранный ток ионов кальция, предотвращают ремоделирование сосудистой стенки [8,9,24]. Множественные антиатерогенные свойства эстрогенов, исчезающие с наступлением менопаузы, проявляются уменьшением таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как увеличение индекса массы тела, артериальная гипертензия, повышение общего холестерина (ХС), ЛПНП, триглицеридов (ТГ), глюкозы, фибриногена [6].

Описаны изменения концентрации липидов и липопротеинов у женщин в пери- и постменопаузе и развитие субклинической ишемической болезни сердца (ИБС) через 5-8 лет после менопаузы [18]. С 1983 года наблюдалась 541 женщина в пременопаузе в возрасте от 42 до 50 лет. Оценивали факторы риска ИБС в начале исследования и через 1 год, 5 и 8 лет после менопаузы. У пациенток с продолжительностью постменопаузы 5-8 лет измеряли толщину комплекса интимамедиа и размеры атеросклеротических бляшек в аорте и коронарных артериях. Детально обследовано 372 женщины с продолжительностью постменопаузы до 5 лет. Наиболее выраженное повышение концентрации общего ХС, ЛПНП и ТГ происходило между менопаузой и первым годом постменопаузы. Среди женщин, которые получали ЗГТ, повышение ЛПНП было менее выраженным, а повышение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – более выраженным за период наблюдения. Уровни общего ХС, ЛПВП, ЛПНП и ТГ в пременопаузе коррелировали с индексом массы тела (ИМТ) и степенью кальцификации сосудов, а также с количеством атеросклеротических бляшек через 10-12 лет. Бляшки в артериях выявлялись только у женщин, у которых в пременопаузе уровни ХС-ЛПНП были > 130 мг%, а ХС-ЛПВП < 60 мг%.

В исследовании EPAT (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial), включавшем 199 женщин в постменопаузе с повышенным уровнем ХС и ЛПНП, было выявлено достоверное уменьшение толщины комплекса интимамедиа общей сонной артерии на фоне лечения 17 β -эстрадиолом в течение 2 лет.

В исследовании PHOREA (Postmenopausal Hormone Replacement Against Atherosclerosis) у женщин с атеросклерозом сонных артерий комбинированная терапия 17 β -эстрадиолом и гестагеном не сопровождалась достоверными изменениями толщины комплекса интимамедиа общей сонной артерии. Однако длительность лечения составляла всего 1 год. В то же время ЗГТ в данном исследовании оказывала положительное действие на показатели жесткости/эластичности сосудистой стенки [13].

В исследовании ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) оценивалось влияние ЗГТ (монотерапии конъюгированными эстрогенами и комбинированного гормонального лечения) на прогрессирование коронарного атеросклероза с использованием количественной ангиографии у женщин в постменопаузе. В исследование включали женщин в поздней постменопаузе (средний возраст - 66 лет). Не было продемонстрировано значимого улучшения в группах вмешательства по сравнению с группой плацебо [2].

Аналогичные данные получены в исследовании WELL-HART (Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Study), где не было

отмечено значительного эффекта ЗГТ в отношении стеноза коронарных артерий. Возможно, это объясняется тем, что в исследование вошли женщины с уже установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями; кроме того, у женщин на момент включения в исследование продолжительность терапии, в среднем, была на 5 лет дольше, чем в исследовании EPAT [4, 13].

Российские авторы продемонстрировали достоверное снижение жесткости общей сонной артерии уже после 3 мес лечения 17 β -эстрадиолом и дидрогестероном у женщин в пре- и ранней постменопаузе [2].

В исследовании PEPI (Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention trial) терапия одними эстрогенами или в сочетании с прогестинами уменьшала концентрацию ЛПВП, увеличивала уровень триглицеридов и не оказывала влияния на массу тела, артериальное давление и толерантность к глюкозе у пациенток [7,25].

Наиболее вероятно, что уровень ЛПНП снижается в результате индукции экспрессии гена рецептора ЛПНП, что ускоряет элиминацию ЛПНП. Под влиянием эстрогенов происходят не только количественные, но и качественные изменения ЛПНП. Размер ЛПНП увеличивается, в результате чего снижаются их окислительные и атерогенные свойства. Эстрогены повышают уровень ЛПВП на 10-15% [22]. Предполагается, что это происходит за счет ингибирования экспрессии генов печеночной липазы и SR-B1-рецептора. Печеночная липаза гидролизует фосфолипиды ЛПВП, а SR-B1-рецептор ЛПВП способствует выходу эстерифицированного холестерина из ЛПВП в гепатоциты или в клетки тканей, синтезирующих стероиды [24].

Эстрогены способны подавлять влияние симпатической нервной системы на коронарные сосуды. Женские половые гормоны снижают уровень ангиотензин-превращающего фермента, брадикинина, предотвращают гипертрофию и ремоделирование миокарда [24].

На фоне монотерапии эстрогенами снижается уровень гомоцистеина [8], играющего важную роль в развитии атеросклероза и тромбозов. У женщин в пременопаузе уровень гомоцистеина ниже, чем у мужчин, а в постменопаузе – повышается. На фоне приема эстрадиола внутрь отмечалось более выраженное снижение уровня гомоцистеина, чем на фоне парентерального введения стероида.

Исследования *in vitro* [8,9], эксперименты на животных и клинические данные показывают, что эстрогены регулируют функцию эндотелия артерий, мышечных клеток и кардиомиоцитов. Известны два механизма действия эстрогенов: геномный и негеномный. Геномные эффекты осуществляются посредством связывания со специфическими ядерными эстрогенными рецепторами. Такие эффекты развиваются через 12-24 часов. Негеномные эффекты характеризуются быстрым (секунды) развитием и опосредуются трансмембранными ме-

ханизмами: активацией ферментов синтеза оксида азота или модуляцией ионных каналов. Оксид азота оказывает множественное кардиопротективное действие: стимулирует релаксацию гладкомышечных клеток (что ведет к вазодилатации), тормозит активацию тромбоцитов и их адгезию, тормозит адгезию лейкоцитов к эндотелию и их инвазию в стенку артерии, увеличивает коллатеральный кровоток при окклюзии артерий, тормозит прохождение ионов кальция через каналы, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимулирует ангиогенез.

В рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследованиях (EPAT, PHOREA) показано, что монотерапия эстрогенами улучшает функцию эндотелия. Однако если пероральная терапия снижала содержание растворимых молекул адгезии, то трансдермальная – фактора Виллебранда и Е-селектина [8].

Механизмы снижения АД связывают с прямым и опосредованным влиянием эстрогенов на сосудистую стенку. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях выявлено вазодилатирующее действие эстрогенов в отношении коронарных и периферических артерий. На изолированных кардиомиоцитах обнаружено отрицательное инотропное действие 17 β -эстрадиола. Эстрогены снижают выброс норадреналина из периферических нервных окончаний, уменьшают уровень норадреналина и адреналина в крови, что приводит к снижению ЧСС. Прямые сосудистые эффекты эстрогенов, а именно снижение сердечного выброса в сочетании с периферической вазодилатацией, объясняют более низкий уровень АД у женщин репродуктивного возраста. Выше приводились данные о положительном влиянии эстрогенов на соотношение эластин/коллаген в стенке сосудов, что уменьшает резистентность сосудов. Определенную роль в регуляции уровня АД играет также повышение чувствительности к инсулину при использовании средних доз эстрогенов, тогда как более высокие их дозы или добавление гестагена не дают подобного эффекта [2,3].

В исследовании REPI [12,25] не было выявлено изменений АД при монотерапии конъюгированными эстрогенами или при сочетании их с гестагенами. В плацебо-контролируемом исследовании K. Light и др. [цит. по 2] выявили снижение АД и периферического сосудистого сопротивления при использовании ЗГТ у женщин как с нормальным, так и с повышенным АД, причем у последних динамика этого показателя была более выраженной. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффекта ЗГТ у женщин с артериальной гипертензией (АГ) проведено М. Modena и др. [цит. по 2,3]. В него вошли 200 женщин с АГ, которые получали 17 β -эстрадиол трансдермально в комбинации с норэтистерона ацетатом или плацебо. Особенностью исследования был предрандомиза-

ционный период в 6 мес, в течение которого подбирались эффективная гипотензивная терапия. Наряду с ожидаемыми благоприятными метаболическими сдвигами (снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, глюкозы и фибриногена) в группе больных, получавших ЗГТ, наблюдалось достоверное уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка.

Е.И. Баранова и соавт. [1], проведя клиническое исследование (63 женщины с АГ в постменопаузе), сделали вывод, что ЗГТ у женщин в постменопаузе способствует улучшению качества жизни и увеличению антигипертензивного действия препаратов, хорошо переносится и не вызывает метаболических нарушений.

В отличие от ИБС, в основе которой лежат поражения коронарных сосудов, нарушения кровообращения при климактерической миокардиодистрофии (КМ) обусловлены, в первую очередь, нарушением метаболизма кардиомиоцитов. В работе [4] исследовалось влияние терапии эстрогенами в сочетании с гестагенами на выраженность климактерической миокардиодистрофии у женщин в постменопаузе. Было обследовано 160 женщин с миокардиодистрофией и 34 женщины без КМ. Обе группы получали ЗГТ. Положительное влияние ЗГТ на самочувствие женщин сказывалось уже через 1 мес: уменьшились приливы, раздражительность, потливость, боли в области сердца, утомляемость. В основной группе в процессе лечения происходило снижение частоты и выраженности ЭКГ-нарушений вследствие уменьшения электролитных сдвигов в кардиомиоцитах и улучшения нейрогуморальной регуляции сердца, а также прямого воздействия эстрогенов на рецепторы миокарда. У 55% больных значительно уменьшились количество эпизодов и продолжительность эпизодов тахисистолии и в 3 раза снизилось число предсердных и желудочковых экстрасистол. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), у 56,5% пациенток нормализовались показатели сократительной способности миокарда. При велоэргометрии 37,6% больных достигли контрольных показателей физической работоспособности вследствие увеличения резервов миокарда. По-видимому, ЗГТ, увеличивая потребление кислорода миокардом и стимулируя коронарный кровоток, обеспечивает у больных миокардиодистрофией защиту миокарда от токсического действия продуктов перекисного окисления липидов, уменьшает электрическую нестабильность миокарда. На фоне ЗГТ снижались концентрации ФСГ и ТТГ в сыворотке [4].

Сердечно-сосудистые осложнения и ЗГТ

По данным ретроспективных обзоров, выполненных в 90-х годах, ЗГТ снижает частоту развития ИБС у женщин на 30-50% [10,15,21]. Однако рандомизированные клинические исследования не выявили такого эффекта. Датское исследование [20], включавшее 19

898 женщин, получавших ЗГТ в течение 5 лет, показало отсутствие кардиопротективного эффекта и влияния на развитие ИБС, но выявило существенное снижение смертности среди больных сахарным диабетом.

В масштабном исследовании Nurses Health Study [11,22], в котором наблюдали за 121 700 женщинами в течение 18 лет, обнаружено снижение смертности пациенток с высоким сердечно-сосудистым риском, применявших ЗГТ. Также отмечено снижение заболеваемости раком ободочной кишки и риска костных переломов. Однако при длительной терапии (более 5 лет) увеличивалась смертность от рака груди, особенно в группе женщин старше 60 лет. Небольшое увеличение смертности было выявлено в группе женщин с низким риском сердечных заболеваний.

В рандомизированном слепом плацебо-контролируемом исследовании HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) приняли участие около 3000 женщин в постклимактерическом периоде с установленным поражением коронарных артерий, не подвергавшихся гистерэктомии. Из обследуемых 1380 составили группу, получавшую гормональное лечение, и 1383 – группу, получавшую плацебо. Исходный возраст участниц составлял 44-79 лет (в среднем, $66,7 \pm 6,7$ года). Анализ результатов исследования за весь период наблюдения (в итоге, он составил 4,1 года) показал, что у женщин, получавших эстроген в комбинации с прогестином, не наблюдалось снижения общего риска несмертельного инфаркта миокарда и смерти от ИБС или других сердечно-сосудистых исходов [16]. Так, первичные осложнения ИБС (смерть от ИБС и несмертельный инфаркт миокарда) развились у 172 женщин в группе гормонального лечения (33,1 случаев на 1000 женщин в год) и у 176 женщин в группе, получавшей плацебо (33,6 случаев на 1000 женщин в год). В группе ЗГТ был зафиксирован 71 случай смерти от ИБС, а в группе плацебо – 58. Не отмечено достоверных различий и в отношении других сердечно-сосудистых исходов. Относительный риск венозной тромбоэмболии у женщин, получавших ЗГТ, составил 2,89.

Полученные в этом исследовании данные отличаются от результатов обсервационных исследований и исследований с суррогатными исходами [7,14,22]. Это может отражать различия между исследуемыми популяциями и методами лечения. В большинство исследований эффектов ЗГТ включали относительно молодых и здоровых женщин в постклимактерическом периоде, принимавших только эстроген. В клинической практике ЗГТ в постменопаузе назначают женщинам не старше 60-62 лет и практически не назначают лицам, перенесшим инфаркт миокарда с зубцом Q. Участники HERS были старше, имели ИБС (многие перенесли Q-инфаркт или операции на коронарных артериях) и лечились эстрогеном в комбинации с прогестином. В

некоторых исследованиях участвовали женщины, ранее имевшие ИБС, и у них отмечено благоприятное влияние гормональной терапии в постклимактерическом периоде.

При изучении влияния эстрогенов в комбинации с прогестинами на риск ИБС у женщин в постклимактерическом периоде, в целом, наблюдалась более низкая частота осложнений ИБС, сходная с таковой при лечении только эстрогенами. Однако информация о конкретных сочетаниях прогестинных и эстрогенов и их дозировках ограничена.

Наиболее интересные данные получены при анализе результатов применения ЗГТ по годам [2,6]. Комбинация эстрогена и прогестина увеличивала риск первичных осложнений ИБС в первый год лечения, но снижала риск в последующие годы. Раннее увеличение риска осложнений ИБС можно объяснить непосредственно протромботическим, проаритмическим и проишемическим действием лечения, которое постепенно уступает благоприятным эффектам в отношении прогрессирования атеросклероза. В группе плацебо 20% женщин принимали статины, которые, как известно, снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 35%.

На основании результатов HERS многие эксперты пришли к заключению, что конъюгированные эстрогены в сочетании с прогестинами не следует использовать для вторичной профилактики ИБС [1,2].

В уже упоминавшемся исследовании PEPI, где женщины получали эстроген или комбинацию эстрогена с прогестероном, у трети женщин развился аденоматоз или гиперплазия эндометрия, что позволяло отнести их в группу высокого риска рака эндометрия. Приблизительный риск смерти у женщин, получавших эстрогены, составил 0,69, у получавших эстрогены с прогестероном – 0,46 [18,25]. Таким образом, прогестерон снижал положительный кардиопротективный эффект эстрогенов, но предотвращал развитие патологии эндометрия.

Наиболее пессимистичными являются выводы крупного многоцентрового исследования WHI (Women's Health Initiative). ЗГТ (пероральный прием эстрогена + медроксипрогестерон) или плацебо получали здоровые женщины в постменопаузе (возраст 50-79 лет). В исследовании приняли участие более 16-ти тысяч женщин. Через 5 лет частота инсульта, сердечно-сосудистой патологии, тромбоэмболии, рака груди была выше у женщин, получавших ЗГТ. На 10 000 женщин приходилось 7 острых сердечных патологий, 8 случаев рака груди, 8 инсультов, 8 ТЭЛА [21]. Исследование было досрочно остановлено [20,25].

Тщательный анализ результатов WHI выявляет те же ограничения, что и в исследовании HERS. По-прежнему, слишком велик возрастной диапазон участниц. У части женщин были диагностированы артериальная гипертония, сахарный диабет, повышенный уровень хо-

лестерина. Одна часть женщин начала получать ЗГТ при включении в исследование, другая уже принимала данные препараты в течение 5-10 лет. Наконец, был изучен только один режим ЗГТ - без какого-либо индивидуального подхода к выбору препаратов.

В исследовании WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogens after Menopause) планировалось сравнить группы женщин, получавших монотерапию эстрогенами, плацебо и комбинированную терапию в течение 10 лет. После года лечения наблюдалось повышение частоты сердечно-сосудистых событий и тромбоэмболии в основной группе. Исследование было остановлено после публикации результатов WHI [23].

Данные различных исследований свидетельствуют о более высокой смертности среди здоровых женщин, переставших получать ЗГТ, чем у женщин, никогда не принимавших гормоны [12].

В ретроспективном исследовании была прослежена выживаемость женщин с тяжелой (3 и 4) степенью ХСН, получавших ЗГТ. Не было выявлено достоверной разницы в смертности среди женщин, получавших разные виды ЗГТ (комбинированная и монотерапия). Доказано снижение смертности у пациенток с неишемической этиологией ХСН, получающих ЗГТ, тогда как у больных с ишемической этиологией ХСН изменений

смертности не наблюдалось.

Имеются некоторые различия в действии пероральных и трансдермальных форм эстрогенов. Трансдермальные формы эстрогенов слабее влияют на липидный спектр крови. При пероральном приеме эстрогенов наблюдается повышение С-реактивного белка и Е-селектина – медиаторов воспаления, что не происходит при применении трансдермальных форм. Трансдермальные эстрогены также снижают уровень фибриногена и повышают концентрацию D-димера. Таким образом, при высоком риске тромбозов предпочтение следует отдавать трансдермальным формам эстрогенов [6].

Заключение

Женские половые гормоны оказывают множественные эффекты на сердечно-сосудистую систему. Данные, посвященные влиянию ЗГТ на риск сердечно-сосудистой патологии, противоречивы и неоднозначны. Для решения вопроса об эффективности ЗГТ в первичной и вторичной профилактике ИБС необходимы дальнейшие исследования на более однородных группах женщин с использованием различных схем применения препаратов. ЗГТ после хирургического и возрастного выключения функции яичников может оказывать кардиопротективный эффект наряду с положительным влиянием на другие органы и системы.

Литература

1. Баранова Е.И., Большакова О.О., Маслова Н.П. и др. Опыт применения нолипрела и его сочетания с заместительной гормональной терапией у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе. Артериальная гипертензия 2005;(1):24-7.
2. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Consilium medicum 2002; 7(экстравыпуск):10-5.
3. Вебер В.Р. Артериальная гипертензия у женщин в постменопаузальном периоде. Сердце 2006;(7):346-52.
4. Катхуря Ю.Б., Калашникова М.Ф., Мельниченко Г.А. Особенности заместительной гормональной терапии у женщин с эндокринными заболеваниями. Гинекология 2002;1(1):34-41.
5. Остроумова О.Д. Заместительная гормональная терапия в постменопаузе для вторичной профилактики ишемической болезни сердца: точка или многоточие? Consilium medicum 2002;(экстравыпуск):11-4.
6. Сметник В.П. Защитное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. Consilium medicum 2002;(экстравыпуск):3-6.
7. Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. BMJ 2004;4(3):457-67.
8. Baler L., Meldrum K., Wang M. et al. The role of estrogen in cardiovascular disease. J Surg Res. 2003;115(2):325-44.
9. Fischer M, Baessler A, Schunkert H. Renin angiotensin system and gender differences in the cardiovascular system. Cardiovasc Res. 2002;53(3):672-7.
10. Genazzani AR. Controversial issues in climacteric medicine (I) Cardiovascular disease and hormone replacement therapy. International Menopause Society Expert Workshop, 13-16 October 2000, Royal Society of Medicine, London, UK. Maturitas. 2001;38(3):263-71.
11. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. N Engl J Med. 1997;336:1769-75.
12. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. BMJ. 1997;315:149-53.
13. Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2003;349:535-45.
14. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA. 1998;280:605-13.
15. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Role of endogenous oestrogen in etiology of coronary heart disease: analysis of age related trends in coronary heart disease and breast cancer in England, Wales and Japan. BMJ. 2002;325(7359):311-2.
16. Lindenfeld J, Ghali JK, Krause-Steinrauf HJ, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved survival in women with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42(7):1238-45.
17. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med. 2003;349:523-34.
18. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 1989;321(10):641-6.
19. Minelli C, Abrams K.R., Sutton A.J. et al. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis. BMJ. 2004;328:371.
20. Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischemic heart disease in women: prospective observation study. BMJ. 2003;326:426.
21. Posthuma WF, Westendorp RG, Vandenbroucke JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased? BMJ. 1994;308:1268-9.
22. Rymer J., Wilson R., Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. BMJ. 2003;326:322-6.
23. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ. 2007;335:239.
24. Wenger N. Coronary heart disease: an older woman's major health risk. BMJ. 1997;315(7115):1085-90.
25. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. JAMA. 1995;273(3):199-208.

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

Окончание (начало в РФК 2007; 4: 77-99)

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний

Рекомендации	Класс	Уровень
Ранняя стратификация риска должна быть частью обследования больных СД после ОКС	IIa	C
Для каждого больного СД, перенесшего ОКС, необходимо добиваться целей, перечисленных в табл. 13	IIa	C
У больных острым ИМ и СД показания к тромболитической терапии такие же, как у пациентов без СД	IIa	A
По возможности, больным СД и ОКС следует проводить раннюю ангиографию и механическую реваскуляризацию	IIa	B
Бета-блокаторы снижают заболеваемость и смертность больных ОКС и СД	IIa	B
У больных с СД и без него аспирин применяют по одним и тем же показаниям и в одинаковых дозах	IIa	B
Больным СД и ОКС к аспирину может быть добавлен ингибитор АДФ-рецепторов тромбоцитов (клопидогрель)	IIa	C
Присоединение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) к другим средствам снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями	I	A
У больных СД и острым ИМ эффективен жесткий контроль гликемии. Он может быть достигнут с помощью различных методов лечения	IIa	B

Коронарная болезнь сердца

Эпидемиология

Сахарный диабет и острый коронарный синдром

Сахарный диабет (СД) часто обнаруживают у больных с острым коронарным синдромом (ОКС). В международных регистрах его частота составляла от 19 до 23% [389-391]. С помощью пробы с пероральной нагрузкой глюкозой у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) без установленного диагноза СД нарушения углеводного обмена выявляли в 65% случаев (недиагностированный СД имелся у 25% пациентов, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – у 40%). У здоровых пациентов, подобранных по возрасту и полу, частота нарушений гомеостаза глюкозы была значительно ниже – 35% [392,393]. В исследовании Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, которое проводилось в 25 странах, недиагностированный СД с помощью пероральной пробы с глюкозой был выявлен у 22% больных, госпитализированных с обострением коронарной болезни сердца (КБС) [395]. Частота СД у больных ОКС достигает примерно 45% [396].

Прогностическое значение

Госпитальная и поздняя смертность от ИМ значительно снизилась в последние годы, однако у больных СД эти изменения оказались менее значительными. По данным регистра GRACE, у больных СД, госпитализированных с ОКС, госпитальная смертность была выше (11,7, 6,3 и 3,9% у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией), чем у пациентов без СД (6,4, 5,1 и 2,9%, соответственно) [389]. В течение 1-го г. после ОКС смертность у больных СД достигала 15-34%, а в течение 5-ти лет – 43%. Относительный риск смерти от любых причин с поправкой на исходные характеристики, сопутствующие заболевания и терапию у больных СД увеличивается в 1,3-5,4 раза. У женщин он несколько выше, чем у муж-

чин. У больных с впервые выявленным СД частота повторного ИМ, инсульта и смерти в течение 1-го г. после ИМ сходна с таковой у пациентов с ранее диагностированным СД [406]. Основные осложнения ОКС включают в себя рецидивирующую ишемию миокарда, дисфункцию левого желудочка, тяжелую сердечную недостаточность, электрическую нестабильность, повторный ИМ, инсульт и смерть. Большинство из них значительно чаще встречаются у больных СД (см. табл. 17 в полном тексте рекомендаций на www.escardio.org) [388,391,397-406].

Значительное увеличение скорректированного риска смерти в более поздние сроки после ОКС у больных СД отражает выраженный эффект нарушений углеводного обмена. Нарушения регуляции гликемии любой степени вызывают изменения метаболизма энергии, включая инсулинорезистентность, повышение концентраций неэстерифицированных жирных кислот и увеличение окислительного стресса [201,408]. Эти метаболические сдвиги усиливаются при остром ИМ, при котором боль в груди, одышка и тревога вызывают активацию адренергической системы. У больных СД часто наблюдаются диффузный коронарный атеросклероз, снижение коронарного резерва, подавление фибринолитической активности, повышение агрегации тромбоцитов, дисфункция вегетативной нервной системы и диабетическая кардиомиопатия (более подробно см. в разделе, посвященном патофизиологии, в полном тексте рекомендаций). Все эти факторы следует учитывать при выборе методов лечения. У больных СД 2-го типа (СД2) контроль гликемии, который оценивают на основании уровней глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c), является основным фактором риска коронарных осложнений. Кроме того, высокий уровень глюкозы крови при поступлении является мощным фактором риска смерти в госпитальном и отдаленном периодах у пациентов, страдающих и не страдающих СД [327,409,411].

Принципы лечения

В нескольких регистрах показано, что больные СД получают менее адекватное лечение по поводу КБС, чем пациенты, не страдающие этим заболеванием [324,404]. В частности, им реже назначают гепарины, тромболитические средства и вмешательства на коронарных артериях. Одним из объяснений может быть отсутствие типичных симптомов ишемии при наличии автономной нейропатии. Частота бессимптомной ишемии миокарда у больных СД достигает 10-20% против 1-4% у пациентов без СД [264]. Бессимптомное или атипичное течение ИМ задерживает госпитализацию и установление диагноза и, соответственно, ограничивает возможности адекватного лечения. Другое объяснение может заключаться в том, что СД считают относительным

противопоказанием к использованию некоторых методов лечения. Тем не менее, адекватное лечение, включая раннюю коронарную ангиографию, у больных СД не менее эффективно, чем у пациентов без СД, и не сопровождается увеличением риска побочных эффектов.

Стратификация риска

У больных с ОКС и диагностированным ранее или впервые выявленным СД имеется высокий риск развития осложнений. В связи с этим большое значение имеет стратификация риска, которая позволяет определить цели длительной терапии [415,416]. Стратификация риска предполагает (1) тщательный анализ анамнеза и симптомов поражения периферических, почечных и церебральных сосудов; (2) изучение факторов риска, таких как уровни липидов, АД, курение, особенности образа жизни; (3) оценка клинических предикторов риска, таких как сердечная недостаточность и гипотония, а также риска аритмий (особое внимание следует уделять автономной дисфункции); (4) выявление ишемии миокарда (холтеровское мониторирование ЭКГ, проба с физической нагрузкой, стресс-эхокардиография, сцинтиграфия миокарда; метод исследования выбирают с учетом особенностей пациента и клинической ситуации); (5) оценка жизнеспособного миокарда и функции левого желудочка с помощью доплерэхокардиографии и/или магнитно-резонансной томографии. Надежность (специфичность/чувствительность) пробы с нагрузкой, стресс-эхокардиографии и сцинтиграфии миокарда в диагностике ишемии миокарда у больных СД может оказаться недостаточной, учитывая высокий болевой порог при дисфункции вегетативной системы, распространенное поражение коронарных артерий, наличие изменений на исходной ЭКГ, низкую переносимость физической нагрузки, наличие сопутствующего поражения периферических артерий и прием многочисленных лекарственных препаратов. В этих условиях особое значение приобретает тщательный анализ клинических проявлений и лабораторных нарушений.

Цели лечения

Методы лечения, позволяющие сохранить функцию миокарда, стабилизировать уязвимые бляшки, предупредить развитие повторных событий и прогрессирование атеросклероза, перечислены в табл. 12 [417,418]. Рекомендации по вторичной профилактике, в целом, одинаковые у больных с СД и без него. Однако первым показана более агрессивная профилактика. Число пациентов с СД, которых необходимо пролечить, чтобы спасти одну жизнь или предупредить один неблагоприятный исход, ниже соответствующего числа больных без СД, так как последний ассоциируется с более высоким абсолютным риском.

Таблица 12. Методы лечения

Реваскуляризация
 Антиишемическая терапия
 Антитромбоцитарные средства
 Антитромбиновые агенты
 Вторичная профилактика
 Модификация образа жизни
 (диета и физическая активность)
 Прекращение курения
 Блокада ренин-ангиотензиновой системы
 Контроль артериального давления (АД)
 Гиполипидемические средства
 Контроль глюкозы крови

Основные цели лечения на основании последних руководств перечислены в табл. 13 [130,419-421].

Специфическая терапия

Тромболизис

При мета-анализе 43343 больных ИМ, 10% из которых страдали СД, было показано, что тромболитическая терапия позволяет сохранить жизнь 37 из 1000 больных СД и 15 из 1000 пациентов без СД [422]. Таким образом, она приносит более значительную пользу больным СД. Мнение о том, что тромболизис противопоказан больным СД из-за повышенного риска кровоизлияний в глаз или головной мозг, является мифом.

Ранняя реваскуляризация

Реваскуляризация, выполненная в течение 14 дней после острого ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, привела к снижению смертности у больных, страдающих и не страдающих СД, на 64% и 53%, соответственно (5% и 15%, относительный риск 0,36; 95% ДИ 0,22-0,61) [424,425]. Ранняя реваскуляризация у больных СД, страдавших нестабильной стенокардией или ИМ без подъема сегмента ST (в исследовании FRISC-II) привела к достоверному снижению частоты смерти и повторного ИМ с 29,6 до 20,6% (относительный риск 0,61; 95% ДИ 0,36-0,54) [405]. Относительный эффект раннего инвазивного лечения был сходным у больных СД и без него. Учитывая более высокий риск осложнений у пациентов с СД, абсолютная польза вмешательства будет значительно выше. Число больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного случая смерти или ИМ, составило 11 у пациентов с СД и 32 у пациентов без него.

Выбор между чрескожным вмешательством на коронарных артериях и аортокоронарным шунтированием (АКШ) обсуждается ниже.

Антиишемическая терапия

Бета-блокаторы

Терапия бета-блокаторами после ИМ приводит к сни-

Таблица 13. Рекомендуемые цели лечения у больных СД и КБС (модифицированные Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике [419])

АД (мм рт. ст.)	<130/80
При наличии почечной недостаточности, протеинурии >1 г/сут	<125/75
Контроль гликемии [445]	
HbA _{1c} (%)*	≤6,5
Глюкоза венозной плазмы, ммоль/л (мг%)	
Натощак	<6,0 (108)
Постпрандиальная (максимальная)	<7,5 (135);
	СД2 7,5-9,0 (135-160)
Липидный профиль, ммоль/л (мг%)	
Общий холестерин	<4,5 (175)
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛНП)	≤1,8 (70)
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛВП)	
Мужчины	>1,0 (40)
Женщины	>1,2 (46)
Триглицериды**	<1,7 (150)
Общий холестерин/ЛВП**	<3
Прекращение курения	Обязательно
Регулярная физическая активность (мин/день)	>35-40
Контроль массы тела	
Индекс массы тела (ИМТ) (кг/м ²)	<25
Снижение массы тела при ожирении (%)	10
Окружность талии (оптимальная, см)	
Мужчины	<94
Женщины	<80
Диета	
Потребление соли (г/сут)	<6
Потребление жиров (% от энергетической ценности)	<10
Насыщенные	
Транс-жиры	<2
Полиненасыщенные n-6	4-8
Полиненасыщенные n-3	2 г/сут линоленовой кислоты и 200 мг/сут жирных кислот с очень длинными цепями

*Стандартизированный в соответствии с DCCT [156]

**не рекомендуется для решения вопроса о лечении, но используется для оценки риска

жению общей смертности, что было продемонстрировано при систематизированном обзоре исследований, опубликованных в 1966-97 гг. [426]. По данным этого мета-анализа, снижение общей смертности соста-

вило 23% (ДИ 15-31%). Чтобы спасти одну жизнь, необходимо проводить лечение в течение 2-х лет у 42-х пациентов. Бета-блокаторы особенно эффективны в профилактике смерти и повторного ИМ у больных СД [427-432]. Таким образом, при отсутствии противопоказаний бета-блокаторы рекомендуется назначать всем больным СД и ОКС [427,428,433]. Кроме того, у таких пациентов выше вероятность развития сердечной недостаточности, а в последние годы установлена эффективность бета-блокаторов у больных сердечной недостаточностью [541,543,544].

Выбирать конкретный препарат этой группы следует индивидуально, с учетом сопутствующих состояний и типа сахароснижающей терапии. Селективные β_1 -блокаторы показаны при лечении инсулином, а α_1 - β -блокатор карведилол может дать дополнительный эффект у больных с поражением периферических артерий или выраженной инсулинорезистентностью [434]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что больным СД, страдающим КБС, не всегда назначают бета-блокаторы [394,397,404].

Другие препараты

Нитраты и антагонисты кальция также обладают антиишемической активностью. При мета-анализах не было отмечено увеличения выживаемости при использовании этих препаратов, хотя отмечен благоприятный эффект дилтиазема у больных ИМ без подъема сегмента ST [418,435]. В связи с этим назначение длительно действующих антагонистов кальция и нитратов всем больным не рекомендуется, хотя они могут быть использованы для симптоматического лечения при недостаточной эффективности бета-блокаторов или наличии противопоказаний к их применению.

Антитромбоцитарные и антитромботические средства

Высказывалась гипотеза, что больные СД нуждаются в более высоких дозах аспирина для эффективного подавления активности тромбоксана А₂. По данным мета-анализа 195-ти исследований более чем у 135000 больных (4961 из них страдал СД) группы риска, антитромбоцитарные препараты (аспирин, клопидогрель, дипиридамол и/или блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов) снижали риск развития инсульта, ИМ или сосудистой смерти примерно на 25% [436]. Польза профилактики у больных СД была несколько ниже. Исследователи пришли к выводу, что оптимальная доза аспирина составляет 75-150 мг. При необходимости в немедленном эффекте лечение следует начинать с нагрузочной дозы 150-300 мг. Присоединение к аспирину тиклопидина (тиклопидина, клопидогреля), блокирующего АДФ-рецепторы тромбоцитов, оказалось эффективным у больных нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST.

Комбинированная терапия привела к снижению частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта с 11,4 до 9,3% (относительный риск 0,80, 95% ДИ 0,72-0,90) [437]. На основании результатов исследования CURE было рекомендовано продолжать лечение клопидогрелем (75 мг) и аспирином (75-100 мг) в течение 9-12 мес после ОКС [418,438]. У больных СД и сосудистыми заболеваниями клопидогрель оказался более эффективным в профилактике серьезных исходов (сосудистая смерть, повторный ИМ, инсульт или повторная госпитализация по поводу ишемии), чем аспирин (относительный риск 0,87; 95% ДИ 0,77-0,88) [439,440].

Ингибиторы АПФ

Дополнительная польза применения ингибиторов АПФ после ИМ у больных СД по сравнению с пациентами без СД не доказана. Исключением является исследование GLSSI-3, в котором раннее применение лизиноприла снижало смертность после ИМ у больных СД, но не влияло на нее у пациентов, не страдавших СД [441]. Эффективность рамиприлы в профилактике сердечно-сосудистых исходов у больных СД изучалась в исследовании HOPE. В это исследование было включено 3654 пациента с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) или, по крайней мере, одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска [372]. При лечении рамиприлом наблюдалось снижение частоты ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25%. В исследовании EUROPA была продемонстрирована профилактическая польза периндоприла у пациентов, у которых сердечно-сосудистый риск был ниже, чем в исследовании HOPE. Снижение ССЗ и смертности при лечении периндоприлом не зависело от использования других препаратов. Относительная польза лечения у больных СД была сходной с таковой в выборке в целом. Однако абсолютный эффект был более выраженным, учитывая более высокую частоту осложнений у пациентов с СД [442,443].

Гиполипидемические препараты

Применение гиполипидемических препаратов обсуждается в других разделах.

Контроль метаболизма

Существует несколько причин, по которым может оказаться полезным интенсивный контроль метаболизма при остром ИМ. Он позволит "перевести" метаболизм миокарда с бета-окисления свободных жирных кислот на пути утилизации глюкозы, предполагающие меньшие затраты энергии. Чтобы добиться этого, следует проводить инфузию инсулина и глюкозы. Интенсивный контроль гликемии с помощью инсулина может также улучшить функцию тромбоцитов, скорректировать нарушенный липопротеидный профиль и снизить актив-

ность ингибитора активатора плазминогена 1 (что приводит к улучшению спонтанного фибринолиза). Эффективность контроля гликемии изучалась в двух исследованиях DIGAMI. В первое исследование были включены 620 больных СД и острым ИМ, которым проводили стандартное лечение или интенсифицированную инсулинотерапию. Последнюю начинали с инфузии инсулина/глюкозы в первые 24 ч после ИМ [323]. В течение, в среднем, 3,4 лет абсолютное снижение смертности в основной группе составило 11%. Таким образом, лечение 9-ти пациентов позволяло сохранить жизнь одному из них [409]. Особый интерес вызывает тот факт, что наибольшую пользу лечение принесло пациентам, которые ранее не получали инсулин и имели относительно невысокий риск. Уровень HbA_{1c} снизился, в среднем, на 1,4% в основной группе. Хорошо известная связь между уровнем глюкозы при поступлении и смертностью отмечалась только в контрольной группе. Это свидетельствовало о том, что адекватный контроль гликемии у больных ИМ уменьшает неблагоприятные эффекты высокой гипергликемии при поступлении [323].

Во втором исследовании сравнивали три протокола лечения: инфузию глюкозы и инсулина и последующий контроль гликемии с использованием инсулина; инфузию глюкозы и инсулина и последующий стандартный контроль гликемии; стандартный контроль гликемии в соответствии со сложившейся практикой. В исследование были включены 1253 больных СД2 и предполагаемым острым ИМ [326]. Благоприятный эффект интенсифицированной инсулинотерапии, начатой в остром периоде, подтвержден не был. Однако контроль гликемии в DIGAMI 2 был лучше, чем в исследовании DIGAMI 1, уже при поступлении в стационар, а три стратегии контроля гликемии по своим эффектам в отдаленные сроки достоверно не различались. Целевые уровни гликемии не были достигнуты при интенсифицированной инсулинотерапии, а в двух других группах были лучше, чем ожидалось. Учитывая сходный контроль гликемии, создается впечатление, что инсулин сам по себе не улучшает прогноз в большей степени, чем другие схемы сахароснижающей терапии. Исследование DIGAMI 2 подтвердило, что уровень гликемии является мощным и независимым фактором риска смерти в отдаленном периоде после ИМ у больных СД2. Увеличение уровня глюкозы плазмы на 3 ммоль/л сопровождается повышением смертности на 20%.

В исследовании ECLA у 400 больных, получавших инфузию глюкозы/инсулина/калия [411], выявлена тенденция к недостоверному снижению частоты госпитальных исходов. В исследовании CREATE-ECLA были рандомизированы более 20000 больных острым ИМ с подъемом сегмента ST; 18% из них страдали СД2. Пациентам проводили инфузию глюкозы/инсулина/калия

в высоких дозах или стандартное лечение. В основной группе общая смертность не изменилась [444]. Следует подчеркнуть, что во всех этих исследованиях не ставилась цель изучения эффективности лечения больных только СД и не предполагалась нормализация уровня гликемии. Фактически, в исследовании CREATE-ECLA гликемия увеличилась, что могло внести вклад в результаты исследования. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что инфузия глюкозы/инсулина/калия в острую фазу ИМ не играет роли в лечении ИМ, если она не используется для нормализации уровня глюкозы крови. В бельгийском исследовании было выявлено значительное снижение общей смертности у больных, у которых добивались снижения гликемии до нормы (4,5-6,1 ммоль/л, или 80-110 мг%) [445].

Имеющиеся данные позволяют рекомендовать инфузию инсулина больным СД, госпитализированным с острым ИМ, с целью возможно более быстрого снижения высокой гипергликемии до нормы. У пациентов с близкими к норме уровнями гликемии возможно применение пероральных сахароснижающих средств. Эпидемиологические и клинические исследования подтверждают пользу стойкого адекватного контроля гликемии. С этой целью используют диету, модификацию образа жизни, пероральные сахароснижающие средства и инсулин. В настоящее время нельзя дать ответ на вопрос о том, какой подход является оптимальным. Поэтому окончательное решение должен принимать лечащий врач после обсуждения с пациентом. Необходимо постоянно контролировать результаты лечения и добиваться снижения гликемии до близких к норме значений.

Диабет и реваскуляризация коронарных артерий

Рекомендации	Класс	Уровень
У больных СД коронарное шунтирование имеет преимущество перед чрескожным вмешательством на коронарных артериях	IIa	A
При плановом чрескожном вмешательстве на коронарных артериях больным СД показаны блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов	I	B
При стентировании у больных СД следует использовать стенты с лекарственным покрытием	IIa	B
Методом выбора реваскуляризации у больных СД и острым ИМ является первичное чрескожное вмешательство на коронарных артериях	I	A

Реваскуляризация коронарных артерий показана больным со стабильной ИБС и нестабильными форма-

ми заболевания, включая острый ИМ с подъемом сегмента ST, ОКС и профилактику внезапной сердечной смерти. У больных СД смертность и риск осложнений после АКШ выше, чем у пациентов, не страдающих СД. Сходные данные были получены при анализе результатов чрескожных вмешательств на коронарных артериях [488-490]. Влияние контроля гликемии на исходы реваскуляризации (инсулин или пероральные сахароснижающие средства) остается неясным.

Аортокоронарное шунтирование или чрескожное вмешательство

Эффективность чрескожных вмешательств и АКШ сравнивали в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Позднее были проведены исследования с целью сравнения результатов стентирования и АКШ при многососудистом коронарном атеросклерозе [474-477].

При анализе результатов исследования BARI в выборке больных СД прогноз после чрескожного вмешательства был хуже, чем после АКШ (табл. 14) [458,496]. Выживаемость в течение 7 лет во всей выборке составила 84,4% после хирургического лечения и 80,9% после чрескожного вмешательства ($p=0,043$), а у больных СД – 76,4% и 55,7%, соответственно ($p=0,001$). Разница выживаемости была выявлена только у больных СД, которым был наложен, по крайней мере, один анастомоз между внутренней маммарной артерией и коронарной артерией [459]. Дизайн BARI не предполагал специального изучения эффективности лечения больных СД. Данные о том, что у больных СД и коронарным атеросклерозом прогноз после чрескожного вмешательства хуже, чем после АКШ, не были подтверждены в крупном регистре [479]. В него вклю-

чали нерандомизированных пациентов, которые соответствовали критериям отбора в BARI. Методы реваскуляризации выбирали лечащие врачи и пациенты (табл. 14) [456,460]. Кроме того, в трех других исследованиях (RITA-1, CABRI и EAST), проведенных в эру баллонной ангиопластики, не был подтвержден вывод, сделанный в BARI (табл. 14) [471-473]. В исследовании AWESOME рандомизировали только пациентов с нестабильной стенокардией и высоким хирургическим риском. При чрескожных вмешательствах у 54% больных был установлен стент, а 11% пациентов получали блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов [477].

Вспомогательная терапия

Все исследования, упомянутые выше, не дают ответа на вопрос, являются ли чрескожное вмешательство или АКШ методами выбора у больных СД и многососудистым коронарным атеросклерозом. Сообщалось о том, что стенты, в том числе с лекарственным покрытием, улучшили результаты чрескожных вмешательств на коронарных артериях у больных СД. Тем не менее, только в одном небольшом исследовании специально изучались частота подострого тромбоза стента и рестеноза и отдаленные исходы у этой категории пациентов. Другие данные были получены в подгруппах пациентов, принимавших участие в исследованиях, изучавших эффективность стентирования и применения стентов с лекарственным покрытием [457,462,480-482]. По данным недавно проведенного мета-анализа, стенты с лекарственным покрытием у больных СД снижают риск рестеноза в течение первого года на 80% по сравнению с таковым у пациентов, которым имплантировали стенты без покрытия [483]. Необходимы дополнительные исследования с целью выбора оптимальной

Таблица 14. Исследования, в которых изучалась эффективность реваскуляризации у больных диабетом

Исследования	n	Длительность наблюдения, лет	Смертность, %		p
			АКШ	ЧКВ	
BARI [458]	353	7	23,6	44,3	<0,001
CABRI [471]	124	4	12,5	22,6	нд
EAST [472]	59	8	24,5	39,9	нд
BARI [460]	339	5	14,9	14,4	нд
АКШ – аортокоронарное шунтирование, ЧКВ – чрескожное вмешательство на коронарных артериях					

Таблица 15. Реваскуляризация у больных диабетом и многососудистым стенозом в эру стентирования

Исследования	n	Наблюдение, лет	Смертность, %		Реваскуляризация, %		p для смертности
			АКШ	ЧКВ	АКШ	ЧКВ	
ARTS [474]	208	3	4,2	7,1	8,4	41,1	0,39
SoS [476]	150	1	0,8	2,5			нд
AWESOME [477]	144	5	34	26			0,27

стратегии реваскуляризации у больных СД и многосудистым коронарным атеросклерозом.

Мощные блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов улучшают результаты чрескожных вмешательств на коронарных артериях у больных СД. В трех рандомизированных исследованиях терапия абциксимабом привела к снижению смертности через год на 44%. Эти данные свидетельствуют о том, что подобные препараты показаны всем больным СД, которым проводятся чрескожные интракоронарные вмешательства [482]. Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины), такие как клопидогрель, позволяют предотвратить ранние и поздние тромботические осложнения стентирования, особенно у больных СД [438].

Причинами менее благоприятных исходов реваскуляризации у больных СД являются прогрессирование атеросклероза, выраженная эндотелиальная дисфункция и нарушения функции тромбоцитов и свертывания крови. Дополнительная терапия должна быть направлена на коррекцию этих расстройств. Особое внимание следует уделять сопутствующим заболеваниям и факторам риска. Однако в рандомизированных исследованиях эффективность воздействия на указанные состояния после реваскуляризации не изучалась. Сведений о том, может ли контроль гликемии снизить частоту рестеноза после чрескожного вмешательства на коронарных артериях и обеспечить сохранение проходимости шунта после АКШ, также нет. В исследовании Euro Heart Survey изучалось отношение врачей к медикаментозному и инвазивному лечению КБС у больных СД. СД не был фактором, определявшим выбор метода лечения больных со стабильной КБС [490]. Однако необходимо учитывать более высокую частоту повторной реваскуляризации после чрескожных вмешательств. По общему мнению, подходы к выбору метода реваскуляризации при ОКС должны быть одинаковыми у больных, страдающих и не страдающих СД [491].

Реваскуляризация и реперфузия при инфаркте миокарда

У больных СД ответ на различные стратегии лечения ИМ может различаться. У больных острым ИМ с подъемом сегмента ST тромболитические средства, по-видимому, менее эффективны, чем у пациентов без СД [495]. В целом, накапливаются данные, свидетельствующие о том, что предпочтительным методом реперфузии при ИМ с подъемом сегмента ST является чрескожное вмешательство на коронарных артериях, а не тромболитическое [496-498]. Неясно, касается ли это больных СД. Первичную ангиопластику рекомендовано считать методом выбора у пациентов группы высокого риска, к которым относятся больные СД [496,497]. Хотя тромболитическое лечение менее эффективно у больных СД, результаты реваскуляризации и реперфузии с помощью

чрескожного вмешательства также могут оказаться менее удовлетворительными вследствие более распространенного поражения коронарных артерий, меньшего диаметра сосудов и тенденции к более высокой частоте рестеноза [499,500]. У больных СД прогноз после ИМ с подъемом сегмента ST и реперфузии миокарда хуже, чем у пациентов без СД [400].

Число пациентов с СД и ИМ с подъемом сегмента ST велико, а прогноз для них неблагоприятный [395,501]. При мета-анализе в 11-ти рандомизированных исследованиях было показано, что первичное чрескожное вмешательство на коронарных артериях у больных СД улучшает прогноз по сравнению с тромболитической терапией [497,498]. Эти данные были подтверждены в двух других исследованиях [502,503]. Хирургическое вмешательство при ИМ с подъемом сегмента ST показано только в тех случаях, когда анатомия коронарных артерий не позволяет выполнить чрескожное вмешательство. Если подобное вмешательство оказалось неэффективным, площадь поврежденного миокарда велика или развиваются механические осложнения.

Нерешенные вопросы

У больных СД и КБС возможно проведение как чрескожного вмешательства коронарных артерий, так и АКШ, однако еще предстоит выяснить, какой из этих методов имеет преимущество. Только изучение эффективности современных методов реваскуляризации, включая стенты с лекарственным покрытием, позволит выбрать оптимальную стратегию лечения: АКШ, гибридные процедуры или чрескожное вмешательство. При идентификации подгрупп больных, которым показан тот или иной метод реваскуляризации, следует учитывать диффузный характер коронарного атеросклероза, тип СД, возможность ангиопластики, клиническую картину, наличие тотальной окклюзии, морфологию поражения и вовлечение в процесс передней нисходящей ветви левой коронарной артерии, сопутствующие заболевания и другие факторы. Пока подобные исследования не завершены, существующие точки зрения остаются спекулятивными.

Сердечная недостаточность и сахарный диабет

Эпидемиологические аспекты

Распространенность сердечной недостаточности и нарушений обмена глюкозы

Распространенность сердечной недостаточности варьируется в различных исследованиях. У шведов она составила 0,6-6,2% и увеличивалась с возрастом. Этот показатель сходен с общей распространенностью сердечной недостаточности у мужчин и женщин в ис-

Рекомендации	Класс	Уровень
Ингибиторы АПФ рекомендуются в качестве препаратов первой линии у больных СД и сниженной функцией левого желудочка (±сердечной недостаточностью)	I	C
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов по эффективности сопоставимы с иАПФ у больных сердечной недостаточностью и могут быть использованы в качестве альтернативы или в комбинации с последними	I	C
Бета-блокаторы (метопролол, бисопролол, карведилол) рекомендуются в качестве препаратов первой линии у больных СД и сердечной недостаточностью	I	C
Диуретики, особенно петлевые, играют важную роль в симптоматическом лечении больных СД с задержкой жидкости, связанной с сердечной недостаточностью	IIa	C
Антагонисты альдостерона могут быть добавлены к ингибиторам АПФ, бета-блокаторам и диуретикам у больных СД и тяжелой сердечной недостаточностью	IIb	C

следованиях, проводившихся в Роттердаме и Рейкьявике [514-516]. Значительно менее изучена распространенность СД в сочетании с сердечной недостаточностью. В исследовании, которое проводилось в Рейкьявике, частота этой комбинации составила 0,5% у мужчин и 0,4% у женщин. Она увеличивалась с возрастом. Сердечную недостаточность диагностировали у 12% больных СД и только 3% пациентов без него [516].

Заболеваемость сердечной недостаточностью и нарушениями обмена глюкозы

В Великобритании заболеваемость сердечной недостаточностью составила около 4 на 1000 человеко-лет и увеличивалась с возрастом. Сходные данные были получены в Финляндии [517,518]. Меньше информации имеется о связи сердечной недостаточности и нарушений углеводного обмена. В фремингемском исследовании заболеваемость сердечной недостаточностью в течение 18 лет у мужчин и женщин с СД была, соответственно, в 2 и 5 раз выше, чем у пациентов без СД [519]. В общей популяции пожилых итальянцев частота развития СД составила 9,6% в год у пациентов с сердечной недостаточностью [520].

Прогноз

При наличии СД и сердечной недостаточности про-

гноз неблагоприятный [521]. СД является важным фактором риска сердечно-сосудистой смерти у больных с дисфункцией левого желудочка, связанной с ИБС [522]. В общей популяции Рейкьявика выживаемость значительно снижалась при сочетании сердечной недостаточности и нарушений обмена глюкозы, даже после поправки на сердечно-сосудистые факторы риска и наличие ИБС [523].

Лечение

Эффективность лечения сердечной недостаточности у больных СД специально не изучалась. В подгруппах больных не всегда четко определены особенности СД и сахароснижающей терапии. Для лечения сердечной недостаточности у больных СД используют диуретики, ингибиторы АПФ и бета-блокаторы [420,506]. Предполагается, что адекватный контроль гликемии должен оказаться полезным у больных сердечной недостаточностью и СД.

Ингибиторы АПФ

Применение ингибиторов АПФ показано при наличии бессимптомной дисфункции левого желудочка и застойной сердечной недостаточности, так как эти препараты уменьшают симптомы и снижают смертность. Ингибиторы АПФ эффективны при среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности у больных с СД и без него.

В исследовании SOLVD была продемонстрирована сходная эффективность эналаприла у больных с дисфункцией левого желудочка при наличии и отсутствии СД [530]. В исследовании ATLAS снижение смертности при лечении лизиноприлом в высоких и низких дозах у больных СД было сопоставимо с таковым у пациентов без СД [531]. У больных СД, получающих сахароснижающую терапию, после назначения ингибиторов АПФ наблюдали развитие гипогликемии [534,535]. В связи с этим, в начале лечения рекомендуется тщательно контролировать уровни глюкозы плазмы.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов могут быть использованы в качестве альтернативы ингибиторам АПФ для снижения заболеваемости и смертности у больных сердечной недостаточностью (или даже в комбинации с ингибиторами АПФ) [506]. Эффективность блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных сердечной недостаточностью и СД специально не изучалась, однако в крупных исследованиях результаты применения этих средств были сходными с таковыми ингибиторов АПФ [536-538].

Бета-блокаторы

Бета-блокаторы снижают утилизацию свободных

жирных кислот миокардом и, соответственно, изменяют пути метаболизма у больных СД2 [539,540]. Применение бета-блокаторов у больных СД и сердечной недостаточностью специально не изучалось. В крупных исследованиях в подгруппах больных СД бета-блокаторы снижали смертность и уменьшали симптомы среднетяжелой и тяжелой сердечной недостаточности. Их эффективность была сопоставимой у пациентов с СД и без него. У больных СД смертность значительно выше, поэтому NNT (количество больных, которых необходимо пролечить для профилактики одного случая смерти), наоборот, ниже. С учетом результатов клинических исследований, для лечения сердечной недостаточности у больных СД могут быть рекомендованы следующие бета-блокаторы: метопролол (MERIT-HF), бисопролол (CIBIS II) и карведилол (COPERNICUS и COMET) [432,541-545].

Диуретики

Диуретики используют для уменьшения симптомов, связанных с задержкой жидкости. Однако злоупотреблять ими не следует, так как эти препараты вызывают активацию нейрогуморальных систем [506]. Хотя результаты лечения диуретиками у больных СД специально не изучались, рекомендуется в этом случае использовать петлевые диуретики, а не препараты, ухудшающие контроль гликемии [546].

Антагонисты альдостерона

Добавление антагонистов альдостерона показано при тяжелых формах сердечной недостаточности [547]. В клинических исследованиях эффективность антагонистов альдостерона у больных СД и сердечной недостаточностью специально не изучалась. Применять блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы следует осторожно, контролируя функции почек и уровень калия, так как у пациентов с СД и сердечной недостаточностью нередко наблюдается нефропатия.

Сахароснижающая терапия и контроль метаболизма

Инсулин

Основным эффектом инсулина является снижение уровня глюкозы в крови, однако он может также увеличивать миокардиальный кровоток, снижать частоту сердечных сокращений и вызывать небольшое увеличение сердечного выброса [548,549]. Вопрос об инсулинотерапии у больных СД и сердечной недостаточностью продолжает дискутироваться. Показано, что она может улучшать функцию миокарда, но одновременно ассоциируется с увеличением смертности [540,550]. Необходимы дополнительные исследования для подтверждения эффектов инсулина у больных СД и сердечной недостаточностью. В целом считается, что адекват-

ный контроль гликемии дает благоприятный эффект у таких пациентов [524], однако эта гипотеза не проверена в проспективных клинических исследованиях.

Тиазолидиндионы

Тиазолидиндионы (сенситизаторы инсулина) используются в качестве сахароснижающих средств у больных СД. Учитывая риск задержки жидкости, их считают противопоказанными больным сердечной недостаточностью III-IV функционального класса [552]. Однако они могут быть использованы в более легких случаях (I-II функциональный класс).

Модуляторы метаболизма

Целесообразность применения триметазидина, этосмоксира и дихлорацетата, которые активируют гликолиз в миокарде, у больных с дисфункцией миокарда и СД не доказана [553-556].

Аритмии: фибрилляция предсердий и внезапная сердечная смерть

Рекомендации	Класс	Уровень
Аспирин и антикоагулянты должны использоваться у больных СД и фибрилляцией предсердий для профилактики инсульта	I	C
Антикоагулянтную терапию (МНО 2-3) следует проводить всем больным с фибрилляцией предсердий и СД при отсутствии противопоказаний	IIa	C
Контроль гликемии даже на стадии преддиабета имеет большое значение для профилактики развития изменений, предрасполагающих к внезапной сердечной смерти	I	C
Микроангиопатия и нефропатия указывают на высокий риск внезапной сердечной смерти у больных СД	IIa	B

Сахарный диабет, фибрилляция предсердий и риск инсульта

Сахарный диабет и фибрилляция предсердий

СД нередко диагностируют у больных с фибрилляцией предсердий. По данным исследования ALFA, частота СД у больных с фибрилляцией предсердий составила 13,1%; таким образом, по частоте ассоциаций с фибрилляцией предсердий сахарный диабет уступал только сердечной недостаточности и артериальной гипертонии [561]. Частота фибрилляции предсердий зависит от нескольких сердечных и несердечных факторов риска. В исследовании Mantoba Follow-up [562] изучалась частота развития фибрилляции предсердий с поправкой на возраст у 3983-х мужчин. По данным

однофакторного анализа, СД увеличивал ее относительный риск в 1,82 раза. Однако при многофакторном анализе ассоциация с СД оказалась недостоверной. Это свидетельствует о том, что повышение риска фибрилляции предсердий могло быть следствием КБС, артериальной гипертонии или сердечной недостаточности.

Во фремингемском исследовании [563] СД тесно ассоциировался с фибрилляцией предсердий. Эта связь сохранялась после внесения поправки на возраст и другие факторы риска (относительный риск 1,4 у мужчин и 1,6 у женщин). Хотя механизмы выявленной зависимости не выяснены, СД, по-видимому, способствует развитию фибрилляции предсердий.

Сахарный диабет и риск инсульта при фибрилляции предсердий

Изучалась эффективность первичной профилактики инсульта варфарином и аспирином [565]. На момент рандомизации у 14% больных имелся СД. Факторами риска, которые позволяли предсказать инсульт при многофакторном анализе, были пожилой возраст, артериальная гипертония, перенесенные транзиторная ишемическая атака (ТИА) или инсульт и СД. СД оказался независимым фактором риска инсульта (относительный риск 1,7).

Частота эмболий из предсердий у больных с фибрилляцией предсердий увеличивается при снижении скорости кровотока в ушке левого предсердия и наличии дополнительных эхосигналов при чреспищеводном ультразвуковом исследовании [575]. Продемонстрирована связь между числом дополнительных факторов риска у больных с фибрилляцией предсердий, включая СД, и наличием дополнительных эхосигналов и снижением скорости кровотока [576]. Это свидетельствует о том, что такие факторы, как артериальная гипертония и СД, могут оказать влияние на сложные механизмы тромбоэмболий.

Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий

Был проведен мета-анализ 16-ти рандомизированных клинических исследований у 9874-х больных с целью изучения эффективности антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий [577]. Пероральные антикоагулянты оказались эффективными средствами первичной и вторичной профилактики инсульта у 2900 пациентов; снижение относительного риска составило 62% (95% ДИ 48-72). Первичная и вторичная профилактика привели к снижению абсолютного риска на 2,7% и 8,4% в год, соответственно. Антикоагулянтная терапия сопровождалась увеличением частоты больших внечерепных кровотечений на 0,3% в год. Аспирин снизил риск инсульта на 22% (95% ДИ

2-38). Первичная и вторичная профилактика аспирином вызывали снижение абсолютного риска на 1,5% и 2,5% в год, соответственно. В 5-ти исследованиях, сравнивающих антикоагулянты и антитромбоцитарные средства у 2837 пациентов, варфарин по эффективности превосходил аспирин: снижение относительного риска на 36% (95% ДИ 14-52). Эти данные получены у больных как с постоянной, так и пароксизмальной фибрилляцией предсердий.

Пероральные антикоагулянты весьма полезны при высоком риске инсульта, тогда как при низком риске его развития опасность перевешивает пользу. Таким образом, количественная оценка риска инсульта имеет ключевое значение для выделения пациентов с фибрилляцией предсердий, которым антикоагулянтная терапия может принести максимальную пользу.

Сахарный диабет и стратификация риска инсульта

Предложены различные схемы стратификации риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. В большинстве из них СД учитывается как важный фактор риска инсульта. Пациентов разделяют на группы низкого, среднего и высокого риска с учетом возраста, наличия инсульта или ТИА в анамнезе и дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертония, СД, ИБС и сердечная недостаточность. В одной из схем больных СД относят к группе высокого риска независимо от возраста [565]. В схеме Американской коллегии торакальных врачей (АССР) их относят к группе среднего риска, а при наличии еще одного фактора – к группе высокого риска [578]. В то же время, в схему SPATRIAL СД не включен как фактор риска [579]. Две схемы – CHADS2 (аббревиатура отдельных факторов риска – сердечная недостаточность, артериальная гипертония, возраст старше 75 лет, диабет, инсульт или ТИА в анамнезе) и Фремингемская – предполагают расчет индексов [580,581]. При использовании CHADS2 два балла присваиваются перенесенному инсульту или ТИА и один балл – другим факторам риска. Фремингемский индекс рассчитывается с учетом возраста (0-10 баллов), пола (6 баллов – женщины, 0 – мужчины), артериального давления (0-4 балла), СД (4 балла) и перенесенных инсульта и ТИА (6 баллов). В проспективном когортном исследовании изучалась информативность 5-ти схем стратификации риска инсульта у 2800 пациентов с неревматической фибрилляцией предсердий, которым назначали аспирин [582]. Все схемы позволяли предсказать развитие инсульта, однако число пациентов, отнесенных к группам низкого и высокого риска, значительно различалось. Во всех 5-ти случаях больных с фибрилляцией предсердий, перенесших церебральную ишемию, относили к группе высокого риска. Однако только индекс CHADS2 позволял идентифици-

ровать пациентов из группы первичной профилактики, у которых имелся высокий риск инсульта. Следует отметить, что наличие СД имеет большое значение для стратификации риска при использовании этой схемы. В 2006 г. рабочая группа Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца/Европейского общества кардиологов (ACC/ANA/ESC) [583] отнесла СД к умеренным факторам риска наравне с возрастом старше 75 лет, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью и фракцией выброса левого желудочка менее 35%.

Антитромботическая терапия у больных сахарным диабетом

В руководствах ACC/ANA/ESC [583] и ACCP [584] рекомендуется проводить антитромботическую терапию всем больным с фибрилляцией предсердий при отсутствии противопоказаний. Антитромботический препарат следует выбирать с учетом абсолютного риска инсульта и вероятности кровотечения. Больным с постоянной или пароксизмальной фибрилляцией предсердий, перенесших инсульт или ТИА, антикоагулянтная терапия показана независимо от возраста или наличия дополнительных факторов риска (целевое МНО 2,0-3,0). При наличии, по крайней мере, двух умеренных факторов риска тромбоэмболий, одним из которых является СД, также необходимо проводить антикоагулянтную терапию. При повышенном риске кровотечений (например, возраст старше 75 лет), но отсутствии явных противопоказаний целевое МНО может быть ниже (2,0; от 1,6 до 2,5).

В соответствии с рекомендациями ACC/ANA/ESC 2006 г. при наличии только одного умеренного фактора риска больным с фибрилляцией предсердий может проводиться терапия аспирином в дозе 81-325 мг/сут или антикоагулянтами. Аспирин в дозе 325 мг может быть использован в качестве альтернативы антикоагулянтам при наличии противопоказаний к их применению. У всех больных с фибрилляцией предсердий, которым показана антикоагулянтная терапия, МНО следует измерять, по крайней мере, один раз в неделю с начала лечения, а затем ежемесячно (после стабилизации состояния).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что СД является фактором риска инсульта. Это необходимо учитывать при выборе адекватной терапии.

Внезапная сердечная смерть Эпидемиология внезапной сердечной смерти у больных сахарным диабетом

СД ассоциируется с более высокой смертностью после ИМ. В то же время, данные о влиянии СД на риск внезапной сердечной смерти противоречивы. Оценить ее частоту в клинических исследованиях сложно

по методологическим причинам. Критерии внезапной сердечной смерти могут значительно различаться. Выделение внезапной смерти может быть субъективным, особенно если она наступила без свидетелей. Кроме того, на частоту внезапной сердечной смерти могут оказать влияние методы установления причины смерти (аутопсия, свидетельство о смерти или другая информация) [585]. При изучении связи между СД и внезапной сердечной смертью эти проблемы удваиваются, так как критерии диагностики нарушения толерантности к глюкозе/СД могут различаться. В связи с этим, неоднозначность результатов исследований, в которых изучалась роль СД как фактора риска внезапной сердечной смерти, не вызывает удивления. Крупные и длительные (более 20-ти лет) исследования подтверждают положительную связь между СД и внезапной сердечной смертью.

Во фремингемском исследовании СД ассоциировался с увеличением риска внезапной сердечной смерти у пациентов любого возраста (почти в 4 раза). У женщин этот риск был выше, чем у мужчин [586]. В Nurses' Health Study [587] 121701 женщину в возрасте 30-55 лет наблюдали в течение 22-х лет. Внезапная сердечная смерть была первым симптомом ССЗ в 69% случаев, хотя практически у всех внезапно умерших женщин имелся, по крайней мере, один сердечно-сосудистый фактор риска. СД оказался очень мощным фактором риска, который ассоциировался почти с 3-кратным увеличением риска внезапной сердечной смерти, в то время как артериальная гипертензия и ожирение увеличивали этот риск в 2,5 и 1,6 раза, соответственно. СД повышал относительный риск внезапной сердечной смерти у представителей различных этнических групп. В Honolulu Heart Programme [588] изучалась роль СД как фактора риска у пациентов среднего возраста, которых наблюдали в течение 23-х лет. У больных СД и нарушенной толерантностью к глюкозе относительный риск смерти был выше, чем у пациентов, не страдавших СД. Недавно в Paris Prospective Study [589] было показано, что СД ассоциируется с увеличением риска внезапной сердечной смерти, но не фатального ИМ. В Group Health Cooperative [590], где исследовали 5840 пациентов, СД также оказался мощным фактором риска внезапной сердечной смерти.

Патогенез внезапной сердечной смерти при сахарном диабете

У больных СД повышена частота сердечных аритмий, в том числе фибрилляции желудочков. Причины электрической нестабильности миокарда у таких пациентов, по-видимому, обусловлены взаимодействием нескольких факторов: (1) атеросклероз и (2) микроангиопатия способствуют развитию ишемии миокарда, которая предрасполагает к возникновению нарушений ритма

сердца; (3) диабетическая автономная нейропатия [592,593] приводит к нарушению рефлексов и иннервации сердца и оказывает влияние на его электрическую стабильность; (4) на ЭКГ у больных сахарным диабетом выявляют нарушения реполяризации в виде удлинения интервала QT и изменения зубца T [593], которые могут отражать нарушения тока калия [595]. Можно предположить, что все это способствует внезапной сердечной смерти при СД.

Jouven и соавт. [590] сравнивали риск внезапной сердечной смерти в группах пациентов с различными уровнями гликемии. Более высокие ее значения ассоциировались с повышением риска внезапной сердечной смерти. Увеличение риска смерти (с поправкой на возраст, курение, систолическое АД, заболевание сердца и сахароснижающую терапию) выявили даже у пациентов с пограничным СД, критерием которого служила постпрандиальная гликемия от 7,7 до 11,1 ммоль/л (140-200 мг%): относительный риск составил 1,24 по сравнению с пациентами с нормогликемией. Наличие микроангиопатии (ретинопатии или протеинурии) и женский пол увеличивали риск внезапной сердечной смерти во всех группах. Это исследование продемонстрировало линейную связь между НТГ и риском внезапной сердечной смерти. Полученные данные согласуются с современной концепцией сердечно-сосудистого риска, который повышается при возрастании уровней глюкозы даже в нормальных пределах [64].

Во фремингемском исследовании [600] изучалось влияние уровней глюкозы на вариабельность сердечного ритма. Высокая гликемия ассоциировалась со снижением вариабельности сердечного ритма. Сходные данные были получены в исследовании ARIC [601], в котором нарушения вегетативной функции сердца и вариабельности сердечного ритма определялись даже на стадии преддиабета. Эти два исследования подтвердили, что уровни глюкозы следует рассматривать как непрерывный показатель, оказывающий влияние на вегетативную регуляцию сердца. К сожалению, дизайн исследований не позволял получить ответ на вопрос о том, является ли сниженная вариабельность сердечного ритма у больных СД независимым фактором риска внезапной сердечной смерти. В настоящее время ответ на этот вопрос не получен.

Целью Rochester Diabetic Neuropathy Study [602] было изучение риска внезапной сердечной смерти и роли диабетической автономной нейропатии в выборке из 462-х больных СД, которых наблюдали в течение 15-ти лет. По данным однофакторного анализа, достоверно ассоциировались с риском внезапной сердечной смерти пожилой возраст, уровень холестерина ЛВП, стадия нефропатии, креатинин, микроальбуминурия и протеинурия, перенесенный ИМ, удлиненный корригированный интервал QT, блокада ножки пучка Гиса, суммар-

ный индекс тяжести автономной нейропатии. При аутопсии было установлено, что у всех внезапно умерших пациентов имелись признаки поражения коронарных артерий или миокарда. При двухфакторном анализе автономная дисфункция, QT и уровень ЛВП утрачивали свое значение после внесения поправки на нефропатию. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что дисфункция почек и атеросклероз коронарных артерий являются основными независимыми факторами риска внезапной сердечной смерти, в то время как автономная нейропатия и длина QT не позволяют предсказать вероятность ее развития. К сожалению, в этом исследовании вариабельность сердечного ритма не включали в многофакторный анализ. Таким образом, роль вариабельности сердечного ритма как независимого фактора риска внезапной сердечной смерти у больных СД остается неясной.

На основании имеющихся данных создается впечатление, что нарушение толерантности к глюкозе, даже на стадии преддиабета, ассоциируется с прогрессированием различных нарушений, которые оказывают неблагоприятное влияние на выживаемость и предрасполагают к внезапной сердечной смерти. Однако независимые факторы риска внезапной сердечной смерти при СД, которые позволяли бы разработать схему стратификации риска, необходимую для профилактики неблагоприятных исходов, пока окончательно не установлены. В одном исследовании факторами риска внезапной сердечной смерти у больных СД были микроангиопатия и нефропатия.

Поражение периферических и церебральных сосудов

Рекомендации	Класс	Уровень
Всем больным СД2 и цереброваскулярным заболеванием рекомендуется лечение аспирином в низкой дозе	IIa	B
У больных СД и поражением периферических сосудов в отдельных случаях возможно лечение клопидогрелем и низкомолекулярными гепаринами	IIb	B
Больным с критической ишемией конечности следует, по возможности, выполнить реваскуляризацию	I	B
Альтернативой реваскуляризации при критической ишемии конечности является инфузия простагличина	I	A

Поражение периферических сосудов

Введение

У больных СД в 2-4 раза выше частота атеросклероза периферических артерий, а снижение лодыжечно-

плечевого индекса обнаруживают примерно в 15% случаев [603-605]. Клинические проявления сужения периферических сосудов включают в себя перемежающуюся хромоту и ишемию конечностей. Нарушение периферического кровотока, связанное с диабетической макро- и микроангиопатией, является самой распространенной нетравматической причиной ампутации конечностей. Распространенность поражения периферических артерий зависит от возраста, длительности СД и наличия периферической нейропатии. Последняя может маскировать симптомы ишемии конечностей, что затрудняет своевременную диагностику.

Ранняя диагностика поражения периферических артерий у больных СД имеет большое значение для профилактики прогрессирования таких осложнений и оценки общего сердечно-сосудистого риска. У больных СД обструкция сосудов часто развивается на более дистальном уровне, чем у пациентов без диабета. В типичном случае поражаются подколенная артерия и сосуды голени [606,607]. Характерным признаком поражения артерий у больных СД является также кальциноз средней оболочки сосудов [607,608].

Диагноз

Симптомы ишемии нижних конечностей при диабетической нейропатии часто атипичны. Пациенты могут жаловаться не на боли, а на усталость в ногах и неспособность ходить с нормальной скоростью. Ключевое значение для диагностики имеет физикальное обследование, в частности пальпация пульса на артериях ног и их осмотр. Признаки ишемии нижних конечностей включают эритему, бледность кожи при подъеме нижней конечности, отсутствие роста волос и дистрофию ногтей.

Объективным симптомом поражения периферических сосудов является снижение лодыжечно-плечевого индекса (отношение давления на лодыжке и в плечевой артерии). В норме он превышает 0,9. Лодыжечно-плечевой индекс менее 0,5 или давление на лодыжке менее 50 мм рт. ст. указывают на тяжелое нарушение периферического кровотока. Индекс более 1,3 свидетельствует об увеличении жесткости стенок артерий, что у больных СД обычно связано с атеросклерозом.

Симптомы критической ишемии конечности включают боль в покое, язвы и гангрену, которые развиваются в результате окклюзии артерий [609]. Диабетическая стопа может иметь место при нормальной макроциркуляции. Причиной этого осложнения являются изменения микроциркуляции и нейропатия [610].

Тщательное изучение анатомии сосудов обосновано только в тех случаях, когда показана реваскуляризация пораженных артерий. Методом выбора является дуплексное сканирование. Ангиографию проводят только в случаях возможного инвазивного восстанов-

Таблица 16. Исследования периферического кровотока у больных диабетом

Кабинет врача во всех случаях	
Осмотр	Эритема
	Бледность в возвышенном положении
	Отсутствие роста волос
	Дистрофия ногтей
	Язва или гангрена
Пальпация	Пульс
	Сухость и температура кожи
	Чувствительность
Измерение давления	Давление на лодыжке и руке
Сосудистая лаборатория (если необходимо)	
Измерение дистального и/или сегментарного давления	
Осциллография	
Проба на тредмиле	
Дуплексное сканирование	
Оценка микроциркуляции	
Чрескожное давление кислорода	
Капилляроскопия	
Радиологическая лаборатория	
Магнитно-резонансная томография	
Ангиография	

ления артериального кровотока. В табл. 16 перечислены различные методы оценки периферического кровотока.

Лечение

Общие меры и блокаторы функции тромбоцитов

Больные СД и поражением периферических артерий нуждаются в активных мероприятиях, направленных на снижение общего сердечно-сосудистого риска (см. выше). Необходимо проводить агрессивное лечение артериальной гипертонии, хотя у больных с критической ишемией конечности и очень низким дистальным перфузионным давлением слишком резкое снижение АД может оказаться опасным. Сохранение жизнеспособности тканей нижних конечностей имеет приоритетное значение, пока не будет ликвидирована критическая ситуация. В таких случаях АД следует поддерживать на уровне, необходимом для адекватного кровотока в артериях нижних конечностей.

Применение аспирина в дозе 75-250 мг/сут показано всем больным СД2 и ССЗ (при отсутствии специальных противопоказаний), а также при тяжелом поражении периферических артерий. В определенных случаях может потребоваться добавление клопидогреля или дигпиридамола и низкомолекулярных гепаринов [611-614].

У больных с нейропатическими язвами необходимо устранить любое давление на пораженный участок;

иногда приходится использовать кресло-каталку. Язвы чаще всего заживают без какого-либо вмешательства. Пациенты с диабетической стопой должны находиться под наблюдением специалиста [610]. К сожалению, ампутацию нередко проводят в тех случаях, когда тщательное консервативное лечение позволило бы сохранить конечность.

Реваскуляризация

Всем больным с критической ишемией конечности следует пытаться проводить реваскуляризацию (ангиопластику или шунтирование) [609]. Чрескожная транслюминальная ангиопластика является методом выбора при непротяженном стенозе бедренной артерии. Проксимальная ангиопластика может быть проведена в сочетании с шунтированием дистального сосуда. Больным с перемежающейся хромотой реваскуляризацию проводят в случае инвалидизации и поражения проксимальных сосудов [609]. При необходимости шунтирования дистальных сосудов показан более консервативный подход.

Медикаментозное лечение критической ишемии конечности

Единственным лекарственным средством, которое оказывает доказанное положительное влияние на прогноз больных с критической ишемией конечностей, является синтетический простагландин (иломедин, илопрост). Его вводят внутривенно ежедневно в течение 2-4-х нед. По данным мета-анализа, он уменьшает боль и размеры язв по сравнению с плацебо. Еще важнее тот факт, что через 6 мес вероятность сохранения жизни и обеих конечностей составила 65% в группе илопроста и 45% в группе плацебо [615].

Инсульт

Рекомендации	Класс	Уровень
Для профилактики инсульта более серьезное значение имеет снижение АД, а не выбор конкретного препарата. Подавление ренин-ангиотензиновой системы может давать дополнительный эффект, выходящий за рамки снижения АД	IIa	B
Больным СД и острым инсультом лечение проводят по тем же принципам, что больным без СД	IIa	C

Введение

Относительный риск инсульта у больных СД повышен в 2,5-4,1 раза у мужчин и в 3,6-5,8 раза у женщин. Даже с поправкой на другие факторы риска он все равно повышен более чем в 2 раза. Это свидетельствует о том, что СД является независимым фактором риска ин-

сульта. Связь между гипергликемией как таковой и инсультом менее изучена, чем ассоциация между гипергликемией и ИМ. Диабетические осложнения (такие как протеинурия, ретинопатия и автономная нейропатия) увеличивают риск развития инсульта [619,620]. Обычно наблюдается ишемический инсульт. ТИА позволяет предсказать развитие инсульта в течение 90 дней, что отражает значение ТИА, особенно у больных СД [623].

Профилактика инсульта

Меры профилактики инсульта должны быть комплексными и включать лечение артериальной гипертонии, гиперлипидемии, микроальбуминурии и гиперлипидемии, а также применение антитромбоцитарных препаратов.

Исследования HOPE и PROGRESS показали, что эффект ингибиторов АПФ в профилактике инсульта нельзя объяснить только снижением АД; кроме того, он проявлялся у пациентов с нормотонией [373,624]. В исследовании LIFE сходная тенденция была выявлена при применении блокатора ангиотензиновых рецепторов [378]. Однако в нескольких других исследованиях, включая ALLHAT, не было выявлено преимуществ какого-либо определенного класса антигипертензивных препаратов [380,384].

В исследовании HPS было рандомизировано 5963 больных СД, которые получали плацебо или симвастатин в дозе 40 мг. Лечение статином привело к снижению частоты инсульта на 24% [344].

Антитромбоцитарная терапия снижает частоту инсульта у больных СД и может использоваться как для первичной, так и вторичной профилактики [625]. Аспирин в низкой дозе (75-250 мг/сут) является препаратом выбора, однако в случае его плохой переносимости следует использовать клопидогрель в дозе 75 мг/сут [438,613]. У больных с рецидивирующим инсультом следует рассмотреть возможность применения аспирина в комбинации с дипиридамолом [626,627]. Комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем сопровождалась увеличением риска кровотечения и не имела преимуществ в отношении профилактики сердечно-сосудистых исходов в исследовании MATCH (68% из 7599 больных страдали СД) [628]. В исследовании CHARISMA комбинированная терапия аспирином и клопидогрелем также не давала дополнительного эффекта [629].

Высокая частота раннего инсульта после ТИА является основанием для обследования пациента в течение ближайших 7 дней. Показаны эхокардиография и ультразвуковое исследование сонных артерий. Наличие церебральных микроэмболий, которые могут быть выявлены с помощью транскраниальной доплерографии, указывает на высокий риск развития

неврологических осложнений [631]. После ТИА и инсульта, обусловленных поражением сонных артерий, следует оптимизировать медикаментозное лечение, чтобы избежать необходимости в неотложном вмешательстве на сонной артерии [632]. Эффективным методом профилактики инсульта у больных с выраженным стенозом сонной артерии является каротидная эндартерэктомия [632]. Осложнения во время и после этого вмешательства у больных СД развиваются чаще, чем у пациентов без СД; поэтому при решении вопроса о реваскуляризации следует учитывать общий риск осложнений [633]. Альтернативой эндартерэктомии являются ангиопластика и стентирование, которые по эффективности не уступают первому вмешательству и могут стать методами выбора у больных группы высокого риска [634].

Лечение острого инсульта

Лечение острого инсульта при СД проводят так же, как у больных без СД. В первые 3–4 ч эффективным методом лечения ишемического инсульта является тромболизис [635]. Он снижает летальность и риск осложнений, но сопровождается увеличением частоты кровотечений; эффективность этого метода у больных СД нуждается в дополнительном изучении (регистр SITS-MOST; www.acutestroke.org).

Консервативное ведение больных инсультом предполагает тщательный контроль жизненно важных функций и оптимизацию циркуляции и метаболизма (включая улучшение контроля гликемии) в специализированных отделениях [636]. Уже на раннем этапе следует проводить реабилитацию и корректировать имеющиеся нарушения (см. раздел «Профилактика инсульта»). Результаты исследований свидетельствуют о том, что антигипертензивная терапия в острую фазу инсульта дает благоприятный эффект, однако в настоящее время рекомендуется снижать только очень высокое АД (систолическое АД более 220 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 120 мм рт. ст.). Более низкие значения АД следует снижать осторожно. Необходимо избегать резкого уменьшения АД до уровней, которые могут привести к нарастанию ишемии головного мозга. В первые сутки целесообразно снижать АД не более чем на 25% [637].

Интенсивная терапия

Гипергликемия и исходы критических состояний

Стресс, вызванный критическими заболеваниями, приводит к развитию метаболических и эндокринных нарушений. У больных обычно развивается гипергликемия, которая является следствием инсулинорезистентности и ускоренной продукции глюкозы. Это состояние

Рекомендации	Класс	Уровень
Жесткий контроль гликемии с помощью интенсифицированной инсулинотерапии снижает смертность и риск осложнений у взрослых больных, которым проводятся операции на сердце	I	B
Жесткий контроль гликемии с помощью интенсифицированной инсулинотерапии снижает смертность и риск осложнений у взрослых больных, находящихся в критическом состоянии	I	A

называют «стрессорным диабетом» [638,639]. В острую фазу критических заболеваний продукция глюкозы печенью увеличивается за счет усиления глюконеогенеза и гликогенолиза, хотя уровни инсулина, который в норме подавляет оба процесса, остаются высокими. Большое значение имеют повышенные уровни глюкогона, кортизола, гормона роста, катехоламинов и цитокинов [640–645]. Помимо стимуляции продукции глюкозы, развитию гипергликемии способствует нарушение утилизации глюкозы периферическими тканями.

В ряде исследований было установлено, что гипергликемия является фактором риска развития осложнений и смерти у таких пациентов. При мета-анализе у больных ИМ выявлена тесная ассоциация между стрессорной гипергликемией и повышенным риском госпитальной смертности и застойной сердечной недостаточности или кардиогенного шока [646]. Даже небольшое повышение уровня глюкозы крови натошак у больных КБС, которым проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях, сопровождалось значительным увеличением риска смерти [647]. При коронарном шунтировании уровни глюкозы позволяли предсказать позднюю экстубацию [648]. Даже умеренная гипергликемия вызывает значительное увеличение госпитальной смертности [649]. Примерно 30% больных были госпитализированы в отделение интенсивной терапии по поводу заболеваний сердца. Кроме того, гипергликемия ассоциировалась с ухудшением прогноза после инсульта [651], тяжелого поражения головного мозга [652,653], травм [654,655] и тяжелых ожогов [656].

Интенсифицированная инсулинотерапия при критических заболеваниях

В крупном проспективном рандомизированном и контролируемом исследовании у большой группы больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии (ОИТ) (преимущественно после распространенных операций или по поводу послеоперационных осложнений) была продемонстрирована эффективность интенсифицированной инсулинотерапии [445]. У пациентов контрольной группы инсулин назначали только при выраженной гипергликемии, превы-

шавшей 11,9 ммоль/л (215 мг%). Ее старались поддерживать на уровне 10,0-11,1 ммоль/л (180-200 мг%). В этой группе средний уровень глюкозы крови составлял около 8-9 ммоль/л (150-160 мг%). В основной группе проводили интенсифицированную инсулинотерапию для снижения уровня глюкозы крови до 4,4-6,1 ммоль/л (80-110 мг%). В этой группе средняя гликемия достигла нормальных значений. Явления, связанные с гипогликемией, отсутствовали. Жесткий контроль гликемии сопровождался значительным снижением смертности в ОИТ с 8,0 до 4,5% (на 43%). Эффект лечения был наиболее выраженным у пациентов, которые находились в ОИТ более 5-ти дней. В этом случае летальность в ОИТ снизилась с 20,2 до 10,6%, а госпитальная летальность – с 26,3 до 16,8%. Более 60% больных перенесли операции на сердце. В этой выборке интенсифицированная инсулинотерапия привела к снижению летальности в ОИТ с 5,1 до 2,1%.

Интенсифицированная инсулинотерапия не только снижает летальность, но и предупреждает развитие тяжелых осложнений, включая полинейропатию, бактериемию, анемию и острую почечную недостаточность [445], а также ассоциируется со снижением длительности механической вентиляции легких и пребывания в ОИТ. Эффект терапии был сопоставимым в различных выборках пациентов, в том числе с заболеваниями серд-

ца. В последней выборке интенсифицированная инсулинотерапия улучшала также отдаленный прогноз, если ее продолжали в течение, по крайней мере, 3-х дней после поступления в ОИТ. Улучшение выживаемости сохранялось спустя 4 года [657]. У больных с изолированным повреждением головного мозга интенсифицированная инсулинотерапия предупреждала развитие вторичного поражения периферической и центральной нервных систем и улучшала течение позднего реабилитационного периода [657]. Недавно в крупном рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что у терапевтических пациентов, госпитализированных в ОИТ, схема контроля гликемии, предложенная для хирургических пациентов, оказывается не менее эффективной [445,659]. У 1200 пациентов было выявлено значительное снижение риска осложнений (в том числе поражения почек), сокращение длительности механической вентиляции легких и срока пребывания в ОИТ и стационаре. В выборке женщин он несколько выше, чем у мужчин. У больных с впервые выявленным СД частота повторного ИМ, инсульта и смерти в течение 1-го г. после ИМ сходна с таковой у пациентов с ранее диагностированным СД [406]. Основные осложнения ОКС включают в себя рецидивирующую ишемию миокарда, дисфункцию левого желудочка, тяжелую сердечную недостаточность, электри-

Таблица 17. Опубликованные исследования интенсифицированной инсулинотерапии у больных, находящихся в критическом состоянии.

	Van den Berghe et al [445]	Van den Berghe et al [659]	Krinsley [660]	Grey and Perdrizet [661]	Furnary et al [662]
Выборка больных	Хирургические	Терапевтические	Хирургические/ терапевтические	Хирургические	Операции на сердце у больных диабетом
Число больных	1548	1200/767*	1600	61	4864
Рандомизация	да	да	нет	да	нет
Целевая гликемия	<6,1	<6,1	<7,8	<6,7	<8,3
Смертность	↓	↓	↓		↓
Полинейропатия критического состояния	↓				
Бактериемия/тяжелые инфекции	↓	–	–	↓	
Острая почечная недостаточность	↓	↓	↓		
Трансфузии крови	↓		↓		
Длительность искусственной вентиляции легких	↓	↓			
Длительность госпитализации	↓		↓		↓
Инфекции грудины					↓
* риск осложнений в выборке intention-to-treat (n=1200), риск осложнений и смертность у больных, которые находились в ОИТ в течение, по крайней мере, 3-х дней (n=767)					

ческую нестабильность, повторный ИМ, инсульт и смерть. Большинство из них значительно чаще встречается у больных СД (см. табл. 17 в полном тексте рекомендаций на www.escardio.org) [388,391,397-406].

Механизмы улучшения прогноза при интенсифицированной инсулинотерапии

С помощью многофакторного регрессионного анализа было показано, что гипергликемия и высокие дозы инсулина ассоциируются с высоким риском смерти [665]. Следовательно, именно контроль гликемии, а не другие эффекты инсулина способствуют улучшению выживаемости при интенсифицированной инсулинотерапии. Ассоциация между высокими дозами инсулина и летальностью, вероятно, объясняется более выраженной инсулинорезистентностью у тяжелых больных. Риск смерти линейно зависит от выраженности гипергликемии [665]. У больных с умеренной гипергликемией на фоне стандартной инсулинотерапии (6,1-8,3 ммоль/л или 110-150 мг%) риск смерти был ниже, чем у пациентов с выраженной гипергликемией (8,3-11,1 ммоль/л или 150-200 мг%). При этом у первых риск смерти был выше, чем у больных, получавших интенсифицированную инсулинотерапию (гликемия <6,1 ммоль/л, или 110 мг%). Другие исследования подтверждают, что снижение летальности отражает контроль гликемии/метаболизма, а не абсолютные дозы инсулина [649,666]. Жесткий контроль гликемии (менее 6,1 ммоль/л, или 110 мг%) имеет важнейшее значение для профилактики осложнений у критических больных, в том числе полинейропатии, бактериемии, анемии и острой почечной недостаточности [665]. Удивительно, что контроль гликемии в течение короткого срока, когда больной нуждается в интенсивной терапии, позволяет снизить риск самых опасных осложнений критических заболеваний. Нормальные клетки защищаются от умеренной гипергликемии путем снижения активности транспортеров глюкозы [667]. С другой сто-

роны, хроническая гипергликемия приводит к развитию диабетических осложнений, только если она сохраняется в течение длительного срока. Таким образом, гипергликемия является более токсичной у критических пациентов, чем у здоровых людей и больных СД. Определенное значение может иметь независимое от инсулина усиление захвата глюкозы, опосредованное транспортерами глюкозы GLUT-1, GLUT-2 или GLUT-3 [668]. Поэтому благоприятный эффект интенсифицированной инсулинотерапии может объясняться уменьшением глюкозотоксичности [658,668-671]. Однако определенное значение могут иметь и другие эффекты инсулина [668,669,671-673].

Фармакоэкономика и сахарный диабет

Рекомендации	Класс	Уровень
Гиполипидемические средства эффективны по затратам на профилактику осложнений	I	A
Жесткий контроль АД затратно эффективен	I	A

Изучение затрат, связанных с болезнью

Для оценки экономических последствий СД чаще всего рассчитывают общие затраты, связанные с болезнью [679,680]. В исследовании CODE 2 [706] измеряли затраты на лечение больных СД2 в 8-ми европейских странах с использованием одного и того же метода. В исследовании принимали участие пациенты из Бельгии, Франции, Германии, Италии, Нидерландов, Испании, Швеции и Великобритании. Подходы к сбору и анализу данных были унифицированными, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных странах. В табл. 18 приведены общие затраты по странам, затраты на больного и доля медицинских затрат, связанных с СД.

Общие затраты на лечение больных СД в 8-ми странах составили 29 млрд евро, затраты на больного

Таблица 18. Прямые медицинские затраты у больных СД2 в 8-ми европейских странах и процент расходов на здравоохранение (1998) [706]

Страны	Общие затраты, млн евро	Затраты на больного, евро	Процент от бюджета здравоохранения
Бельгия	1 094	3 295	6,7
Франция	3 983	3 064	3,2
Германия	12 438	3 576	6,3
Италия	5 783	3 346	7,4
Нидерланды	444	1 889	1,6
Испания	1 958	1 305	4,4
Швеция	736	2 630	4,5
Великобритания	2 608	2 214	3,4
Все страны	29 000	2 895	5,0

варьировались от 1305 евро в Испании до 3576 евро в Германии. Доля затрат существенно различалась в разных странах. Очень низкие показатели в Нидерландах могли отражать меньшие затраты или наличие системной ошибки, связанной с особенностями отбора пациентов и/или заниженной оценкой распространенности СД2. При анализе выявленных различий следует учитывать и разницу критериев оценки медицинских затрат.

Стоимость осложнений

Результаты исследования CODE-2 показали, что основным источником затрат является не сам СД или сахароснижающая терапия, а диабетические осложнения. В исследовании выделяли пациентов без осложнений и больных с микроангиопатией, макроангиопатией и микро- и макрососудистыми осложнениями. В этих трех группах относительные затраты были в 1,7, 2,0 и 3,5 раза выше, чем у пациентов без осложнений [707]. Основной причиной роста затрат служила госпитализация. Это понятно, так как больные СД обычно получают амбулаторное лечение, в то время как макрососудистые осложнения, такие как ИМ, являются основанием для немедленной госпитализации. Основной категорией лекарственных средств были сердечно-сосудистые препараты, доля которых в структуре затрат на медикаментозную терапию составляла около 1/3. Затраты на сердечно-сосудистую терапию превышали затраты на инсулин и пероральные сахароснижающие препараты.

Важно подчеркнуть, что исследование CODE-2 по-

зволяет только частично оценить затраты, связанные с СД, так как анализировались только прямые медицинские затраты. Причинами высоких затрат являются также снижение производительности труда, ранний уход на пенсию и преждевременная смертность. В некоторых исследованиях их доля превышала 50% от общих затрат [696,697].

Эффективность затрат на лечение

В нескольких исследованиях изучалась эффективность статинов у больных СД. В исследовании 4S коэффициент эффективности затрат на лечение симвастином в дозе 20-40 мг был ниже порогового уровня, который считают приемлемым [708]. В исследовании HPS эффективность затрат на лечение статином также оказалась приемлемой [709]. По-видимому, применение статинов позволяет удешевить вторичную профилактику, но не оправдано с экономической точки зрения при первичной профилактике.

Другим методом профилактики макрососудистых осложнений является контроль АД. Он изучался в исследовании UKPDS, в котором оценивалась эффективность жесткого контроля АД с помощью бета-блокаторов и ингибиторов АПФ. Затраты на антигипертензивную терапию вполне оправдывали себя [711].

Таким образом, затраты, связанные с СД, составляют значительную долю затрат системы здравоохранения в Европе. Основные затраты связаны с осложнениями СД, поэтому их адекватное лечение имеет ключевое значение.

Литература

(источники литературы NN 1-382 см. РФК 2007;4:91-99)

383. The Hypertension Detection and Follow-up Programme Cooperative Research Group. Mortality findings for stepped-care and referred-care participants in the hypertension detection and follow-up programme, stratified by other risk factors. *Prev Med* 1985; 14: 312-335.
384. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18: 1671-1675.
385. Hansson L, Hedner T, Lund-Johanson P et al. Randomized trial of effects of calcium-antagonists compared with diuretics and (blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Nordic Diltiazem (NORDIL) Study. *Lancet* 2000;356:359-365.
386. Mancia G, Brown M, Castaigne A et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-Amizolide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). *Hypertension*. 2003;41:431-436.
387. Dahlöf B, Sever P, Poulter N et al. The enhanced prevention of cardiovascular events with an amlodipine-based regimen compared with an atenolol-based regimen. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT—BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366: 895-906.
388. Norhammar A, Malmberg K, Rydén L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L; Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:838-844.
389. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164:1457-1463.
390. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey on the characteristic, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J* 2002;23: 1190-1201.
391. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102: 1014-1019.
392. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140-2144.
393. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, Efendic S, Norhammar A, Silveira A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Abnormal glucose tolerance—a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med* 2004;256:288-297.
394. Pyörälä K, Lehto S, De Bacquer D et al. on behalf of the EUROASPIRE I and II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic coronary heart disease patients. Findings from heart disease patients from EUROASPIRE I and II surveys. *Diabetologia* 2004;47: 1257-1265.
395. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons ML, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J, on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J* 2004;25: 1880-1890.
396. Bartnik M. Studies on prevalence, recognition and prognostic implications. Glucose regulation and coronary artery disease. Karolinska Institutet, Stockholm 2005 (ISBN:91-7140-401-5).

397. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000;43: 218–226.
398. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
399. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Nuller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittelman MA. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction. Comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001;24:1422–1427.
400. Timmer JR, van der Horst IC, de Luca G, Ottervanger JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Dambrink JH, Gosselink M, Zijlstra F, van 't Hof AW; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Comparison of myocardial perfusion after successful primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;95:1375–1377.
401. Svensson AM, Abrahamsson P, McGuire DK, Dellborg M. Influence of diabetes on long-term outcome among unselected patients with acute coronary events. *Scand Cardiovasc J* 2004;38:229–234.
402. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ, for the GUSTO-I Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:171–179.
403. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb Study. GUSTO IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000;21:1750–1758.
404. Gitt AK, Schiele R, Wienbergen H, Zeymer U, Schneider S, Gottwik MG, Senges J; MITRA Study. Intensive treatment of coronary artery disease in diabetic patients in clinical practice: results of the MITRA study. *Acta Diabetol* 2003;40(Suppl. 2):S343–S347.
405. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585–591.
406. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, Francis GS, Henis M, O'Connor CM, Diaz R, Belenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALSartan In Acute myocardial infarction (VALIANT) trial. *Circulation* 2004;21:1572–1578.
407. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C et al. on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations. GISSI-Prevenzione mortality chart. *Eur Heart J* 2001;22: 2085–2103.
408. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:816–823.
409. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314:1512–1515.
410. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152–1156.
411. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS et al. on behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998;98: 2227–2234.
412. Mehta SR, Eikelboom JW, Demers C, Maggioni AP, Commerford PJ, Yusuf S. Congestive heart failure complicating non-ST segment elevation acute coronary syndrome: incidence, predictors, and clinical outcomes. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83:98–103.
413. O'Connor MC, Hathaway WR, Bates ER, Leimberger JD, Sigmon KN, Kereiakes DJ, George BS, Samaha JK, Abbottsmith CW, Candela RJ, Topol EJ, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcome of patients in whom congestive heart failure develops after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: development of a predictive model. *Am Heart J* 1997;133: 663–673.
414. Lewis EF, Moye LA, Rouleau JL, Sacks FM, Arnold JM, Warnica JW et al. Predictors of late development of heart failure in stable survivors of myocardial infarction. The CARE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 42: 1446–1453.
415. Valeur N, Clemmensen P, Saunamaki K, Grande P, for the DANAMI-2 Investigators. The prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis: a DANAMI-2 sub-study. *Eur Heart J* 2005;26:119–127.
416. Campbell RWF, Wallentin L, Verheugt FWA, Turpie AGG, Maseri A, Klein W, Cleland JGF, Bode C, Becker R, Anderson J, Bertrand ME, Conti CR. Management strategies for a better outcome in unstable coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1998;21:314–322.
417. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkino DV, Falk E, Fox KAA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FWA, Wijns W; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
418. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, De Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W; Task Force of the ESC. Acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809–1840.
419. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dal-longeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Cats VM, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D et al; Third Joint Task Force of the European and other Societies. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Eur J Cardiovasc Preven Rehab* 2003; 10(Suppl. 1):S1–S78.
420. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;16:716–730. <http://www.staff.ncl.ac.uk/Philip.home/guidelines>.
421. International Diabetes Association 2005—Clinical Guidelines Task Force—Global Guidelines for type 2 Diabetes. <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
422. Fibrinolytic Therapy Trialists (FFT) Collaborative Group. Indication for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343:311–322.
423. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2005;293: 2908–2917.
424. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359:1805–1811.
425. Lagerqvist B, Husted S, Konrny F, Näslund U, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L and the FRISC-II Investigators. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *JACC* 2002;40:1902–1914.
426. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999;318: 1730–1737.
427. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson Å, Rydén L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large scale studies. *Eur Heart J* 1989; 10: 423–428.
428. Kjekshus J, Gilpin E, Blackey AR, Henning H, Ross J. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43–50.
429. Jonas M, Reichel-Reiss H, Boyko V, Shotan A et al. for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1273–1277.
430. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997; 34:248–253.
431. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489–497.
432. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are b-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848–853.
433. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C; Task Force on Beta-Blockers of the ESC. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25: 1341–1362.
434. Gheorghiade M, Goldstein S. b-blockers in the post-myocardial infarction patient. *Circulation* 2002;106:394–398.
435. Held PYS, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989;299: 1187–1192.
436. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–85.
437. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al, The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. The effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494–502.
438. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625–628.
439. Patrono CP, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbonnier B, Fitzgerald D et al. Expert consensus document on the use of antiplatelet agents. *Eur Heart J* 2004;25:166–181.
440. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2106–2110.

441. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96: 4239–4245.
442. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782–788.
443. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML; EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PER-SUADE substudy. *Eur Heart J* 2005; 26:1369–1378.
444. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orladini A, Pogue J, Liu L; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. The CREATE-ECLA trial group investigators. *JAMA* 2005;293: 437–446.
445. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345: 1359–1367.
446. Wallner S, Watzinger N, Lindschinger M et al. Effects of intensified life style modification on the need for further revascularization after coronary angioplasty. *Eur J Clin Invest* 1999;29:372–379.
447. Favoloro RG, Effler DB, Groves LK, Sones FM, Fergusson DJ. Myocardial revascularization by internal mammary artery implant procedures. Clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54: 359–370.
448. Sheldon WC, Favoloro RG, Sones FM, Effler DB. Reconstructive coronary artery surgery. Venous autograft technique. *JAMA* 1970;213: 78–82.
449. Gruentzig A, Hirzel H, Goebel N et al. Percutaneous transluminal dilatation of chronic coronary stenoses. First experiences. *Schweiz Med Wochenschr* 1978;108: 1721–1723.
450. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. *Circulation* 1997;96:2551–2556.
451. Carson JL, Scholz PM, Chen AY, Peterson ED, Gold J, Schneider SH. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418–423.
452. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045–1052.
453. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979–989.
454. Van Belle E, Ketelers R, Bauters C et al. Patency of percutaneous transluminal coronary angioplasty sites at 6-month angiographic follow-up: a key determinant of survival in diabetics after coronary balloon angioplasty. *Circulation* 2001;103:1218–1224.
455. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818–1825.
456. Laskey WK, Selzer F, Vlachos HA et al., for the Dynamic Registry. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with and without diabetes mellitus undergoing percutaneous catheter intervention (from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2002;90:1062–1067.
457. Mehran R, Dangas GD, Kobayashi Y et al. Short- and long-term results after multivessel stenting in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1348–1354.
458. The BARI Investigators. Seven-year outcome in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI) by treatment and diabetic status. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1122–1129.
459. The BARI Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761–1769.
460. Detre KM, Guo P, Holubkov R et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomized and observational components of the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633–640.
461. Mathew V, Frye RL, Lennon R, Barsness GW, Holmes DR. Comparison of survival after successful percutaneous coronary intervention of patients with diabetes mellitus receiving insulin versus those receiving only diet and/or oral hypoglycaemic agents. *Am J Cardiol* 2004;93:399–403.
462. Ong ATL, Aoki J, van Mieghem CAG et al. Comparison of short- (one month) and long- (twelve months) term outcomes of sirolimus- versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol* 2005;96:358–362.
463. Kouchoukos NT, Wareing TH, Murphy SF, Pelate C, Marshall WG. Risks of bilateral internal mammary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1990;49:210–217.
464. Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery: risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995;92:2245–2251.
465. Magee MJ, Dewey TM, Acuff T et al. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;72: 776–781.
466. Bucerius J, Gummert JF, Walther T et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51: 11–16.
467. Tang GH, Maganti M, Weisel RD, Borger MA. Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 16:62–69.
468. Elezi S, Katrati A, Pache J et al. Diabetes and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1866–1873.
469. Marso SP, Giorgi LV, Johnson WL et al. Diabetes mellitus is associated with a shift in the temporal risk profile of in-hospital death after percutaneous coronary intervention: an analysis of 25,223 patients over 20 years. *Am Heart J* 2003;145:270–277.
470. The Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996;335: 217–225 [Erratum in: *N Engl J Med* 1997;336:147].
471. Kurbaan AS, Bowker TJ, Ilsley CD, Sigwart U, Rickards AF, the CABRI Investigators. Difference in the mortality of the CABRI diabetic and nondiabetic populations and its relation to coronary artery disease and the revascularization mode. *Am J Cardiol* 2001;87:947–950.
472. Zhao XQ, Brown BG, Stewart DK et al. Effectiveness of revascularization in the Emory angioplasty versus surgery trial. A randomized comparison of coronary angioplasty with bypass surgery. *Circulation* 1996; 93:1954–1962.
473. Henderson RA, Pocock SJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Sculpher MJ, Buxton MJ, Hampton JR. Long-term results of RITA-1 trial: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. Randomized intervention treatment of angina. *Lancet* 1998;352: 1419–1425.
474. Abizaid A, Costa MA, Centemero M et al., the ARTS Investigators. Clinical and economic impact of diabetes mellitus on percutaneous and surgical treatment of multivessel coronary disease patients. Insights from the Arterial Revascularization Therapy Study. *Circulation* 2001;104:533–538.
475. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J et al., for the ERACI II Investigators. Argentine randomized study: coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple-vessel disease (ERACI II): 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:51–58.
476. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery Trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:965–970.
477. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD et al., Investigators of the Department of Veterans Affairs Cooperative Study No.385, the Angina With Extremely Serious Operative Mortality Evaluation (AWESOME). Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1555–1566.
478. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients! *J Am Coll Cardiol* 1998;31:20–22.
479. Niles NW, McGrath PD, Malenka D et al., Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Survival of patients with diabetes and multivessel coronary artery disease after surgical or percutaneous coronary revascularization: results of a large regional prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1008–1015.
480. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ et al., DIABETES Investigators. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175–2183.
481. Finn AV, Palacios IF, Katrati A, Gold HK. Drug-eluting stents for diabetes mellitus. A rush to judgment? *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 479–483.
482. Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, Wolski KE, Ellis SG, Topol EJ. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922–928.
483. Scheen AJ, Warzee F, Legrand VMG. Drug-eluting stents: a meta-analysis in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:2167–2168.
484. Eefting F, Nathoe H, van Dijk D et al. Randomized comparison between stenting and off-pump bypass surgery in patients referred for angioplasty. *Circulation* 2003;108:2870–2876.
485. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174–2183.
486. Gersh BJ, Frye RL. Methods of coronary revascularization—things may not be as they seem. *N Engl J Med* 2005;352:2235–2237.
487. Marso SP, Ellis SG, Tuzcu EM et al. The importance of proteinuria as a determinant of mortality following percutaneous coronary revascularisation in diabetics. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1269–1277.

488. Schwartz L, Kip KE, Frye RL, Alderman EL, Schaff HV, Detre KM. Coronary bypass graft patency in patients with diabetes in the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *Circulation* 2002;106:2652–2658.
489. Marso SP. Optimizing the diabetic formulary: beyond aspirin and insulin. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:652–661.
490. Breeman A, Hordijk M, Lenzen M et al. Treatment decisions in stable coronary artery disease in a broad range of European practices. Insights from the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *J Thor Cardiovasc Surg* 2006;132:1001–1009.
491. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al., American College of Cardiology; American Heart Association task force on practice guidelines. Committee on the management of patients with chronic stable angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation* 2003;107:149–158.
492. van Bergen PF, Deckers JW, Jonker JJ, van Domburg RT, Azar AJ, Hofman A. Efficacy of long-term anticoagulant treatment in subgroups of patients after myocardial infarction. *Br Heart J* 1995;74: 117–121.
493. Quinn MJ, Moliterno DJ. Diabetes and percutaneous intervention: the sweet smell of success? *Am Heart J* 2003;145:203–205.
494. Roffi M, Topol EJ. Percutaneous intervention in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004;25:190–198.
495. Angeja BG, de Lemos J, Murphy SA et al., TIMI Study Group. Impact of diabetes mellitus on epicardial and microvascular flow after fibrinolytic therapy. *Am Heart J* 2002;144:649–656.
496. O'Neill WW, de Boer MJ, Gibbons RJ et al. Lessons from the pooled outcome of the PAMI, Zwolle and Mayo clinic randomized trials of primary angioplasty versus thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *J Invasive Cardiol* 1998;10:4–10.
497. Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ, PCAT Collaborators. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145:47–57.
498. Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413–1419.
499. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946–953.
500. Van Belle E, Abolmaali K, Bauters C, McFadden EP, Lablanche J-M, Bertrand ME. Restenosis, late vessel occlusion and left ventricular function six months after balloon angioplasty in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:476–485.
501. Malmberg K, Rydén L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988;9:259–264.
502. Hsu LF, Mak KH, Lau KW et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart* 2002;88:260–265.
503. Thomas K, Ottervanger JP, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Zijlstra F. Primary angioplasty compared with thrombolysis in acute myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22:647–649.
504. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Comparison of two treatments for multivessel coronary artery disease in individuals with diabetes (FREEDOM). <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00086450>.
505. Kapur A, Malik IS, Bagger JP et al. The Coronary Artery Revascularisation in Diabetes (CARDia) trial: background, aims, and design. *Am Heart J* 2005;149:13–19.
506. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Levy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Pierard L, Remme WJ; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115–1149.
507. von Bibra, Thrainsdottir IS, Hansen A, Dounis V, Malmberg K, Rydén L. Tissue Doppler imaging for the detection and quantification of myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2:24–30.
508. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P et al. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2081–2087.
509. Zannad F, Briancon S, Juilliere Y et al., the EPICAL Investigators. Incidence, clinical and etiologic features, and outcomes of advanced chronic heart failure: the EPICAL study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:734–742.
510. Kristiansson K, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Glucose tolerance and blood pressure in a population-based cohort study of males and females: the Reykjavik Study. *J Hypertens* 1995;13: 581–586.
511. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1971;285:1441–1446.
512. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879–1884.
513. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women. NHANES I Epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161: 996–1002.
514. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, Lappas G. Heart failure in the general population of men—morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001;249:253–261.
515. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447–455.
516. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population based Reykjavik Study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616.
517. Johansson S, Wallander MA, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidence of newly diagnosed heart failure in UK general practice. *Eur J Heart Fail* 2001;3:225–231.
518. Remes J, Reunanen A, Aromaa A, Pyörala K. Incidence of heart failure in eastern Finland: a population-based surveillance study. *Eur Heart J* 1992;13:588–593.
519. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
520. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F et al. on behalf of the Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabetes Med* 1997;23:213–218.
521. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318–1327.
522. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E et al. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:656–662.
523. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Gudnason V, Rydén L. Glucose abnormalities and heart failure predict poor prognosis in the population based Reykjavik Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:465–471.
524. Solang L, Malmberg K, Rydén L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:789–795.
525. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821–828.
526. Konstam MA, Rousseau MF, Kronenberg MW, Udelson JE, Melin J, Stewart D et al. Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure. SOLVD Investigators. *Circulation* 1992;86:431–438.
527. Konstam MA, Patten RD, Thomas I, Ramahi T, La Bresh K, Goldman S et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000;139:1081–1087.
528. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
529. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ et al. on behalf of the ELITE II Investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE-II. *Lancet* 2000;355:1582–1587.
530. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
531. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG et al. Efficacy and safety of highdose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967–1978.
532. Pfeffer M, Braunwald E, Moyé et al. on behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
533. Moyé LA, Pfeffer MA, Wun CC et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. Survival and ventricular enlargement study. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl. B):2–8.
534. Herings RMC, deBoer A, Stricker BHC, Leufkens HGM, Porsius A. Hypoglycaemia associated with the use of inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1996;345:1195–1198.
535. Morris AD, Boyle DIR, McMahon AD et al. ACE inhibitor use is associated with hospitalization for severe hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1363–1379.
536. Dickstein K, Kjekshus J; the OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Lancet* 2002;360:752–760.

537. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349: 1893–1906.
538. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative Trial. *Lancet* 2003;362: 772–776.
539. Opie LH, Thomas M. Propranolol and experimental myocardial infarction: substrate effects. *Postgrad Med J* 1976;52(Suppl. 4):124–133. 540. Dávila-Román VG, Vedala G, Herrero P, de las Fuentes L, Rogers JG, Kelly DP et al. Altered myocardial fatty acid and glucose metabolism in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:271–277.
541. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353: 9–13.
542. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J et al. for the MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283: 1295–1302.
543. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J; MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159–167.
544. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacs P et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
545. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M et al. for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
546. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57: 601–609.
547. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effects of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341: 709–717.
548. Parsonage WA, Hetmanski D, Cowley AJ. Beneficial haemodynamic effects of insulin in chronic heart failure. *Heart* 2001;85:508–513.
549. McNulty PH, Pfau S, Deckelbaum LI. Effect of plasma insulin level on myocardial blood flow and its mechanism of action. *Am J Cardiol* 2000;85: 161–165.
550. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149: 168–174.
551. Khoury VK, Haluska B, Prins J, Marwick TH. Effects of glucose – insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart* 2003; 89: 61–65.
552. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2004. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl. 1):S5–S19.
553. Schmidt-Schweda S, Holubarsch C. First clinical trial with etomoxir in patients with chronic congestive heart failure. *Clin Sci* 2000;99: 27–35.
554. Fragasso G, Piatti PM, Monti L, Palloschi A, Setola E, Puccetti P et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003;146:E18.
555. Thrainsdottir IS, von Bibra H, Malmberg K, Rydén L. Effects of trimetazidine on left ventricular function in patients with type 2 diabetes and heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44: 101–108.
556. Lewis JF, DaCosta M, Wargowich T, Stacpoole P. Effects of dichloroacetate in patients with congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1998;21: 888–889.
557. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983–988.
558. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Atrial Fibrillation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (Atrial Fibrillation) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
559. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Silent myocardial ischemia/Silent myocardial ischemia/VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74:236–241.
560. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96: 2455–2461.
561. Levy S, Maarek M, Coumel P et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99: 3028–3035.
562. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
563. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271: 840–844.
564. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1:526–529.
565. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154: 1449–1457.
566. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1987;147: 1561–1564.
567. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly subjects. *Stroke* 1994;25:1157–1164.
568. Davis TME, Millns H, Stratton IM, Holman RR, Turner RC, for the UK Prospective Diabetes Study Group. Risk factors for stroke in type 2 diabetes mellitus. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). *Arch Intern Med* 1999;159:1097–1103.
569. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen ATRIAL FIBRILLATION/ASA Study. *Lancet* 1989; 1:175–179.
570. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C, for the CATHAL FIBRILLATION Study Coinvestigators. Canadian Atrial fibrillation Anticoagulation (CATHAL FIBRILLATION) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 349–355.
571. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323: 1505–1511.
572. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke* 1999; 30:1223–1229.
573. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D, for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406–1412.
574. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation. 1. Clinical features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992;116:1–5.
575. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R, Halperin JL, for the Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation: I. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (the Stroke Prevention in Atrial fibrillation [SPAF] FIBRILLATION-III Study). *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12: 1080–1087.
576. Illien S, Maroto-Jarvinen S, von der Recke G, Hammerstingl C, Schmidt H, Kuntz-Hehr S, Luderitz B, Omran H. Atrial fibrillation: relation between clinical risk factors and transoesophageal echocardiographic risk factors for thromboembolism. *Heart* 2003;89: 165–168.
577. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
578. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:1945–2065.
579. SPATIAL FIBRILLATION Investigators. The Stroke Prevention in Atrial fibrillation III Study: rationale, design and patient features. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1997;5:341–353.
580. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of atrial fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–2870.
581. Wang TJ, Massaro JM, Levy D et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290: 1049–1056.
582. Gage BF, van Walraven C, Pearce L, Hart RG, Koudstaal PJ, Boode BSP, Petersen P. Selecting patients with atrial fibrillation for anticoagulation. Stroke risk stratification in patients taking aspirin. *Circulation* 2004;110:2287–2292.
583. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, Halperin JL, Kay GN, Klein WW, Levy S, McNamara RL, Prystowsky EN, Wann LS, Wyse DG. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006;27: 1979–2030.
584. Singer DE, Albers GW, Dalen JA, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:429–456.
585. Priori SG, Altiot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22: 1374–1450.

586. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–212.
587. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107: 2096–2101.
588. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Abbott RD, Chiu D, Yano K. Related articles. Sudden death, impaired glucose tolerance, and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91: 2591–2595.
589. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;354:1968–1969.
590. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2142–2147.
591. Cosentino F, Egidy Assenza G. Diabetes and inflammation. *Herz* 2004; 29:749–759.
592. O'Brien IA, Mc Fadden JP, Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79: 495–502.
593. Forsen A, Kangro M, Sterner G, Norrgren K, Thorsson O, Wollmer P, Sundkvist G. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med* 2004;21: 852–858.
594. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:175–181.
595. Rozanski GJ, Xu Z. A metabolic mechanism for cardiac K⁺ channel remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:132–137.
596. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95–108.
597. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, Bertelsmann FW, Kostense PJ, Stehouwer CD, Heine RJ, Nijpels G, Heethaar RM, Bouter LM. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2000;43:561–570.
598. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:182–185.
599. Navarro X, Kennedy WR, Lowenson RB et al. Influence of pancreas transplantation on cardiorespiratory reflexes, nerve conduction and mortality in diabetes mellitus. *Diabetes* 1990;39:802–806.
600. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Wilson PF, Tsuji H, Lloyd-Jones DM, Levy D. Association of hyperglycaemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000; 86:309–312.
601. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, Prineas RJ, Evans GW, Rosamond WD, Heiss G. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2005;28:668–674.
602. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, Kottke TE, Callahan MJ, O'Brien PC, Low PA, Dyck PJ. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:240–245.
603. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287: 2570–2581.
604. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D et al. Peripheral arterial disease in the elderly: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 185–192.
605. Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472–1479.
606. Jude EB, Oyibo SO, Chalmers N et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome. *Diabetes Care* 2001;24:1433–1437.
607. Mozes G, Keresztury G, Kadar A, Magyar J, Sipos B, Dzsini S, Gloviczki P. Atherosclerosis in amputated legs of patients with and without diabetes mellitus. *Int Angiol* 1998;17:282–286.
608. Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, Rose FA, Bennett PH. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes. *Diabetologia* 1988;31:16–23.
609. Dormandy JA, Rutherford RB; TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC), Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000;31:S1–S296.
610. Cavanagh PR, Lipsky BA, Bradbury AW, Botek G. Treatment for diabetic foot ulcers. *Lancet* 2005;366:1725–1735.
611. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608–1621.
612. Hess H, Miettinen A, Deichsel G. Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double blind arteriographic controlled trial. *Lancet* 1985;1:416–419.
613. Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339.
614. Kalani M, Apelqvist J, Blomback M et al. Effect of dalteparin on healing of chronic foot ulcers in diabetic patients with peripheral arterial occlusive disease: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2003;26:2575–2580.
615. Loosemore T, Chalmers T, Dormandy J. A meta-analysis of randomized placebo control trials in Fontaine stages III and IV peripheral occlusive arterial disease. *Int Angiol* 1994;13:133–142.
616. Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061–1068.
617. Mankovsky BN, Ziegler D. Stroke in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:268–287.
618. Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;22:1077–1083.
619. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M, Roehmboldt ME, Palumbo PJ, Whisnant JP, Elveback LP. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996;27:2033–2039.
620. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996;27: 1316–1318.
621. Transient ischemic attack and stroke in a community-based diabetic cohort. *Mayo Clin Proc* 1983;58:56–58.
622. Laing SP, Swerdlow AJ, Carpenter LM, Slater SD, Burden AC, Botha JL, Morris AD, Waugh NR, Gatling W, Gale EA, Patterson CC, Qiao, Z, Keen, H. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. *Stroke* 2003;34: 418–421.
623. Johnston CS, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003;28:280–285.
624. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033–1041.
625. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes (Technical review). *Diabetes Care* 1997;20:1767–1771.
626. Sivenius J, Laakso M, Piekkari Sr, Smets P, Lowenthal A. European stroke prevention study: effectiveness of antiplatelet therapy in diabetic patients in secondary prevention of stroke. *Stroke* 1992;23:851–854.
627. Diener F, Coccheri S, Libretti A et al. European stroke prevention study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
628. Diener F, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364: 331–337.
629. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–1717.
630. Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:929–935.
631. Imray CH, Tiivasa CA. Are some strokes preventable? The potential role of transcranial doppler in transient ischaemic attacks of carotid origin. *Lancet Neurol* 2005;4:580–586.
632. Goldstein LB, Adams R, Becker K et al. Primary prevention of ischemic stroke. A statement for health care professionals from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke* 2001;32:280–293.
633. Tu JV, Wang H, Bowyer B, Green L, Fang J, Kucey D. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy. Observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 2003;34: 2568–2573.
634. Goodney PP, Schermerhorn ML, Powell RJ. Current status of carotid artery stenting. *J Vasc Surg* 2006;43:406–411.
635. Wardlaw JM, delZoppo GJ, Yamaguchi T. Thrombolysis in acute ischemic stroke (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford Update Software 2002.
636. Sulter G, Elting JW, Langedijk M et al. Admitting acute ischemic stroke patients to a stroke care monitoring unit versus a conventional stroke unit: a randomized pilot study. *Stroke* 2003;34:101–104.
637. European Stroke Initiative Executive and Writing Committee. The European stroke initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;314:1303–1306.
638. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;21:69–78.
639. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107–124.
640. Hill M, McCallum R. Altered transcriptional regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following endotoxin treatment. *J Clin Invest* 1991;88:811–816.
641. Khani S, Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond.)* 2001;101: 739–747.
642. Watt MJ, Howlett KF, Febbraio MA et al. Adrenalin increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001;534:269–278.
643. Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ et al. Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. *Metabolism* 1990;39: 738–743.
644. Sakurai Y, Zhang XJ, Wolfe RR. TNF directly stimulates glucose uptake and leucine oxidation and inhibits FFA flux in conscious dogs. *Am J Physiol* 1996;270:E864–E872.

645. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology* 1992;130:43–52.
646. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355: 773–778.
647. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:351–358.
648. Suematsu Y, Sato H, Ohtsuka T et al. Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart Vessels* 2000;15:214–220.
649. Krinsley JS. Association between hyperglycaemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471–1478.
650. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycaemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;146:30–34.
651. Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426–2432.
652. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycaemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335–342.
653. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham M et al. The impact of hyperglycaemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58: 47–50.
654. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycaemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003;55:33–38.
655. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD et al. Relationship of early hyperglycaemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56: 1058–1062.
656. Gore DC, Chinkes D, Heggers J et al. Association of hyperglycaemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001;51: 540–544.
657. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ, Van den Berghe G. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care, and quality-of-life. *Eur Heart J* 2006;27:2716–2724.
658. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348–1353.
659. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449–461.
660. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79: 992–1000.
661. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycaemic control. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl. 2):46–52.
662. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycaemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;10 (Suppl. 2):21–33.
663. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycaemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycaemia. *Anesth Analg* 1999;89: 1091–1095.
664. Carvalho G, Moore A, Qizilbash B et al. Maintenance of normoglycaemia during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004;99:319–324.
665. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycaemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359–366.
666. Finney SJ, Zekveld C, Elia A et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041–2047.
667. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994;8:43–53.
668. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187–1195.
669. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D et al. Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protects hepatocytic mitochondrial ultrastructure and function. *Lancet* 2005;365:53–59.
670. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115: 2277–2286.
671. Weekers F, Giuletti A-P, Michalaki M et al. Endocrine and immune effects of stress hyperglycaemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003;144:5329–5338.
672. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycaemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:219–226.
673. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ et al. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients, as indicated by circulating mannose-binding lectin and C-reactive protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1082–1088.
674. Das UN. Insulin: an endogenous cardioprotector. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:375–383.
675. Jonassen A, Aasum E, Riemersma R et al. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:615–623.
676. Gao F, Gao E, Yue T et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischaemia-reperfusion: the role of PI3-kinase, Akt and eNOS phosphorylation. *Circulation* 2002;105: 1497–1502.
677. Jonassen A, Sack M, Mjos O, Yellon D. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signalling. *Circ Res* 2001;89: 1191–1198.
678. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F, Doenst T. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1650–1657.
679. Pagano E, Brunetti M, Tediosi F et al. Costs of diabetes. A methodological analysis of the literature. *Pharmacoeconomics* 1999;15: 583–595.
680. Songer TJ. The economic costs of NIDDM. *Diabetes Metab Rev* 1992;8: 389–404.
681. American Diabetes Association. Direct and indirect costs of diabetes in the United States in 1987. Alexandria, VA: ADA; 1987.
682. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1994;17: 616–623.
683. American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1998;21: 296–309.
684. Hogan P, Dall T, Nikolov P. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917–932.
685. Huse DM, Oster G, Killen AR et al. The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1989;262:2708–2713.
686. Kegerl MC, Lengerich EJ, Norman M et al. The burden of diabetes in North Carolina. *N C Med J* 1995;56:141–144.
687. Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:809A–809F.
688. Warner DC, McCandless RR, De Nino LA et al. Costs of diabetes in Texas, 1992. *Diabetes Care* 1996;19:1416–1419.
689. Barcelo A, Aedo C, Rajpathak S et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;81: 19–27.
690. Chale SS, Swai AB, Mujinja PG et al. Must diabetes be a fatal disease in Africa? Study of costs of treatment. *BMJ* 1992;304:1215–1218.
691. Dawson KG, Gomes D, Gerstein H et al. The economic cost of diabetes in Canada, 1998. *Diabetes Care* 2002;25:1303–1307.
692. Lin T, Chou P, Lai MS et al. Direct costs-of-illness of patients with diabetes mellitus in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54(Suppl. 1):S43–S46.
693. McKendry JB. Direct costs of diabetes care: a survey in Ottawa, Ontario 1986. *Can J Public Health* 1989;80:124–128.
694. Phillips M, Salmeron J. Diabetes in Mexico—a serious and growing problem. *World Health Stat Q* 1992;45:338–346.
695. Gerard K, Donaldson C, Maynard AK. The cost of diabetes. *Diabet Med* 1989;6:164–170.
696. Gray A, Fenn P, McGuire A. The cost of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in England and Wales. *Diabet Med* 1995;12: 1068–1076.
697. Henriksson F, Jonsson B. Diabetes: the cost of illness in Sweden. *J Intern Med* 1998;244:461–468.
698. Henriksson F, Agardh CD, Berne C et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes in Sweden. *J Intern Med* 2000;248: 387–396.
699. Jonsson B. Diabetes—the cost of illness and the cost of control. An estimate for Sweden 1978. *Acta Med Scand Suppl* 1983;671: 19–27.
700. Kangas T, Aro S, Koivisto VA et al. Structure and costs of health care of diabetic patients in Finland. *Diabetes Care* 1996;19:494–497.
701. Lucioni C, Garancini MP, Massi-Benedetti M et al. The costs of type 2 diabetes mellitus in Italy: a CODE-2 sub-study. *Treat Endocrinol* 2003;2:121–133.
702. Oliva J, Lobo F, Molina B et al. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care* 2004;27:2616–2621.
703. Spri, Diabetesvärden i vågskålen. Yngre och medelålders diabetiker rapporterar om va'rldutnyttjande, ekonomi och kvalitet. Spri rapport 451. ISSN 0586–1691. 1997, Spri: Stockholm.
704. Triomphe A, Flori YA, Costagliola D et al. The cost of diabetes in France. *Health Policy* 1988;9:39–48.
705. Jonsson B. Health economic aspects of diabetes. *Endocrinol Metab* 1997;4(Suppl. B):135–137.
706. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002;45:S5–S12.
707. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45: S13–S17.
708. Jonsson B, Cook JR, Pedersen TR. The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: results from the 4S trial. *Diabetologia* 1999;42:1293–1301.
709. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J et al. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomized trial in 20,536 individuals. *Lancet* 2005; 365:1779–1785.
710. Clarke PM, Gray AM, Briggs A et al. Cost-utility analyses of intensive blood glucose and tight blood pressure control in type 2 diabetes (UKPDS 72). *Diabetologia* 2005;48:868–877.
711. Casciano J, Doyle J, Casciano R et al. The cost-effectiveness of doxazosin for the treatment of hypertension in type II diabetic patients in the UK and Italy. *Int J Clin Pract* 2001;55:84–92.

Комментарии к «Рекомендациям по лечению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний»

М.В. Шестакова

Институт диабета Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий

Сахарный диабет 2-го типа (СД 2) в настоящее время приобрел масштабы глобальной междисциплинарной медико-социальной проблемы, объединяющей специалистов разных медицинских направлений: эндокринологов-диабетологов, кардиологов, нефрологов, неврологов, офтальмологов, гастроэнтерологов и терапевтов. Это объясняется тем, что СД 2 является системным заболеванием, поражающим микро- и макрососудистое русло органов и тканей и, следовательно, приводящим к патологии этих систем, в первую очередь – к патологии сердечно-сосудистой системы. Установлено, что даже неосложненный СД 2 сопряжен с таким же риском сердечно-сосудистой патологии, как и перенесенный инфаркт миокарда у лиц без СД. Более того, почти в 50% случаев ИБС выявляется СД 2 или преддиабет (нарушенная толерантность к глюкозе и/или гипергликемия натощак).

Столь тесная связь между СД 2, преддиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями привела к необходимости объединить усилия Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) и Европейского общества кардиологов (ESC) в создании единых рекомендаций по раннему выявлению, профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с нарушениями углеводного обмена.

Раннее выявление риска СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний

Чрезвычайно важно, что данные рекомендации ориентированы на врача любой медицинской специальности, который встречается с больными с метаболическим синдромом, преддиабетом или СД 2. Поэтому в указанных рекомендациях сделан особый акцент на раннее выявление лиц, имеющих высокий риск СД 2 или сердечно-сосудистых заболеваний. Для характеристики риска СД 2 в рекомендации внесен тест-опросник, предложенный экспертами общества эндокринологов Финляндии (FINDRISK), оценивающий возможность заболеть СД 2 в течение 10 лет. Тест содержит простые параметры, не требующие специального медицинского оборудования для их определения (возраст, индекс массы тела, окружность талии, физическая активность, прием антигипертензивных препаратов, указания на перенесенный гестационный диабет и на наследственную предрасположенность к диабету). Ответы оце-

ниваются в баллах. При высоком и очень высоком риске СД 2 рекомендуется проведение перорального теста толерантности к глюкозе (ПТТГ). При этом подчеркивается, что уровень постпрандиальной гликемии (через 2 ч. после нагрузки глюкозой) является более информативным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии, чем гликемия натощак (рекомендация класса I уровня А). Важно отметить, что постпрандиальная гипергликемия даже при отсутствии СД 2 является самостоятельным фактором риска.

Принципиально новым является предложение проводить ПТТГ всем больным с установленной ИБС и ранее не диагностированным диабетом (рекомендация класса I уровня В).

Для предупреждения развития СД 2 у лиц с высоким риском, а также профилактики сердечно-сосудистых заболеваний рекомендуется изменение образа жизни, т.е. активизация режима физических нагрузок и ограничение в приеме высококалорийной пищи. Приводятся убедительные данные международных исследований DPS, DPP, Malmö, Da Qing о том, что изменение образа жизни у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе в течение 3 - 6 лет наблюдения снизило относительный риск СД 2 на 46–63%. В качестве комментария хотелось бы отметить, что, как правило, даже самые мотивированные пациенты, ориентированные на здоровый образ жизни, не способны следовать ему постоянно. Данные же этих международных испытаний указывают на то, что после «выхода» пациентов из исследования их вес постепенно нарастает и уже через 2 г. превышает исходный, что вновь увеличивает риск СД 2. Здоровый образ жизни – это тоже «лекарство», которое необходимо «принимать» постоянно, иначе риск СД 2 и сердечно-сосудистой патологии вновь возвращается, поскольку не устранена основная причина развития этих заболеваний – инсулинорезистентность. Если изменение образа жизни не приводит к желаемому метаболическому контролю у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, то рекомендуется применение препаратов, снижающих постпрандиальную гипергликемию (акарбоза) или устраняющих инсулинорезистентность тканей (метформин или розиглитазон); это нашло подтверждение в рандомизированных клинических исследованиях STOP-NIDDM, DPP, DREAM.

Профилактика СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний

В данном документе рассматриваются возможности профилактики сердечно-сосудистых осложнений при СД путем воздействия на ведущие факторы риска – гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию.

Самым высоким уровнем доказанности (класс I уровень A) обладают следующие положения:

- структурированное обучение пациентов улучшает метаболический контроль и контроль уровня АД;
- нефармакологическое вмешательство (изменение образа жизни) улучшает метаболический контроль;
- самоконтроль гликемии улучшает компенсацию диабета;
- достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) 6,5% снижает частоту микро- и макрососудистых осложнений диабета;
- интенсивная инсулинотерапия при СД 1 снижает инвалидизацию и смертность больных.

Широко обсуждаемая в настоящее время концепция раннего начала инсулинотерапии у больных СД 2 с целью достижения оптимального контроля гликемии и предупреждения прогрессирования осложнений подтверждена лишь в небольших ретроспективных исследованиях и принята только на уровне консенсуса специалистов-экспертов (класс IIb, уровень C). Результаты широкомасштабных рандомизированных клинических исследований по инсулинотерапии у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе с целью профилактики СД 2 и сердечно-сосудистых осложнений (исследование ORIGIN) планируется получить к 2008-2009 г.

В разделе «Контроль дислипидемии» к рекомендациям, не вызывающим сомнений (класс I уровень A или B), отнесены следующие:

- высокий уровень ХС ЛПНП и низкий уровень ХС ЛПВП являются важными факторами риска ИБС у лиц с СД;
- статины являются препаратами первого ряда выбора при высоком уровне ХС ЛНП у больных СД;
- если у больного СД установлен диагноз ИБС, то терапию статинами необходимо начинать вне зависимости от исходного уровня ХС ЛПНП до достижения целевых значений $< 1.8 - 2.0$ ммоль/л (70-77 мг%).

Дана также очень важная в целом (и для России в частности) рекомендация, что терапию статинами у больных СД 2 необходимо начинать даже без установленной ИБС, если уровень ХС ЛПНП $> 3,5$ ммоль/л (135 мг%). Терапию фибратами, никотиновой кислотой или эзетимибом рекомендуется присоединить тогда, когда лечение статинами в достаточных дозах не приводит к достижению целевого уровня триглицеридов < 2 ммоль/л (177 мг%).

Нередко у практикующих врачей сохраняется наде-

жда на то, что при адекватной сахароснижающей терапии у больных СД липидный обмен нормализуется без добавления статинов. Это мнение ошибочно. Безусловно, углеводный и липидный обмен тесно взаимосвязаны, и выраженная гипергликемия провоцирует развитие и/или поддерживает дислипидемию. Однако нормализация углеводного обмена требует времени и не приводит к адекватной коррекции атерогенной дислипидемии. В результате, больной постоянно находится в условиях высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Медикаментозная коррекция дислипидемии необходима пациентам с СД вне зависимости от состояния компенсации углеводного обмена.

В раздел «Контроль артериального давления» внесены рекомендации, имеющие только самый высокий уровень доказанности (класс I уровень A или B):

- целевой уровень АД для больных СД составляет $< 130/80$ мм рт.ст.;
- сердечно-сосудистый риск у больных СД и артериальной гипертензией повышен и может быть снижен с помощью эффективной антигипертензивной терапии;
- как правило, больные СД нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии для достижения целевых значений АД;
- препаратами первого ряда выбора для контроля АД у больных СД являются блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС);
- скрининг на микроальбуминурию и контроль АД с помощью блокаторов РАС (ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II) снижает частоту развития микро- и макрососудистых осложнений как при СД 1, так и при СД 2.

В Европейских рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (АГ) 2003 г. антигипертензивная терапия больных СД 1 и 2 рассматривалась отдельно. Больным СД 1 в качестве препаратов первого ряда выбора рекомендовались ингибиторы АПФ, а больным СД 2 – блокаторы рецепторов ангиотензина II. В настоящее время (что нашло отражение в рекомендациях ESC-EASD 2007) накоплено достаточно данных, подтверждающих, что обе группы препаратов, блокирующих высокую активность тканевой РАС, имеют неоспоримые преимущества перед другими классами препаратов как кардио- и нефропротекторы у всех больных СД с АГ вне зависимости от типа СД.

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД

В разделах, касающихся лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД, отдельно представлены рекомендации по тактике ведения больных с ИБС, сердечной недостаточностью, аритмиями и фибрилляцией предсердий, инсультом в период острой недостаточности кровообращения, а также при проведении ре-

васкуляризации.

Вновь обращается внимание на особенности течения ИБС при СД, которая может иметь «немой» (без болевой) характер вследствие наличия диабетической автономной нейропатии. В связи с этим, в алгоритм обследования каждого больного с СД без ранее установленной ИБС внесены такие обязательные методы обследования, как эхокардиография и нагрузочные тесты. В рекомендациях подчеркивается, что СД не должен служить противопоказанием к коронарной ангиографии и реваскуляризации коронарных сосудов, если это необходимо, поскольку данные доказательной медицины свидетельствуют о равной эффективности этих методов лечения у больных с СД и без него.

При остром коронарном синдроме у больных СД, как и у пациентов без СД, необходимо назначение бета-блокаторов, аспирина, ингибиторов рецепторов АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов (клопидогрел). Обращается особое внимание на то, что в остром периоде необходимо обеспечить нормогликемию как можно скорее. Для достижения этой цели нужно немедленно начать инсулинотерапию. В то же время указывается еще и на то, что если больной поступил в состоянии компенсации углеводного обмена на фоне ранее применявшихся пероральных сахароснижающих средств, то эту терапию можно продолжать.

Для предупреждения сердечно-сосудистых событий больным СД и ИБС показана терапия ингибиторами АПФ (рекомендация класса I уровня А).

Для профилактики инсультов у больных СД важен, в первую очередь, жесткий контроль уровня АД. Взаимосвязь между риском инсульта и уровнем гипергликемии на настоящий момент менее очевидна, чем между инфарктом миокарда и гипергликемией. Лечение больных СД с перенесенным инсультом проводится по тем же принципам, что и больных без СД.

Экономические аспекты в лечении СД и сердечно-сосудистых осложнений

Крайне важным аспектом данных рекомендаций является оценка «экономической рентабельности» лечения больных СД с целью первичной и вторичной профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. Два положения данного документа рассматриваются с позиций доказательной медицины и отнесены к рекомендациям самого высокого уровня доказанности (класс I уровень А):

- липидснижающая терапия для предупреждения развития сосудистых осложнений экономически выгодна;
- жесткий контроль артериальной гипертензии экономически выгоден.

Эти данные были подтверждены в ходе анализа затрат на лечение больных СД 2 с сосудистыми осложнениями и без таковых в 8 странах Европы (Великобритания, Швеция, Испания, Италия, Германия, Франция, Бельгия, Нидерланды). Наибольшие финансовые затраты приходится не на лечение самого СД, а на лечение его сосудистых осложнений. Если у пациента имеются одновременно микро- и макрососудистые осложнения, то затраты на его лечение возрастают в 3,5 раза. Именно поэтому профилактика сосудистых осложнений – самый главный фактор не только сохранения здоровья нации, но и эффективный метод экономии государственных средств.

Сегодня в России специалистами-экспертами под руководством Минздравсоцразвития ведется работа по созданию или обновлению стандартов амбулаторной и стационарной медицинской помощи по всем медицинским направлениям, в том числе по оказанию помощи больным СД, больным с ИБС, с АГ. Крайне важно, чтобы те позиции в области профилактики и лечения указанных заболеваний, которые имеют высокую доказательную базу эффективности и экономической оправданности, были включены в «Национальные стандарты» и «Национальные рекомендации».

ЗАВЕРШИЛОСЬ ЛИ «КОРОНАЦИЕЙ» ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РОЗУВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НАРУШЕНИЕМ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА?

Источник: Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007;357:2248-61.

Одним из главных событий доказательной кардиологии стало опубликование результатов исследования CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). Полученные данные могут существенно повлиять на тактику применения статинов у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС).

Предпосылки к проведению исследования

Несмотря на то, что у большого числа больных с ХСН, вызванной нарушением систолической функции левого желудочка (ЛЖ), имеется ИБС, частота развития инфаркта миокарда (ИМ) у таких больных невысока [1-4]. Высказывались сомнения по поводу эффективности применения статинов при ХСН, поскольку, в основном, их преимущество проявлялось в профилактике ИМ. Кроме того, у больных с ХСН часто выявляется низкий уровень общего холестерина (ХС), что ухудшает прогноз [1-6]. Считается, что липопротеины могут удалять эндотоксины, проникающие в кровообращение через стенку кишечника, проницаемость которой при ХСН из-за отека может быть повышенной [7].

Статины могут оказывать неблагоприятное влияние на больных с ХСН, поскольку они уменьшают синтез коэнзима Q10 (кофактора цепи переноса электронов в митохондриях и антиоксиданта), а также выработку селенопротеина, что может приводить к миопатии и кардиомиопатии [1,2,8,9]. С другой стороны, результаты патологоанатомических исследований свидетельствовали о том, что при ХСН недиагностированные острые коронарные синдромы часто становятся причиной внезапной смерти и даже смерти вследствие ухудшения насосной функции сердца. Исходя из такой гипотезы, можно предполагать, что применение статинов может играть важную роль в лечении больных с ХСН [10, 11].

Плейотропное действие статинов, включая улучшение функции эндотелия и противовоспалительный эффект, может быть полезным при ХСН [1-4]. Резуль-

таты многих нерандомизированных исследований позволяли предполагать, что применение статинов сопровождается улучшением прогноза больных с ХСН, а данные, полученные в ходе выполнения нескольких небольших проспективных исследований, указывали на положительное влияние статинов на функцию ЛЖ и клиническое состояние больных с ХСН ишемической и не ишемической природы [1-4, 12-16]. К сожалению, результаты ранее выполненных крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) не подтвердили эти предположения. Больные с ХСН не включались в плацебо-контролируемые исследования (кроме двух), и ни в одно из этих исследований не были включены больные с тяжелой ХСН, а также ни в одном из них не была указана фракция выброса (ФВ) ЛЖ и не сообщалось о наличии ХСН до начала исследования [17, 18].

Таким образом, при планировании исследования CORONA [3] предполагалось, что положительные эффекты приема розувастатина будут превалировать над их возможным отрицательным действием и что применение этого препарата приведет к увеличению выживаемости, снижению смертности и улучшению самочувствия больных с клиническими проявлениями ХСН ишемической природы и сниженной систолической функцией ЛЖ.

Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что прием розувастатина по сравнению с плацебо приведет к уменьшению частоты развития неблагоприятных клинических исходов у больных с клиническими проявлениями ХСН ишемической природы и сниженной систолической функцией ЛЖ.

Материал и методы

Дизайн исследования. Международное многоцентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Медиана продолжительности наблюдения – 32,8 мес.

Пациенты. В исследование включали больных ≥ 60

лет с ХСН, соответствующей II-IV функциональному классу (ФК) по классификации NYHA, ишемической природы (по сообщению исследователей) и ФВ ЛЖ – 40% и менее (для больных с ХСН, соответствующей II ФК NYHA ФВ ЛЖ – 35% и менее) в отсутствие необходимости применения гиполлипидемической терапии. Для включения в исследование больные должны были находиться в стабильном состоянии в течение не менее 2 нед до рандомизации на фоне применения оптимальной лекарственной терапии. Критерии исключения: ранее развивавшиеся миопатия или реакции гиперчувствительности, обусловленные применением статинов; декомпенсированная сердечная недостаточность или необходимость в применении средств с положительным инотропным действием; ИМ в течение предшествующих 6 мес; нестабильная стенокардия или инсульт в течение предшествующих 3 мес; выполнение чрескожного вмешательства на коронарных артериях (ЧВКА), коронарного шунтирования (КШ), имплантация кардиовертера-дефибриллятора в течение предшествующих 3 мес или предполагаемое выполнение любого из таких вмешательств; ранее выполненная или предполагаемая трансплантация сердца; клинически значимые некорригированные клапанные пороки сердца или нарушенная функция клапанного протеза, наличие гипертрофической кардиомиопатии, острого эндомиокардита или миокардита, заболеваний перикарда или системных заболеваний (например, амилоидоза); острые или хронические заболевания печени; повышение в крови уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) или тиреотропного гормона в 2 и более раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); концентрация креатинина в крови более 2,21 мкмоль/л; хронические заболевания мышц или необъяснимое повышение уровня кретинофосфокиназы (КФК) более чем в 2,5 раза по сравнению с ВГН; ранее применяемая терапия циклоспорином, наличие любых заболеваний, существенно снижающих продолжительность жизни, и факторов, которые ограничивают вероятность соблюдения протокола исследования; прием менее 80% плацебо в ходе выполнения вводного периода. Подробно исходные характеристики больных представлены в табл. 1.

Вмешательство. До рандомизации больные начинали прием плацебо в течение 2-4 нед для подтверждения достаточно высокой степени соблюдения предписанного режима терапии. Равномерное распределение больных в группы достигалось за счет использования специальной шкалы, в которой учитывался возраст, ФВ ЛЖ, ФК NYHA, наличие сахарного диабета (СД), перенесенного ИМ или наличие артериальной гипертонии, а также применение β -блокаторов и концентрация общего ХС в крови. После завершения вводного периода с помощью централизованной интерактивной си-

Таблица 1. Основные исходные характеристики больных*

Показатель	Розувастатин (n=2514)	Плацебо (n=2497)	p
Средний возраст, годы	73,0 $\pm$ 7,1	73,0 $\pm$ 7,0	0,99
Возраст 75 лет и старше, число больных (%)	41	41	0,98
Женский пол, число больных (%)	24	24	0,95
Функциональный класс NYHA, число больных (%)			0,61
II	37	37	
III	61	62	
IV	1,4	1,6	
ФВ ЛЖ, %	0,31 $\pm$ 0,07	0,31 $\pm$ 0,07	0,94
АД, мм рт.ст.			
систолическое	129,0 $\pm$ 17,0	129,0 $\pm$ 17,0	0,52
диастолическое	76,0 $\pm$ 8,8	76,0 $\pm$ 8,9	0,12
ЧСС, уд/мин	72 $\pm$ 11	72 $\pm$ 11	0,61
Курение, число больных (%)	9	8	0,41
Наличие в анамнезе или в настоящее время определенных заболеваний или вмешательств, число больных (%)			
ИМ	60	60	0,87
стенокардия	73	72	0,71
КШ или ЧВКА	26	26	0,57
АГ	63	63	0,95
Сахарный диабет	30	29	0,90
Фибрилляция или трепетание предсердий на ЭКГ	24	23	0,51
Инсульт	13	12	0,87
Имплантированный ЭКС	10	12	0,08
Имплантированный кардиовертер-дефибриллятор	2,9	2,6	0,51
Лабораторные показатели			
ХС в крови, ммоль/л			
общий	5,36 $\pm$ 1,11	5,35 $\pm$ 1,06	0,77
ЛПНП	3,54 $\pm$ 0,95	3,56 $\pm$ 0,93	0,60
ЛПВП	1,24 $\pm$ 0,36	1,23 $\pm$ 0,34	0,23
Триглицериды в крови, ммоль/л	2,01 $\pm$ 1,33	1,99 $\pm$ 1,23	0,65
Креатинин в крови, мкмоль/л	115 $\pm$ 28	115 $\pm$ 28	0,66
Креатинин в крови > 130 мкмоль/л	23	24	0,35
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	58 $\pm$ 15	58 $\pm$ 15	0,99
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² , число больных (%)	57	57	0,98
N-МНУП, пкмоль/л**	180 (74–384)	166 (71–350)	0,13
вч-СРБ, мг/л**	3,5 1,6–7,2	3,51,6–7,8	0,68
Применяемая терапия, число больных (%)			
Петлевые диуретики	76	75	0,39
Петлевые или тиазидные диуретики***	89	88	0,18
Антагонисты альдостерона	39	39	0,99
Ингибиторы АПФ	80	80	0,42
Ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II	91	92	0,12
β -блокаторы	75	75	0,88
Дигоксин	34	32	0,27
Антиаритмическая	12	12	0,51
Антиагреганты	59	60	0,23
Антикоагулянты	36	34	0,16
Антиагреганты или антикоагулянты	90	90	0,75

* – Данные представлены как М $\pm$ σ , если не указано по-другому.

** – Данные представлены медианой (межквартильным диапазоном).

*** – включая тиазидоподобные диуретики. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМ – инфаркт миокарда; КШ – коронарное шунтирование; ЧВКА – чрескожное вмешательство на коронарных артериях; АГ – артериальная гипертония; ЭКС – электрокардиостимулятор; ХС – холестерин; Апо – аполипопротеин; N-МНУП – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

стемы больные рандомизированно распределялись в группы приема розувастатина по 10 мг 1 раз в сутки или соответствующего плацебо. Больных обследовали в исследовательском центре через 6 нед и через 3 мес после рандомизации, а затем каждые 3 мес. При каждом обследовании проводилась оценка ФК NYHA, больные заполняли вопросник McMaster Overall Treatment Evaluation [19] каждые 6 мес и при последнем визите. По требованию комитета по наблюдению за данными и безопасностью в поправки к протоколу, которые были приняты 20 декабря 2004 г., было добавлено заполнение при каждом посещении центра вопросника для оценки симптомов поражения мышц. Начиная с этой даты, концентрация КФК и креатинина в крови измерялась через 6 и 12 мес после рандомизации, а затем 1 раз в год и при последнем обследовании в центре. Уровень АлАТ оценивали через 3 мес после рандомизации, а затем 1 раз в год и при последнем обследовании в центре. Если концентрация креатинина в крови превышала 221 мкмоль/л, то в течение 2 нед дополнительно измеряли концентрацию в крови креатинина, КФК и АлАТ (не обязательно натощак). Анализы выполнялись в центральной лаборатории.

Критерии оценки/клинические исходы. Основной - комбинированный показатель смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта (анализ времени до развития первого из таких неблагоприятных клинических исходов). Дополнительные - смертность от всех причин, любое осложнение ИБС (внезапная смерть, смертельный или несмертельный ИМ, выполнение ЧВКА или КШ, фибрилляция желудочков, документированная дефибрилляция с помощью разряда имплантированного кардиовертера-дефибриллятора, остановка кровообращения с успешной реанимацией или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), смертность от осложнений ССЗ (с дополнительным анализом смертности от определенных осложнений ССЗ), а также число госпитализаций по поводу осложнений ССЗ, нестабильной стенокардии или утяжеления ХСН. Кроме того, учитывали влияние применения розувастатина на ФК NYHA и значение по шкале вопросника McMaster Overall Treatment Evaluation (по данным заполнения врачом или больным) [19], частоту развития новых случаев СД, переносимость и безопасность применения розувастатина в целом.

Основные результаты

С 15 сентября 2003 г. по 21 апреля 2005 г. в исследование были включены 5459 больных, которые начали принимать плацебо в ходе вводного периода. После его завершения 5011 больных были рандоми-

зированы. В группы приема розувастатина и плацебо были распределены 2514 и 2497 больных, соответственно. Исследование было прекращено 20 мая 2007 г., как и предполагалось, по достижении 1422 неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной показатель. Медиана продолжительности наблюдения достигла 32,8 мес. Общая продолжительность наблюдения за больными в группе розувастатина и группе плацебо достигла 6290 и 6219 человеко-лет.

Исходные характеристики больных обеих групп были сходными (см. табл. 1). Средний возраст больных был 73 года, а возраст 41% больных достигал 75 лет и старше. В анамнезе часто отмечались артериальная гипертензия, СД или хроническое заболевание почек. До включения в исследование больные применяли оптимальную терапию по поводу ХСН, а большая часть из них также принимала антиагреганты или антикоагулянты. В ходе исследования в группах розувастатина и плацебо принимали статины 69 и 120 больных, соответственно.

В группе розувастатина через 3 мес терапии отмечалось снижение концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 43,8% (с 3,54 до 1,96 ммоль/л), а в группе плацебо этот показатель статистически значимо не изменялся (уровень ХС ЛПНП исходно и через 3 мес терапии составлял 3,52 и 3,57 ммоль/л, соответственно, т.е. увеличивался на 1,2%; $p < 0,001$). Концентрация ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в группе розувастатина повышалась с 1,24 до 1,29 ммоль/л, а в группе плацебо не изменялась и оставалась на уровне 1,22 ммоль/л ($p < 0,001$). При использовании розувастатина концентрация триглицеридов снижалась с 2,01 до 1,56 ммоль/л, а при использовании плацебо повышалась с 1,99 до 2,01 ммоль/л ($p < 0,001$). Медиана концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) при приеме розувастатина снижалась на 31,6% с 3,1 до 2,1 мг/л, а при использовании плацебо повышалась на 5,5% с 3,0 до 3,3 мг/л.

Неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, в группе розувастатина развились у 692 больных (11,4 на 100 человеко-лет), а в группе плацебо – у 732 больных (12,3 на 100 человеко-лет); отношение риска 0,92 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,83 до 1,02 ($p = 0,12$). Эффект терапии оказался одинаковым в различных, заранее определенных подгруппах больных; причем ни в одной из подгрупп не было обнаружено отрицательного влияния исследуемых препаратов на частоту развития неблагоприятных исходов.

В группе розувастатина умерло 728 больных (11,6 на 100 человеко-лет), а в группе плацебо - 759 больных (12,2 на 100 человеко-лет); отношение риска 0,95 при 95% ДИ от 0,86 до 1,05 ($p = 0,31$). Осложнения ИБС

отмечались в группе розувастатина у 554 больных (9,3 на 100 человеко-лет), а в группе плацебо - у 588 больных (10,0 на 100 человеко-лет); отношение риска 0,92 (при 95% ДИ от 0,82 до 1,04; $p=0,18$). В группе розувастатина, по сравнению с группой плацебо, отмечалось значительно меньшее число госпитализаций (включая госпитализации, обусловленные осложнениями ССЗ и утяжелением ХСН). Однако между группами отсутствовали различия в числе госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии или причин, не связанных с ССЗ. Прием розувастатина по сравнению с плацебо не влиял на изменение ФК ЛПНП и значений по шкале вопросника McMaster Overall Treatment Evaluation. В группе розувастатина и группе плацебо развитие новых случаев СД отмечалось у 100 и 88 больных, соответственно ($p=0,40$).

Досрочное прекращение приема исследуемого препарата чаще отмечалось в группе плацебо по сравнению с группой розувастатина (включая и прекращение приема препарата, обусловленное развитием побочных эффектов). Причем, в группе розувастатина реже отмечалось большинство побочных эффектов. В группе розувастатина частота сообщений о симптомах, связанных с поражением мышц (которые выявлялись с помощью активного опроса или о которых сообщалось как о побочных эффектах), и частота повышения концентрации КФК и АЛТ (более чем в 3 раза по сравнению с ВГН) не превышали аналогичные показатели в группе плацебо.

В ходе выполнения исследования концентрация креатинина в крови повышалась в обеих группах: в группе розувастатина (по данным анализов, выполненных у 1619 больных) – со 115 до 125 мкмоль/л и в группе плацебо (по данным анализов, выполненных у 1553 больных) со 115 до 128 мкмоль/л. В группе розувастатина после рандомизации не было случаев повышения концентрации креатинина в крови в 2 раза.

Обсуждение

Ежедневный прием 10 мг розувастатина дополнительно к стандартной терапии у больных пожилого возраста с умеренно выраженной или тяжелой ХСН ишемической природы со сниженной систолической функцией ЛЖ не приводил к снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ или несмертельного инсульта, несмотря на положительное влияние на уровень липидов в крови (снижение концентрации ХС ЛПНП и триглицеридов, а также увеличение концентрации ХС ЛПВП в крови) и уровень вч-СРБ. В то же время, применение розувастатина, по сравнению с плацебо, приводило к уменьшению числа госпитализаций по поводу осложнений ССЗ (на 154 госпитализации меньше на 1000 больных, леченных розувастатином в течение 2,7

года); за счет этого наблюдалось снижение числа госпитализаций, обусловленных любой причиной. Хотя в исследование были включены больные пожилого возраста, у которых могли быть нарушения функции почек, мышечная слабость, повышенный риск застоя в печени, прием розувастатина не приводил к увеличению частоты развития побочных эффектов, по сравнению с плацебо. Это подтверждалось и результатами анализа в подгруппах с высоким риском развития побочных эффектов, которые также, в основном, свидетельствовали о тенденции уменьшения частоты развития неблагоприятных клинических исходов, включенных в основную показатель.

Остается неизвестным, почему применение розувастатина не приводило к снижению основного комбинированного показателя. Следует отметить, что, в целом, частота развития несмертельного ИМ и инсульта была относительно небольшой, а неблагоприятные клинические исходы, включенные в основной показатель, были обусловлены, в основном, смертью от осложнений ССЗ (наиболее часто - внезапной смертью). Прием розувастатина не влиял на риск смерти от осложнений ССЗ или внезапной смерти.

Результаты ранее выполненных исследований свидетельствовали о том, что применение статинов приводит к снижению риска внезапной смерти, вероятно, за счет предупреждения разрыва бляшек коронарных артерий и профилактики развития ишемии миокарда и ИМ [20-22]. Результаты патологоанатомических исследований свидетельствуют о том, что примерно в 50% случаев смерть больных с сердечной недостаточностью обусловлена разрывом атеросклеротической бляшки или окклюзией коронарной артерии [10, 11]; предполагалось, что применение розувастатина также приведет к снижению риска развития внезапной смерти у больных с ХСН ишемической природы. Не совсем понятно, почему этого не произошло. При ХСН внезапная смерть может быть обусловлена развитием первичной электрической нестабильностью миокарда, обусловленной дилатацией желудочков и наличием рубцов. Следует также отметить, что в ходе исследования больные принимали и другие препараты, которые могут снижать риск внезапной смерти, включая ингибиторы АПФ, β -блокаторы и антагонисты альдостерона. Кроме того, прием розувастатина не влиял на смертность от прогрессирования ХСН.

Альтернативное объяснение отсутствия положительного эффекта от применения розувастатина могло бы заключаться в том, что в подгруппах больных с определенными характеристиками прием препарата мог оказывать отрицательное действие, которое не компенсировалось существенным положительным эффектом у остальных больных. Однако такое предположение представляется маловероятным, поскольку отри-

цательный эффект розувастатина не проявлялся ни в одной из заранее определенных подгрупп, а частота госпитализаций, в целом, была меньше, чем в группе плацебо. Еще одним объяснением полученных результатов могла быть недостаточная продолжительность наблюдения за больными. Прием розувастатина по сравнению с плацебо приводил к уменьшению числа госпитализаций по поводу утяжеления ХСН, возможно, за счет предотвращения развития острых форм ИБС, которые отчасти могли приводить к таким госпитализациям. Кроме того, прием розувастатина мог приводить к уменьшению ишемии миокарда за счет улучшения функции эндотелия и мелких сосудов, а также за счет прямого и косвенного влияния на кардиомиоциты, связанного с предполагаемым плеiotропным действием препарата [1-6].

Несмотря на то, что основная гипотеза исследования CORONA в ходе выполнения не подтвердилась, его результаты имеют большое значение для доказательной кардиологии, поскольку снижение частоты госпитализаций и отсутствие отрицательного влияния на ФК NYHA и оценку по шкале вопросника McMaster Overall Treatment Evaluation опровергают имевшееся ранее предположение о том, что применение статинов может приводить к отрицательному влиянию на течение ХСН [1-9]. Кроме того, отсутствовало и значимое увеличение частоты развития симптомов поражения мышц или повышения концентрации КФК в крови при приеме розувастатина по сравнению с плацебо. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что теоретические предположения о возможном отрицательном влиянии статинов на функцию скелетных мышц и миокарда (или другие физиологические процессы) не находят клинического подтверждения [1-9]; не подтверждается и предположение об увеличении риска развития неблагоприятных эффектов снижения уровня ХС ЛПНП у больных с исходно невысокой его концентрацией в крови [1-9].

Применение розувастатина не приводило к значимому увеличению уровня аминотрансфераз в крови, ухудшению функции почек или частоты развития инфекций. В группе розувастатина по сравнению с группой плацебо была меньше частота стойкого прекращения приема исследуемого препарата, а также меньше больных умерло от причин, не связанных с ССЗ.

Тем не менее, следует отметить ряд ограничений ис-

следования CORONA. В него были включены больные пожилого возраста с умеренно выраженной и тяжелой ХСН, относящейся к III или IV ФК NYHA, а также больные со II ФК NYHA и ФВ ЛЖ 35 % и менее. По мнению врачей, таким больным можно было не рекомендовать применение статинов. У таких больных атеросклероз или поражение миокарда могли быть настолько выраженными, что изменить их с помощью терапии статином было просто невозможно. В то же время, у больных с менее тяжелой ХСН эффективность применения розувастатина могла быть иной. Следует отметить, что авторы не включали в исследование больных, относящихся к двум категориям: с ХСН неишемической природы и сохраненной ФВ ЛЖ. Больные (n=6975) с такими характеристиками были включены в исследование GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), в ходе выполнения которого сравнивается эффективность применения розувастатина с плацебо и эффективность приема полиненасыщенных жирных кислот с плацебо (в часть исследования по оценке эффективности розувастатина включено 4574 больных) [23]. Завершение этого исследования предполагается в 2008 г.

Таким образом, результаты исследования CORONA свидетельствуют о том, что ежедневный прием розувастатина по 10 мг, по сравнению с плацебо, не приводит к снижению комбинированного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития несмертельного ИМ или инсульта у достаточно уязвимой категории больных пожилого возраста с ХСН ишемической природы и сниженной систолической функцией ЛЖ, которые уже получали стандартную терапию по поводу ССЗ. В то же время, применение розувастатина, по сравнению с плацебо, приводит к уменьшению числа госпитализаций по поводу осложнений ССЗ, а также к эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП и вЧ-СРБ в крови.

Вывод

Прием розувастатина, по сравнению с плацебо, не приводит к снижению основного показателя смертности от осложнений ССЗ и частоты развития и частоты развития несмертельного ИМ или инсульта. Отмечена безопасность применения розувастатина.

Подготовил С.Р. Гиляревский

Литература

1. Krum H., McMurray J.J. Statins and chronic heart failure: do we need a large-scale outcome trial? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1567-73.
2. Böhm M., Hjalmarson A., Kjekshus J., et al. Heart failure and statins – why do we need a clinical trial? *Z Kardiol* 2005;94(4):223-30.
3. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M., et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005;7(6):1059-69.
4. Cleland J.G., Loh H., Windram J., et al. Threats, opportunities, and statins in the modern management of heart failure. *Eur Heart J* 2006;27(6):641-3.
5. Horwich T.B., Hamilton M.A., MacLellan W.R., Fonarow G.C. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8:216-24.
6. Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W., et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1933-40.
7. Rauchhaus M., Coats A.J., Anker S.D. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000;356:930-3.
8. Marcoff L., Thompson P.D. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2231-7.
9. Moosmann B., Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet* 2004;363:892-4.
10. Uretsky B.F., Thygesen K., Armstrong P.W., et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the assessment of treatment with lisinopril and survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-6.
11. Orn S., Cleland J.G., Romo M., et al. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Med* 2005;118:752-8.
12. Krum H., Latini R., Maggioni A.P., et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007;119:48-53.
13. Go A.S., Lee W.Y., Yang J., et al. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA* 2006;296:2105-11.
14. van der Harst P., Voors A.A., van Gilst W.H., et al. Statins in the treatment of chronic heart failure: a systematic review. *PLoS Med* 2006;3(8):e333.
15. Martin J.H., Krum H. Statins and clinical outcomes in heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:119-27.
16. Krum H., Ashton E., Reid C., et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of high-dose HMG CoA reductase inhibitor therapy on ventricular remodeling, pro-inflammatory cytokines and neurohormonal parameters in patients with chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2007;13:1-7.
17. Collins R., Armitage J., Parish S., et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
18. Shepherd J., Blauw G.J., Murphy M.B., et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
19. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B., et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000;283:1295-302.
20. Pedersen T.R., Kjekshus J., Berg K., et al. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
21. Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A., et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
22. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
23. Tavazzi L., Tognoni G., Franzosi M.G., et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:635-41.

НОВОСТИ КОНГРЕССА АМЕРИКАНСКОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ

4-7 ноября в городе Орlando (штат Флорида, США) прошел ежегодный конгресс Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association). Наверное, наиболее ожидаемым событием на этом конгрессе стал доклад результатов исследования CORONA, в котором изучалось влияние статинов на прогноз жизни больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Результаты этого исследования подробно описаны и прокомментированы в этом номере журнала профессором С.Р. Гиляревским. Отметим, что, несмотря на общий отрицательный результат этого исследования в отношении эффекта статинов, оно дало много новых знаний как в отношении действия самих статинов, так и в отношении течения сердечной недостаточности. Исследование CORONA, кроме того, продемонстрировало полную безопасность конкретного препарата – розувастатина, по поводу которой совсем недавно шли ожесточенные дискуссии.

Значительным событием явился и доклад результатов исследования TRITON-TIMI 38, в котором у более чем 13 000 больных с острым коронарным синдромом сравнивали эффект двух антиагрегантов: традиционного – клопидогреля (который назначали в нагрузочной дозе 300 мг, затем в поддерживающей – 75 мг в день) и нового – прасугреля (нагрузочная доза – 60 мг, поддерживающая доза – 10 мг в день). Средняя продолжительность лечения составила 12 месяцев. Оба препарата назначались в добавление к аспирину. По влиянию на первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) прасугрель существенно превосходил клопидогрель (9,9 и 12,1 %, соответственно; $p=0,0004$). Анализ в подгруппах показал, что эффект прасугреля не зависел от типа острого коронарного синдрома, возраста, наличия или отсутствия сахарного диабета, типа установленного стента. При применении прасугреля достоверно реже, чем при применении клопидогреля, регистрировали возникновение тромбоза в области стента. Прасугрель, однако, существенно чаще, чем клопидогрель, вызывал опасные для жизни и фатальные кровотечения, особенно у больных с транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе. В связи с этим авторы исследования не рекомендуют использовать прасугрель у пациентов с доказанными цереброваскулярными заболеваниями, а у пожилых больных и пациентов с низкой массой тела тщательно подбирать дозу, основываясь на данных фармакокинетики.

На конгрессе были доложены окончательные резуль-

таты исследования ILLUMINATE, в котором изучалось действие нового препарата, способного повышать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП), – торсетрапиба – у больных с ИБС или ее эквивалентами. Больные основной группы получали торсетрапиб в сочетании с аторвастатином, а больные контрольной группы – только аторвастатин. Как известно, исследование было прекращено досрочно из-за явного увеличения общей смертности в основной группе. Это происходило, несмотря на то, что торсетрапиб значительно увеличивал содержание холестерина ЛВП и снижал содержание холестерина липопротеинов низкой плотности. Причины отрицательного результата окончательно не ясны: возможно, они кроются в побочных действиях самого препарата либо в так называемом нецелевом фармакологическом действии (off-target pharmacological effects) всей этой группы препаратов. Это действие, возможно, заключается в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (что проявлялось повышением артериального давления, снижением содержания калия и повышением содержания альдостерона и натрия в крови).

Большой научный и практический интерес представляют результаты исследования HJ-CREATE, проводившегося в Японии, в котором оценивали влияние добавления к терапии антагониста рецепторов ангиотензина (АРА) у больных с ангиографически подтвержденной ИБС и артериальной гипертензией. Исследование проводилось с помощью открытого рандомизированного метода: больным основной группы (1024 человек) к терапии добавляли кандесартан, больным контрольной группы (1025 человек) назначали стандартную терапию, в которой отсутствовали АРА. Частота основных коронарных событий (первичная конечная точка) в течение 5 лет наблюдения в целом оказалась одинаковой в обеих группах. Однако в подгруппе больных со сниженной функцией почек кандесартан достоверно снижал вероятность этих осложнений (на 21 %, $p=0,039$). При анализе вторичных конечных точек было отмечено, что кандесартан не влиял на частоту реваскуляризаций миокарда, но существенно снижал вероятность появления новых случаев сахарного диабета (на 63 %, $p=0,027$). Побочные действия лекарств достоверно реже регистрировались в группе кандесартана, в первую очередь, за счет значительно реже встречавшегося при лечении кандесартаном кашля. Таким образом, первичная гипотеза о том, что терапия АРА будет в большей степени предупреждать сердечно-сосу-

дистые осложнения, чем ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в целом, не подтвердилась. Возможно, она верна лишь для определенных категорий больных.

С целью сравнения эффективности ИАПФ и АРА у больных артериальной гипертонией D. Matchar и соавторы проанализировали результаты 61-го сравнительного рандомизированного исследования, каждое из которых включало не менее 20-ти больных и продолжалось не менее 12-ти недель. В качестве ИАПФ чаще всего использовали эналаприл (24 исследования), а в качестве АРА – лозартан (19 исследований). Анализ не выявил никаких различий в выраженности антигипертензивного эффекта ИАПФ и АРА. Частота сердечно-сосудистых осложнений, вероятность развития сахарного диабета, гипертрофии левого желудочка, метаболических нарушений были одинаковыми при лечении обеими группами препаратов. Лишь вероятность возникновения кашля была существенно меньше при назначении АРА, в связи с чем препараты реже отменяли из-за возникновения побочных эффектов.

В исследовании AF-CHF, которое проводилось у 1376-ти больных с фибрилляцией предсердий и сердечной недостаточностью, сравнивали две тактики лечения. Первая заключалась в контроле синусового ритма с помощью электрической кардиоверсии и антиаритмической терапии (как правило, амиодароном), вторая – в контроле частоты сердечных сокращений с помощью бета-блокаторов и/или дигоксина, при необходимости – имплантации кардиостимулятора или проведении аблации. Обе группы больных получали терапию антикоагулянтами. Кроме того, в обеих группах проводили лечение сердечной недостаточности по современным стандартам. Период наблюдения составил, в среднем, 37 месяцев. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть) была зарегистрирована у 27% больных первой группы и 25% больных второй группы, различия были статистически незначимыми. Частота вторичных конечных точек – общей смертности, развития инсульта, прогрессирования сердечной недостаточности – также была одинаковой в обеих группах больных. Авторы исследования сделали вывод, что, как правило, не следует предпринимать попыток контролировать синусовый ритм у больных с сердечной недостаточностью.

На конгрессе продолжилась недавно начатая дискуссия по поводу целесообразности и безопасности исполь-

зования стентов с лекарственным покрытием у больных с ишемической болезнью сердца. Профессор G. Stone отстаивает точку зрения, что использование стентов с лекарственным покрытием снижает смертность и вероятность инфаркта миокарда по сравнению с использованием биометаллических стентов. Он считает, что данные об отрицательном влиянии стентов с лекарственным покрытием на прогноз жизни больных, приводившиеся на Европейском конгрессе кардиологов в 2006 г. в Барселоне, были методически уязвимы. Окончательный ответ на вопрос, по мнению профессора G. Stone, дадут проспективные контролируемые рандомизированные исследования, которые проводятся в настоящее время. Профессор S. Yusuf поставил вопрос более радикально. По его мнению, дискуссия о том, какой стент лучше, вообще неуместна, поскольку она затмевает более важный вопрос – насколько оправданна тактика рутинного использования стентов при стабильно протекающей ишемической болезни сердца. Ангиопластика улучшает прогноз жизни лишь в двух случаях: при остром инфаркте миокарда, который сопровождается подъемом сегмента ST, и при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST у больных с высоким риском осложнений. По мнению S. Yusuf, ни патофизиологические, ни эпидемиологические данные не оправдывают применения ангиопластики со стентированием при хронической ишемической болезни сердца. Инфаркты миокарда возникают, обычно, в области некротических стенозов, а установка стента может дестабилизировать атеросклеротический процесс, в частности, усилить выраженность эндотелиальной дисфункции. Внимание клиницистов должно быть сосредоточено на повышении качества медикаментозной терапии, направленной как на улучшение прогноза заболевания, так и на ликвидацию его симптомов. Ангиопластику надо делать лишь тогда, когда симптомы сохраняются на фоне максимальной медикаментозной терапии. «Мы нуждаемся в закрытии 50% инвазивных лабораторий и перепрофилировании интервенционных кардиологов в область использования лекарств и изменения образа жизни», – сказал в заключение профессор S. Yusuf.

Подготовил С.Ю. Марцевич

Дополнительную информацию можно получить на странице American Heart Association Scientific Sessions 2007 по адресу:
<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3044219>

К юбилею академика Р.Г. Оганова

РАФАЭЛЬ ОГАНОВ: У НАС ДОЛЖНЫ МЕНЬШЕ БОЛЕТЬ!



Как вы думаете, что может объединить мастера спорта СССР по вольной борьбе, врача-кардиолога и организатора здравоохранения? Оказывается, биография. Ведь речь – об одном человеке: директоре Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины, докторе медицинских наук, профессоре-кардиологе, академике РАМН и РАЕН, заслуженном деятеле науки РФ, лауреате Государственной премии РСФСР в области киноискусства Рафаэле ОГАНОВЕ. 9 декабря 2007 г. ему исполнилось 70 лет.

Рафаэль Гегамович Оганов родился в Москве, в рабочей семье. Как она выживала в то время, можно представить, если вспомнить, что 37 год – это время сталинских репрессий, что первый школьный звонок для Рафаэля прозвенел в 1944 г., когда Великая Отечественная была в самом разгаре, страна изнывала от дефицита промышленных и продовольственных товаров, а по улицам слонялась беспризорная шпана. Тем не менее, мальчишка пошел не в банду, а в спортзал и к окончанию школы уже имел первый разряд по спортивной борьбе. Поступил и в 1959 г., уже будучи мастером спорта СССР по вольной борьбе, с отличием окончил Государственный центральный Ордена Ленина Институт физической культуры. Потом два года работал тренером.

В медицине оказался случайно. Комитет по физической культуре и спорту набирал выпускников Института физической культуры для подготовки спортивных врачей. Так Рафа-

эль Оганов поступил во II Московский медицинский институт. Когда учеба подходила к концу, о мотивах зачисления группы спортсменов в мединститут забыли, поэтому они распределялись, как обычные студенты. В 1966 г. отличника Р.Г. Оганова взяли на кафедру госпитальной терапии, которой руководил академик Павел Евгеньевич Лукомский.

Кафедра активно работала над кардиологическими проблемами, поэтому неудивительно, что, будучи клиническим ординатором, аспирантом, ассистентом кафедры, Рафаэль Гегамович занимался именно кардиологией. Его научные исследования были посвящены состоянию симпатно-адреналовой системы и нарушениям углеводного обмена при инфаркте миокарда и других формах ишемической болезни сердца. На основании этих исследований Рафаэль Гегамович защитил кандидатскую и докторскую диссертации. С 1976 г. Р.Г. Оганов работал во Всесоюзном кардиологическом научном центре (ВКНЦ) АМН СССР в должности ученого секретаря. В 1982 г. на базе ВКНЦ были созданы три института – экспериментальной, клинической и профилактической кардиологии. Р.Г. Оганов стал директором Института профилактической кардиологии (с 1988 г. – Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий). Первый в стране научно-исследовательский центр, основной задачей которого является изучение эпидемиологии и возможностей профилактики основных неинфекционных заболеваний, был создан усилиями его директора.

Научная работа Центра, которым руководит Р.Г. Оганов, позволила

- изучить распространенность основных неинфекционных заболеваний (ИБС, гипертонии, мозгового инсульта, хронического бронхита, сахарного диабета) и их факторов риска в различных регионах России;
- разработать программы, позволяющие прогнозировать риск смерти от этих заболеваний на 5–10 лет вперед;
- изучить распространенность основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у школьников и студентов и предложить программы формирования у них здоровых привычек;
- разработать методы выявления лиц с высоким риском неинфекционных заболеваний, ранними формами этих заболеваний и рекомендации по их профилактике;
- провести в стране крупные кооперативные профилактические программы сердечно-сосудистых заболеваний;
- создать концепцию интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний, основанную на общности факторов риска, и успешно реализовать ее в виде международной программы СИНДИ. Сегодня под руководством академика Р.Г. Оганова она проводится в 18 городах России.

Результаты исследований многократно докладывались на национальных съездах и конференциях, совещаниях экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Евро-

пейских и Всемирных конгрессах кардиологов, международных конференциях по профилактической кардиологии, международном конгрессе по эпидемиологии и других крупных форумах.

С 1973 по 1986 г. Р.Г. Оганов избирался Генеральным секретарем, а с 1986 по 1991 г. – Председателем Всесоюзного научного общества кардиологов. С 1999 г. по настоящее время Рафаэль Гегамович – Президент. Всероссийского научного общества кардиологов. Все время, спрессованное в несколько журнальных страниц, Рафаэль Оганов живет интересной, неординарной, творческой жизнью. Под руководством академика Е.И. Чазова он налаживал в стране кардиологическую службу и науку, стал известным специалистом в области эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Научные исследования, выполненные при его участии и под его руководством, основополагающие в нашей стране, получили широкую известность и признание за рубежом.

Рафаэль Гегамович – один из разработчиков документов, определяющих политику и стратегию профилактики основных неинфекционных заболеваний. Наиболее значимые из них – «К здоровой России. Политика укрепления здоровья и профилактики заболеваний: приоритет – основные неинфекционные заболевания» и «Политика и стратегия профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в контексте реформ здравоохранения в России». Он автор и соавтор более 300 научных работ, опубликованных в центральных медицинских журналах в России и за рубежом. Автор и соавтор 12 книг и монографий, наиболее значимыми из которых являются «Кардиология» (2004 г.) и «Болезни сердца» (2006 г.). Р.Г. Оганов имеет 3 патента, под его научным руководством подготовлено и защищено 14 докторских и 28 кандидатских диссертаций.

Но и это еще не все. Рафаэль Гегамович был Генеральным секретарем IX Всемирного конгресса кардиологов и Вице-президентом 1-ой Международной конференции по профилактической кардиологии, которые прошли в Москве в 1982 и 1985 гг. Многократно выступал с научными докладами на крупнейших международных и национальных медицинских конгрессах, а также в средствах массовой информации, пропагандируя принципы здорового образа жизни среди населения.

Врачебная практика, научная и просветительская работа, любовь к спорту, которую академик сохранил до сих пор, огромный запас прочности, твердость характера, способность не пасовать перед трудностями – качества, доставшиеся ему от родителей, – пожалуй, главные факторы, позволившие Рафаэлю Оганову стать тем, кем он стал. Сегодня он главный специалист-эксперт кардиолог Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, главный редактор журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», член редколлегий журнала «Кардиология». Единственное, пожалуй, о чем он сожалеет, что времени на лечебную работу совсем не остается. Поэтому Р.Г. Оганов с удовольствием вспоминает, как работал в городской клинической больнице № 59 под руководством Павла Евгеньевича Лукомского.

Мне было интересно узнать мнение этого неординарного человека – врача и организатора здравоохранения – о государственной политике в области здравоохранения, об отношении лечащих врачей к своим обязанностям, о россий-

ском лекарственном рынке. Читателям журнала, надеюсь, тоже.

– **Рафаэль Гегамович, расскажите, пожалуйста, о том, какое значение имеет работа вашего института.**

– Еще со времен Н.И. Пирогова говорят, что профилактика – это наше будущее. Сегодня, к сожалению, эти слова – больше декларация, чем руководство к действию. Особенно, когда речь идет о неинфекционных заболеваниях. С инфекциями у нас, если так можно выразиться, все в порядке, никаких эпидемий нет. В службе главы Роспотребнадзора Геннадия Онищенко полностью сохранились и кадры, и структура.

Что касается неинфекционных заболеваний, то организации, которая бы ими занималась, в Минздравсоцразвитии нет. В какой-то степени ее функции выполняет наш Центр. Сотрудники института ведут научные исследования, изучают обстановку, факторы риска, вызывающие в нашей популяции сердечно-сосудистых заболеваний, вырабатывают профилактические меры, наблюдают эпидемиологическую обстановку.

Работа, к сожалению, ведется на уровне научных исследований в ограниченных проектах, широко не распространяется. Хотя в последние годы ситуация меняется. И немаловажную роль в этом сыграло выступление нашего президента, постоянно подчеркивающего важность профилактики и предупредительных мер. Ведь пока президент не скажет, у нас никто ничего делать не будет. И ВОЗ стала настойчиво призывать к тому, что если мы хотим снизить высокие показатели смертности в стране, то должны заниматься не заболеваниями, а профилактикой. С помощью лечения можно добиться каких-то успехов, но радикально изменить ситуацию не получится.

– **В одном из интервью вы сказали, что здоровье населения определяется отношением к нему государства. Что вы имели в виду?**

– Задача правительства – создать условия, при которых население могло бы вести здоровый образ жизни. Для этого в стране должна проводиться соответствующая законодательная, ценовая, градостроительная, налоговая политика. Вспомним пресловутую антиалкогольную кампанию. Ее ругали все кому не лень. Однако после нее мужчины стали жить дольше на 3,2 года, а женщины – на 2,1. И смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, травм и несчастных случаев пошла на убыль. Вот пример, как только с помощью законодательных мер можно добиться прекрасного результата в кратчайшие сроки.

Говоря о градостроительной политике, я имею в виду точечные застройки, лишаящие ребятешек возможности играть в своих дворах в футбол летом, в хоккей – зимой. Движение – это жизнь. Привычка вести здоровый образ жизни закладывается с детства. Если ребятне нигде будет сбросить накопившуюся энергию, она может вылиться в драки, хулиганские выходки с битьем витрин и так далее.

Если законодатели начнут издавать законы, приоритеты в которых отданы будут не финансовым показателям, а здоровью нации (а это основная задача государства сегодня), затраты на здравоохранение снизятся. Профилактика приведет к снижению числа хронических больных, что с экономической точки зрения выгодно.

Возможности отечественного здравоохранения растут, мы помогаем больному пережить, например, инфаркт миокарда, другие болезни, от которых раньше умирали. Но человек не станет полностью здоровым – половина больных, перенесших инсульт, останется инвалидами. Поэтому улучшения только диаг-

ностики и лечения недостаточно: снижая смертность, увеличиваем количество больных. Мы боремся за то, чтобы у нас меньше умирали. А надо - чтобы меньше болели!

Благодаря национальной программе, в здравоохранение «пошли» огромные средства. Но почему-то только на лечение и диагностику, на высокие технологии, которые, безусловно, должны развиваться. Но это очень дорогостоящий путь. Эффективнее профилактика, которая, как всегда, финансируется по остаточному принципу. А ведь в районных поликлиниках, куда обращаются 90% населения, высокие технологии не применишь, там должна быть рутинная, но качественная аппаратура, укомплектованный штат сотрудников плюс серьезная профилактическая работа. Она дает очень хороший эффект.

– Сейчас то и дело слышишь о том, что российский рынок завален низкокачественными лекарствами. Что вы об этом думаете? Какую роль лекарства играют при лечении сердечно-сосудистых заболеваний?

– В России сегодня нет государственных фармацевтических предприятий. Да и в советское время наша фармацевтика была слабой, поскольку у стран Варшавского договора была специализация. Например, мы поставляли нефть Польше, а она нам – лекарства. Лекарственные препараты поступали к нам из Болгарии, Чехословакии, Литвы, Украины. Когда СССР распался, мы оказались без лекарств. Поэтому теперь вынуждены закупать импортные препараты. Своя промышленность создается очень медленно. К тому же, нарождающейся отрасли сложно конкурировать с мировыми гигантами.

Поэтому на российском рынке очень много дженериков. Они содержат то же действующее вещество, но нередко и другие наполнители и зачастую готовятся по упрощенным технологиям. Именно поэтому не всегда соответствуют качеству оригинального препарата, который проходит много исследований, в том числе оценку влияния на смертность. Чтобы доказать, что дженерик качественный, нужны исследования. Далеко не все фирмы-изготовители на это идут: боятся, вдруг препарат окажется далек от оригинала. Спекулируя названием, переносят эффективность оригинала на копию. Иногда фирма, проводя исследование, отрицательный результат не оглашает.

Дженерики значительно дешевле - весь мир ими пользуется. Это правильный путь, который рекомендуется ВОЗ и национальными врачебными ассоциациями западных стран. Россия тоже идет по этому пути. Важно, однако, повышать ответственность фирм-изготовителей за качество лекарств и эффективность работы государственных контролирующих органов.

Медикаментозный арсенал сегодня настолько широк, что на равных конкурирует с хирургическим лечением. В США и Канаде недавно провели исследование. Больных, страдающих стенокардией, разделили на две группы. Одной сделали ангиопластику, поставили стент и начали лечить, второй давали только лекарства. Через 4,5 года сравнили результаты. Они оказались совершенно одинаковыми и доказали, что с помощью правильной терапии можно избежать дорогостоящего и небезопасного хирургического вмешательства.

– Какие, на ваш взгляд, главные проблемы у здравоохранения и у пациента?

– Кадры, качество и доступность медицинского обслуживания. Поликлиники и больницы сегодня укомплектованы на

50-60%. Оборудования, техники много, а работать на нем часто некому. Поэтому главная проблема, которая со временем будет только усугубляться, - кадры. Например, сейчас мы строим современные кардиохирургические центры, года через два они будут готовы. Сразу же встанет вопрос: где брать и готовить специалистов, которые будут в них работать? Хорошего хирурга за два года не подготовишь - нужно, как минимум, 10 лет. И вузов, способных «ковать» такие кадры, у нас - раз, два и обчелся. Да и учебная база в них устаревшая. Об оснащении вузов современным учебным оборудованием, чтобы выпускники умели работать с высокотехнологичными приборами и аппаратурой, пока мало кто думает.

Еще один фактор, усугубляющий кадровую проблему, – низкая заработная плата в отрасли. Чтобы иметь достойный уровень жизни, медики вынуждены работать в нескольких местах. После окончания вуза молодые врачи едут за границу, идут в частные клиники или вообще уходят из профессии. Сегодня мы добиваемся признания наших дипломов за рубежом. Добьемся – кто из молодых специалистов останется на родине? Тогда о каком качестве медицинского обслуживания можно говорить! Поэтому государство, действительно заинтересованное в улучшении демографической ситуации в стране, должно наладить работу первичного звена здравоохранения и создать такие условия, при которых специалисты не уезжают будут из страны, а, наоборот, приезжать. Зеленый свет надо давать не чернорабочим мигрантам, а высококвалифицированным работникам.

Низкая зарплата влечет за собой цепочку негативных явлений, казалось бы, напрямую друг с другом не связанных. Но решение только этой проблемы позволит улучшить качество медицинского обслуживания хотя бы потому, что высвобождает врачу время на повышение квалификации, о чем сегодня тоже забыли.

Хочу еще раз вернуться к законодательной политике государства. Принимая закон, власти должны, прежде всего, думать о том, как его реализация повлияет на здоровье населения, а не о барышах, получаемых, например, от продажи алкоголя и табачных изделий. С одной стороны, государство имеет приличный доход, с другой – тратит огромные деньги на лечение вызванных ими болезней. Это недалекая политика.

Кстати, в некоторых странах какая-то часть налогов от продажи табака идет на лечение заболеваний, вызванных этой пагубной привычкой. Приличная сумма. Думаю, мы бы тоже могли это делать.

В заключение немного грустной статистики. 90% рака легкого вызвано курением. Я уверен: если от данной привычки откажется хотя бы половина курильщиков, то это приведет к существенному сокращению смертности в стране. Но сделать нацию здоровой может только целенаправленная государственная политика.

Уважаемый Рафаэль Гегамович! Коллектив Центра профилактической медицины и редакция журнала «Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии» от всего сердца поздравляют Вас с юбилеем, желают крепкого здоровья, долгих лет жизни, творческих успехов, плодотворных результатов труда на благо отечественной кардиологии!

Наталья Долгушина
(специально для РФК)

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Всероссийское научное общество кардиологов

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

7–9 октября 2008, Москва

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас, принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 7–9 октября 2008 г в г. Москве, в Новом здании Президиума Российской академии наук по адресу: Ленинский проспект, 32А; проезд: ст. метро «Ленинский проспект».

Тематика конгресса

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Новые медицинские технологии в кардиологии
- Новые подходы к терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Совершенствование организации кардиологической службы

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные доклады, научные и сателлитные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей.

Регистрация

Для предварительной регистрации необходимо выслать в адрес оргкомитета заполненную регистрационную форму, а также подтверждение оплаты организационного взноса.

Регистрационный взнос (не включает стоимость опубликования тезисов) должен быть перечислен на счет ВНОК до 1 июня 2008г – 1400 руб., с 1 июня до 1 сентября 2008г – 1800 руб, с 1 сентября 2008 г -2200 руб.

Опубликование тезисов (одна работа) – 350 руб. (сумма не включает стоимость сборника тезисов). Все суммы включают НДС.

От оплаты организационного взноса и за публикацию тезисов освобождаются члены правления ВНОК, председатели симпозиумов и участники конкурса «Молодых ученых».

ВНИМАНИЕ! Почтовые денежные переводы в качестве оплаты НЕ ПРИНИМАЮТСЯ!

Зарегистрироваться можно по адресу

registrasiya@gnicpm.ru

и на сайте ВНОК: www.cardiosite.ru

Банковские реквизиты:

Получатель платежа: Общественная организация «Всероссийское научное общество кардиологов» (ОО «ВНОК»).

Расчетный счет 40703810000000001646 в ООО КБ «МК Банк» г.Москвы

БИК 044585428, к/с 30101810900000000428 Банка России, ИНН 7720029912, КПП 772001001

Пожалуйста, указывайте в квитанции назначение платежа. Например: оргвзнос за участие Иванова И.И. в конгрессе кардиологов 2008; взнос за публикацию тезисов Иванова И.И. в материалах конгресса кардиологов 2008.

ВНИМАНИЕ! Тезисы должны быть получены Оргкомитетом до 15 апреля 2008г. Убедительная просьба – заблаговременно подавайте Ваши тезисы. Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

Правила оформления тезисов

1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см. Пожалуйста, используйте лазерный или струйный принтер, шрифт Times – 12 пт., через 1 интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.

2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.

3. В содержании тезисов должны быть отражены: цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на литературные источники. В названии тезисов не допускаются сокращения.

4. Тезисы принимаются **только в электронном виде** в формате Word на электронный адрес: tesis@gnicpm.ru, либо по почте в конверте на дискете 3,5" в формате Word и на бумаге в двух экземплярах. В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, **ИвановИИМосква1** для одной (первой) работы и **ИвановИИМосква2** для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов.

При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указывается вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатуры организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении (Пример: Тезисы ИвановИИМосква 2, Тезисы РНЦХМосква10)

Тезисы отправлять по адресу: 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, ФГУ «ГНИЦ ПМ» Росмедтехнологий, Оргкомитет Конгресса кардиологов.

ВНИМАНИЕ! Вместе с тезисами в обязательном порядке необходимо прислать файл с информацией о контактном лице (название тезисов, авторы, учреждение, город, страна, Ф.И.О. одного из авторов для переписки, его адрес, телефон, факс, электронная почта).

Тезисы, оформленные с нарушением требований, а также присланные по факсу рассматриваться не будут.

Пример оформления тезисов:

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ (точку не ставить)

Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С.

ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий», Москва, Россия; ЛГМУ, Луганск, Украина (точку не ставить)

В рамках Конгресса будут проводиться:

А. Конкурс молодых ученых

- К участию в конкурсе допускаются лица в возрасте до 35 лет.
- Автор (без соавторов) представляет на конкурс только одну работу.
- Для проведения предварительной экспертизы в Оргкомитет необходимо направить до 10 апреля 2008г, с пометкой «На конкурс» в 2-х экземплярах следующие документы:
- конкурсная работа (статья объемом до 6 страниц, через 1,5 интервала, без библиографии),
- тезисы конкурсной работы (для включения в Сборник тезисов докладов),
- сведения об авторе (Ф.И.О., место работы, область научных интересов, адрес, контактный телефон, электронная почта),
- направление от учреждения,
- рекомендация научного руководителя

Работа допускается к финалу конкурса по итогам предварительной независимой экспертизы.

Результаты экспертизы будут размещены на сайте <http://www.cardiosite.ru> после 20 июля 2008г.

Процедура финала Конкурса включает устный доклад (время выступления 15 минут).

Победители конкурса награждаются премиями и дипломами ВНОК.

Б. Школы по различным направлениям кардиологии

Для производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования будут организованы:

- Сателлитные симпозиумы;
- Доклады в рамках научной программы;
- Выставка лекарственных средств, современных технологий, специализированных изданий, изделий медицинского назначения.

ВНИМАНИЕ! Согласно постановлению оргкомитета один участник может выступать с докладами (в том числе быть председателем) не больше 5 раз. Председательство и доклад на одном заседании оценивается как одно выступление.

Е-mail для заявки на участие в научной программе:

programma@gnicpm.ru

Е-mail для заявки на участие в выставке:

vistavka@gnicpm.ru

Проживание иногородних участников планируется в ближайших к месту проведения Конгресса гостиницах «Спутник», «Орленок» и «Академическая». По всем вопросам, связанным с бронированием мест и проживанием, необходимо обращаться к Полянской Юлии

тел.: (495) 730-61-18, факс: (495) 956-89-34

e-mail: J.Polyanskaya@intourist.ru

Бронирование номеров будет осуществляться только для лиц, которые оплатили стоимость брони.

Адрес Оргкомитета:

101990, г. Москва, Петроверигский пер., дом 10, каб 231 (ФГУ «ГНИЦ ПМ Росмедтехнологий»)

Оргкомитет конгресса кардиологов

Ответственный секретарь –

д.м.н. Мамедов Мехман Ниязиевич

Тел (495) 627-03-95

E-mail: mmamedov@gnicpm.ru

Официальный сайт:

<http://www.cardiosite.ru> (информация по Конгрессу)

РЕГИСТРАЦИОННАЯ ФОРМА
участника объединенного Российского национального конгресса
кардиологов СНГ

Москва, 7-9 октября 2008 г.

Пожалуйста, заполняйте форму печатными буквами

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Должность _____

Ученая степень _____ Ученое звание _____

Место работы _____

Служебный адрес с индексом _____

Домашний адрес с индексом _____

Телефон: служебный с кодом города _____

домашний с кодом города _____

Факс с кодом города _____

Email _____

Оплата регистрационного взноса: Дата _____, № квитанции _____

Просьба поставить ☒ в соответствующих квадратах:

Нуждается ли Вы в гостинице: ☐ да ☐ нет

Тип номера: ☐ одноместный ☐ одно место в двухместном номере

Дата приезда _____ Дата отъезда _____

Регистрационную форму необходимо выслать в Оргкомитет
до 1 сентября 2008 года на электронный адрес:

registrasiya@gnicpm.ru

Зарегистрироваться можно и на сайте ВНОК: **www.cardiosite.ru**

ИНФОРМАЦИЯ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИИ Министерства образования и науки Российской Федерации

ПЕРЕЧЕНЬ

ведущих рецензируемых научных журналов и изданий по медицине, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (редакция от июля 2007 г.)

Издания, рекомендованные для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, отмечены в Перечне звездочками (*). Публикации результатов научных исследований соискателей ученой степени кандидата наук размещаются в любом издании указанного Перечня

Авиакосмическая и экологическая медицина*	Журнал акушерства и женских болезней*	Профилактика заболеваний и укрепление здоровья
Акушерство и гинекология*	Журнал вопросы нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко	Психиатрия
Аллергология	Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*	Психическое здоровье*
Аллергология и иммунология*	Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова + Stroke*	Пульмонология*
Ангиология и сосудистая хирургия	Здоровье населения и среда обитания	Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)
Андрология и генитальная хирургия	Здравоохранение Российской Федерации*	Рациональная фармакотерапия в кардиологии*
Анестезиология и реаниматология*	Иммунология*	Регионарное кровообращение и микроциркуляция
Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*	Институт стоматологии*	Российская оториноларингология*
Анналы хирургии*	Инфекционные болезни*	Российская педиатрическая офтальмология
Анналы хирургической гепатологии*	Казанский медицинский журнал*	Российская ринология
Антибиотики и химиотерапия	Кардиоваскулярная терапия и профилактика	Российские медицинские вести
Архив патологии*	Кардиология*	Российские нанотехнологии*
Астма	Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*	Российский аллергологический журнал*
Биохимия*	Клеточные технологии в биологии и медицине*	Российский биотерапевтический журнал
Боль	Клиническая лабораторная диагностика*	Российский вестник акушера-гинеколога*
Бюллетень Научного центра сердечно – сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*	Клиническая медицина*	Российский вестник дентальной имплантологии
Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук	Клиническая офтальмология	Российский вестник перинатологии и педиатрии
Бюллетень сибирской медицины	Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия	Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*
Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*	Клиническая неврология	Российский журнал кожных и венерических болезней*
Вестник аритмологии	Клиническая стоматология*	Российский иммунологический журнал
Вестник Военно-медицинской академии*	Клиническая фармакология и терапия*	Российский кардиологический журнал
Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*	Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*	Российский медико-биологический вестник им. академика И.П.Павлова*
Вестник восстановительной медицины*	Кремлевская медицина. Клинический вестник	Российский медицинский журнал
Вестник дерматологии и венерологии*	Курский научно-практический вестник: «Человек и его здоровье»	Российский онкологический журнал*
Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова*	Лазерная медицина	Российский педиатрический журнал*
Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина	Медико-социальная экспертиза и реабилитация*	Российский психиатрический журнал*
Вестник новых медицинских технологий*	Медицина катастроф*	Российский стоматологический журнал*
Вестник оториноларингологии*	Медицина критических состояний	Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*
Вестник офтальмологии*	Медицина труда и промышленная экология*	Саратовский научно-медицинский журнал
Вестник последипломного медицинского образования	Медицинская визуализация	Сахарный диабет*
Вестник рентгенологии и радиологии*	Медицинская генетика*	Сердечная недостаточность*
Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина*	Медицинская иммунология*	Сибирский вестник психиатрии и наркологии*
Вестник Российской академии медицинских наук*	Медицинская наука и образование Урала	Сибирский медицинский журнал (г. Томск)
Вестник Российской военно-медицинской академии*	Медицинская паразитология и паразитарные болезни*	Сибирский онкологический журнал*
Вестник РУДН Серия «Медицина»	Медицинская помощь	Сибирское медицинское обозрение
Вестник Санкт-Петербургского университета Серия 11. Медицина*	Медицинская радиология и радиационная безопасность*	Системный анализ и управление в биомедицинских системах*
Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии	Медицинский академический журнал	Скорая медицинская помощь
Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова*	Медицинское право	Социология медицины
Вестник трансплантологии и искусственных органов	Международный журнал по иммунореабилитации	Стоматология*
Вестник Уральской медицинской академической науки	Микология и фитопатология	Стоматология детского возраста и профилактика*
Вестник хирургии им.И.И.Грекова*	Молекулярная биология	Стоматология для всех
Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия Образование, здравоохранение, физическая культура	Молекулярная медицина*	Судебно-медицинская экспертиза*
Водоснабжение и санитарная техника*	Морфологические ведомости*	Терапевтический архив*
Военно-медицинский журнал*	Морфология*	Технология живых систем*
Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*	Наркология*	Тихоокеанский медицинский журнал
Вопросы вирусологии*	Наркология*	Токсикологический вестник*
Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*	Научно-практическая ревматология	Травматология и ортопедия России*
Вопросы детской диетологии*	Неврологический вестник (журнал им.В.М.Бехтерева) *	Ультразвуковая и функциональная диагностика
Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*	Неврологический журнал*	Уральский медицинский журнал
Вопросы наркологии*	Нейрохимия	Урология*
Вопросы онкологии*	Нефрология	Успехи геронтологии*
Вопросы питания*	Нефрология и диализ	Успехи современной биологии*
Вопросы практической педиатрии*	Нижегородский медицинский журнал	Ученые записки Казанского государственного университета
Вопросы современной педиатрии*	Новая аптека	Серия. Естественные науки
Врач*	Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева	Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова
Врач скорой помощи	Общая реаниматология*	Фарматека
Гематология и трансфузиология*	Общественное здоровье и здравоохранение*	Фармация
Гигиена и санитария*	Онкоурология*	Физиотерапия, бальнеология и реабилитация
Глаукома*	Ортодонтия*	Хирург
Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*	Остеопороз и остеопатия*	Хирургия позвоночника*
Дальневосточный журнал инфекционной патологии	Офтальмология	Хирургия
Дальневосточный медицинский журнал*	Офтальмохирургия*	Журнал им. Н.И.Пирогова*
Дезинфекционное дело*	Паллиативная медицина и реабилитация*	Цитокины и воспаление
Детская и подростковая реабилитация	Патология кровообращения и кардиохирургия	Экология человека
Детская онкология*	Патофизиология и экспериментальная терапия*	Экономика здравоохранения
Детская хирургия*	Педиатрическая фармакология	Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*
Детские инфекции	Педиатрия	Экспериментальная и клиническая фармакология
	Журнал им. Г.Н.Сперанского*	Эндоскопическая хирургия*
	Практическая неврология и нейрореабилитация	Эпидемиология и вакцинопрофилактика
	Проблемы безопасности и чрезвычайных ситуаций	Эпидемиология и инфекционные болезни*
	Проблемы медицинской микологии	Эфферентная терапия
	Проблемы особо опасных инфекций	Якутский медицинский журнал
	Проблемы репродукции	«Cathedra» - стоматологическое образование
	Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*	Dental Forum
	Проблемы туберкулеза и болезней легких *	
	Проблемы управления здравоохранением	
	Проблемы эндокринологии*	

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:

110990 Москва, Петроверигский пер., 10, каб. 117, 119.

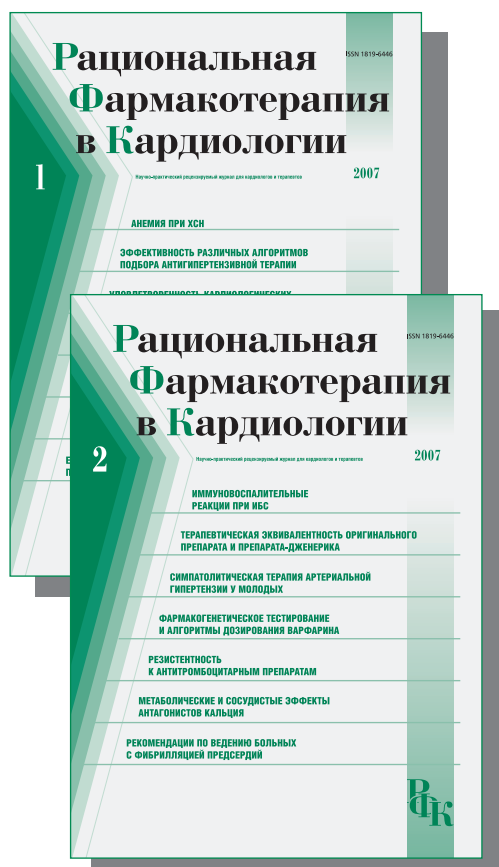
Тел.: (495) 625-37-49;

или по электронному адресу:

**E-mail: pharmtherc@mtu-net.ru
rpc@stic.com.ru**

- В начале пишутся 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.
- Редакция 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 редакция может по своему усмотрению проводить научное редактирование и вносить правки в статью или отказать в публикации.
- Редакция 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, приводимой 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 статьей 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.
- Переписка 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.

8
0
0
2

Извещение



Форма № ПД-4
ООО "Столичная Издательская Компания"
(полное наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001
(ИНН заказчика платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
г. ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(полное наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата Сумма платежа руб. коп.

Кассир

Платежный подписант

ООО "Столичная Издательская Компания"
(полное наименование получателя платежа)
ИНН 7718527043 / КПП 771801001
(ИНН заказчика платежа)
№ 40702810105000004309
(номер счета получателя платежа)
г. ВТБ 24 (ЗАО) г. Москва
(полное наименование банка и банковские реквизиты)

Корр. счет 30101810100000000716
БИК 044525716

подписка на журнал РФК
(наименование платежа)

Дата Сумма платежа руб. коп.

Квитанция

Кассир

Платежный подписант



Столичная Издательская Компания

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



Широкому кругу больных с высоким сердечно-сосудистым риском



• **Эффективное
и безопасное
лечение
гипертензии**

• **Предупреждение
жизне-
угрожающих
аритмий**

• **Профилактика
инфаркта
миокарда**

• **Доказанное
снижение
коронарных
катастроф**



Регистр. № 015639/01 от 27.04.2004

ЭГИЛОК® (метопролол)

• **Применение и дозы.** Обычная доза классического Эгилека 100 - 200 мг в сутки в два приема, максимальная доза — 400 мг/сут. в два приема. Обычная доза Эгилека Ретард - 1 таб (50 или 100 мг) в сутки, максимальная доза 200 мг/сут. в один приём.

• **Форма выпуска.** Делимые таблетки 25 и 50 мг метопролола по 60 шт. в упаковке, 100 мг – по 30 и 60 шт. в упаковке. Ретард таблетки 50 и 100 мг по 10 и 30 шт в упаковке.

• **Показания к применению.** Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия,

нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность, профилактика приступов мигрени.

• **Противопоказания.** АВ-блокада II, III степени, синоатриальная блокада, ЧСС менее 50 уд/мин, синдром слабости синусового узла, систолическое АД ниже 90 мм рт.ст., острая сердечная недостаточность, выраженные нарушения периферического кровообращения.

• **Побочное действие.** Нарушение атриовентрикулярной проводимости, брадикардия, синдром Рейно, бронхоспазм, головокружение, утомляемость.

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

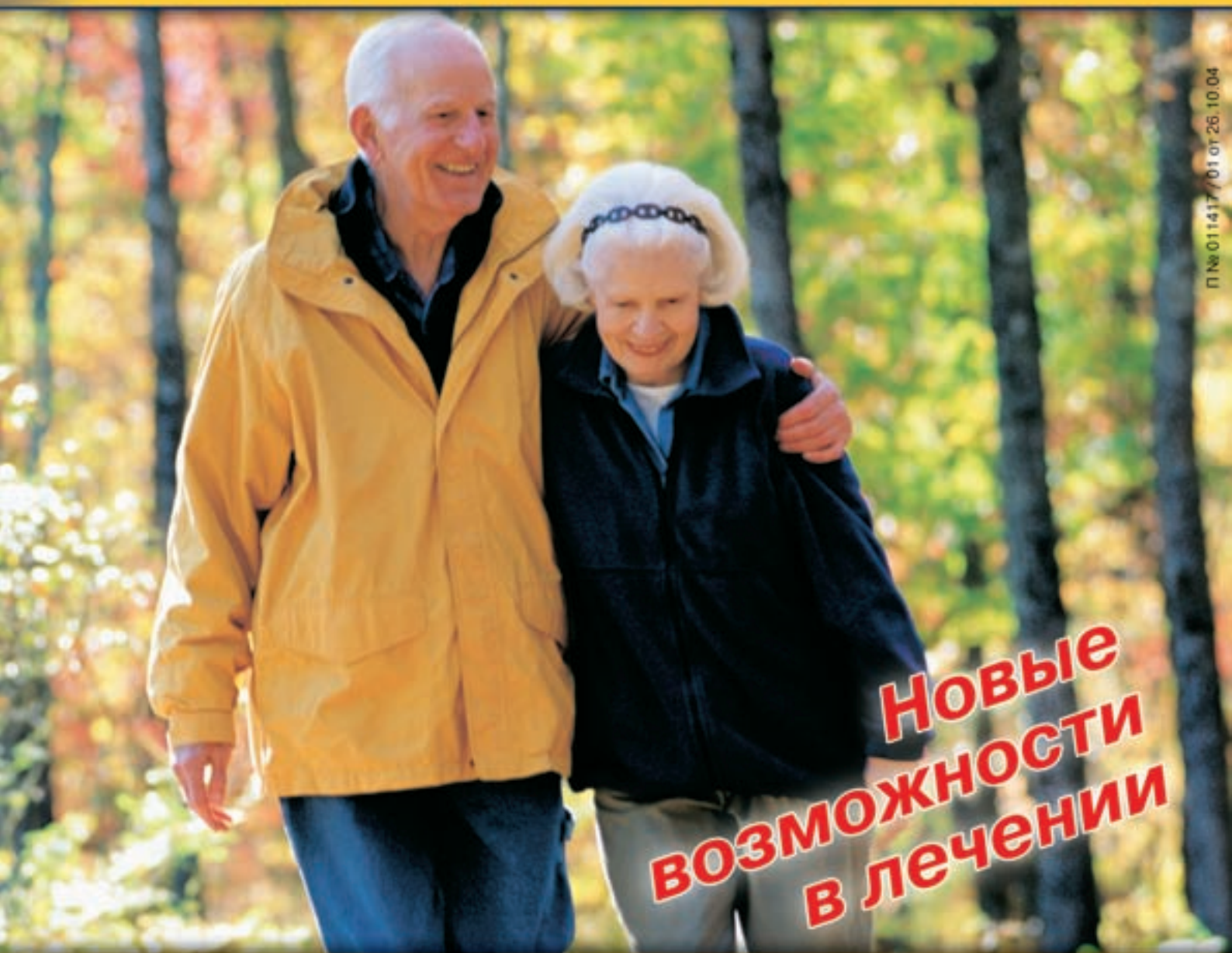
Региональные представительства:
Санкт-Петербург: (812) 444–13–91, Ростов-на-Дону: (8632) 63–86–67



Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5—5 мг 1 раз в сутки



**НОВЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ
В ЛЕЧЕНИИ**

- ✦ Уникальный двойной механизм действия
- ✦ Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия
- ✦ Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект
- ✦ Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

<http://www.berlin-chemie.ru>